

LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI (LILT)
 Sezione Prov. di Ferrara
 Associazione di Promozione Sociale (APS)
 c/o MCR, Corso Isonzo, 53, 44121 Ferrara Tel: 3409780408. C.F. 93004630385
www.legatumoriferrara.it, e-mail: info@legatumoriferrara.it
 IBAN: IT 30 Z 01030 13004 000001968886

Piano di lavoro progettuale Bando di ricerca sanitaria 2016
 "programma 5 per mille anno 2014"

Alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori
 Via Alessandro Torlonia, 15
 00161 – Roma

Piano di lavoro progettuale

Il sottoscritto Dr. Gullini Sergio
 in qualità di Presidente della Sezione Provinciale di Ferrara con sede legale in Corso Isonzo 53, 44121, Ferrara, Codice Fiscale 93004630385,
 intende richiedere alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Sede Centrale – un finanziamento nell'ambito del "programma 5 per mille anno 2014" tramite il predisposto "piano di lavoro progettuale".

Dispositivo a base di sensori di composti organici volatili per lo screening del cancro al colon-retto: validazione clinica, raccolta dati e loro disseminazione.

Area tematica: 2) Prevenzione secondaria: approcci innovativi nella diagnosi precoce dei tumori e nel miglioramento della qualità dei percorsi di diagnosi precoce

Durata: Annuale Biennale

Costo finanziato con fondi oggetto del bando di ricerca sanitaria 2015 LILT: €55000	Costo complessivo del progetto (se co-finanziato): €96000
Responsabile del Progetto: Prof. Cesare Malagù, Dipartimento di Fisica e Scienze della Terra (UNIFE), malagu@fe.infn.it	
Background Il progetto nasce dalla stretta collaborazione tra il Laboratorio Sensori (LS) del Dipartimento di Fisica e Scienze della Terra (Università di Ferrara) , la startup SCENT S.r.l. e la Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT) di Ferrara . Il LS si occupa da più di vent'anni della realizzazione della tecnologia sensoristica, realizzando sensori per gas capaci di rivelare percentuali di composti nell'ordine di decine di parti per miliardo ed applicabili a diversi ambiti (e.g., industriale, agroalimentare, monitoraggio ambientale, etc). Il 1 Aprile 2015, alcuni membri del LS hanno costituito una startup, SCENT S.r.l. (acronimo di Semiconductor-Based Electronic Network for Tumors) la quale applica la tecnologia sensoristica alla progettazione, test e produzione di strumenti di screening per rivelare formazioni tumorali attraverso analisi di variazioni chimiche nelle composizioni dei gas emessi dal corpo, sia direttamente che indirettamente attraverso materiale organico. Tali screening risultano innovativi rispetto a quelli tradizionali basati sull'analisi di materiale organico prelevato da tessuti umani, con il vantaggio di essere meno invasivi per il paziente e più completi, in quanto vengono analizzate numerose variabili mai prese in considerazione dagli strumenti in commercio, ma efficaci marcatori tumorali secondo la letteratura scientifica. La recente collaborazione con la LILT, di cui due soci di SCENT S.r.l. erano già soci, ha messo in luce gli interessi comuni nell'ambito della ricerca medica preventiva per il tumore al colon-retto. Terzo tumore per diffusione del mondo, ma con alto tasso di curabilità se individuato quando ancora in fase iniziale. <p style="text-align: center;">Lo strumento SCENT A1:</p> Una prima applicazione degli strumenti realizzati da SCENT S.r.l. riguarda lo screening preliminare di formazioni tumorali al colon-retto (sin dallo stadio di adenoma). Lo strumento per il monitoraggio, indicato con il nome di SCENT A1, ora in forma prototipale (numero di brevetto italiano: RM20144000595 ed ottenuta la richiesta di estensione internazionale PCT grazie ai fondi dell'Università di Ferrara), ha come caratteristiche portabilità, basso costo e semplicità di utilizzo anche da parte di personale non qualificato. SCENT A1 costituirà una forma di pre-analisi nell'ambito della diagnostica del cancro al colon-retto (CCR), che attualmente si affida a metodologie non completamente affidabili, come la ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT), oppure invasive e costose, quali la colonscopia e la sigmoidoscopia, fonti di ulteriori disagi per pazienti già debilitati e spesso anziani. L'idea si inserisce nel settore della medicina preventiva, in quanto permette di individuare con costi molto contenuti e con una buona affidabilità, i soggetti da sottoporre poi a colonscopia, tramite una metodica in vitro per diagnosticare la possibile presenza di formazioni tumorali al colon-retto, con screening preliminare. Lo strumento, una volta validato, fornirà al sistema sanitario un metodo di pre-diagnosi sicuro ed efficace, che potrà sostituire il test FOBT, già accettato dal sistema sanitario nello screening del cancro del colon-retto come test iniziale per tutti i soggetti di età superiore a 50 anni. In un primo momento SCENT A1 agirà affiancandosi a quest'ultimo, al fine di ridurre il numero di falsi negativi, la cui esistenza è nota (superiore al 20%) ed è causa di intervento tardivo. Per poi, a validazione avvenuta e dunque certificata la maggiore affidabilità nel ridurre la percentuale di falsi negativi e positivi, si potrà procedere nella richiesta di subentro al posto dell'esame FOBT. Negli stati in cui non è presente il test FOBT o alcun tipo di screening preventivo, come ad esempio Russia, Polonia, Brasile, Spagna, Germania SCENT A1 si proporrà, a seguito della validazione clinica, come metodo di diagnosi preliminare sulla popolazione a rischio. L'introduzione di SCENT A1 ha l'intento di far decrescere il numero di indagini inutili in soggetti falsamente positivi al FOBT e di decessi a causa di tumori non rilevati dai test delle feci, con un notevole impatto socio-sanitario. L'idea è nata a partire dalla lettura ed approfondimento di articoli di interesse medico-scientifico ed è stata oggetto di tre tesi di laurea in fisica. Un ramo in continua evoluzione nella diagnostica dei tumori, è basato sulla rivelazione di composti organici volatili (VOC), composti che presentano un'alta pressione di vapore a temperatura ambiente. Tali composti hanno diversa natura chimica a seconda della tipologia della neoplasia e sono originati dalle cellule alterate a causa della modificazione della struttura proteica della membrana (perossidazione) e dall'attività metabolica. I VOC possono essere identificati sia direttamente, ossia nell'ambiente che circonda la cellula, che indirettamente, tramite il respiro, dopo esser stati convogliati dal flusso sanguigno agli alveoli polmonari. SCENT A1 è incentrato sulla diagnosi preliminare specifica del CCR (sin dallo stadio di adenoma) ed essendo tale tumore localizzato nella regione intestinale, è noto in letteratura e verificato da test di laboratorio, che i VOC da esso generati influenzano direttamente anche la composizione delle feci, alterandone l'odore. Lo strumento di diagnosi da noi proposto è dunque capace di individuare con estrema precisione proprio tali alterazioni, in modo da fornire un criterio di distinzione tra feci di soggetti sani e di soggetti affetti da polipi o carcinomi intestinali. La principale innovazione consiste nell'applicazione delle nano-strutture al campo medico, un settore di notevole interesse attuale sia in ambito industriale che ospedaliero. SCENT A1 è costituito internamente da un array di sensori nano-strutturati a base di polveri di semiconduttori, capaci di monitorare piccole variazioni di concentrazioni gassose dell'ordine delle decine di parti per miliardo (ppb), in linea con le variazioni dei VOC all'interno del corpo umano. Esso fornirà un metodo efficace e non invasivo per lo screening del CCR sin dallo stadio di adenoma, mediante l'analisi dei gas prodotti da un campione di feci. Attualmente SCENT A1 è in forma di MVP (Minimum Viable Product) brevettato in Italia e con deposito di domanda PCT. L'esecuzione di test in laboratorio ha dato riscontri estremamente positivi in merito alla capacità di SCENT A1 di distinguere campioni di feci di soggetti sani, da campioni di pazienti affetti da polipi o cancro, mediante un semplice sistema a soglia (i dati analizzati mediante la tecnica della PCA, analisi delle componenti principali, è mostrata in Fig.1). Ulteriori test in doppio cieco saranno necessari ai fini della	



certificazione dello strumento. Modifiche all'elettronica e packaging contribuiranno a renderlo "user-friendly", meno ingombrante e pronto per l'inserimento sul mercato.

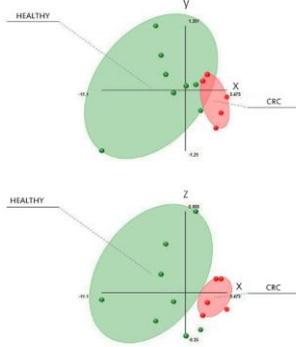


Figura 1: PCA eseguita su un campione di 5 soggetti affetti da CCR (pallini rossi) e 8 casi controllo (pallini verdi) mediante un array di cinque sensori. Un test può ricadere nell'area verde (sani) e rossa (malati) e a seconda della posizione sarà considerato rispettivamente negativo o positivo dal test. Maggiore è il grado di separazione (e minore l'intersezione) tra le due aree e maggiore sarà l'attendibilità del sistema. Le due aree sono ben distinte e ciò indica una buona capacità di discernimento da parte del sistema, nonostante la statistica bassa. Il protocollo di analisi che proponiamo (descritto nelle sezioni seguenti) permetterà di validare clinicamente il dispositivo ed ottenere due aree completamente definite su cui costruire il sistema a soglia.

Stadio attuale del progetto

Da maggio 2016 è stato avviato il protocollo di validazione clinica del dispositivo sperimentale in collaborazione con i gastroenterologi dell'Ospedale Universitario S. Anna di Ferrara (UNIFE) e l'Unità Operativa Igiene Pubblica, Dipartimento Sanità Pubblica (AUSL).

A seguito dell'approvazione dello stesso da parte del Comitato Etico, tutti i soggetti risultati positivi al test FOBT che si rivolgono al Centro Screening di Ferrara sono invitati ad eseguire anche il test SCENT A1 prima di essere sottoposti a colonscopia. Essi

ricevono un contenitore apposito che dovranno restituire congelato con il campione all'interno. Gli esiti del test sono poi confrontati sia con i risultati del FOBT che con quelli della colonscopia, eletta a gold standard.

I primi risultati sono stati incoraggianti come espresso nella curva di ROC in figura:

Applicazioni di SCENT A1

L'ingresso sul mercato italiano di SCENT A1 sarà un effettivo passo in avanti nel campo dello screening preliminare del CCR in tutti i suoi stadi (adenoma e carcinoma). SCENT A1 avrà l'obiettivo di eliminare gli errori di secondo tipo (falsi negativi) del FOBT. La portabilità, il costo contenuto, la sensibilità e specificità delle indagini, permetteranno la diffusione ad ampio spettro dello strumento in oggetto, il cui cuore è essenzialmente costituito da una matrice di sensori chimici. Le risposte degli array sensibili ai VOC emessi dai campioni di feci, raccolti direttamente dal paziente seguendo la procedura classica per il FOBT, saranno poi analizzate e costituiranno l'esito positivo o negativo della diagnosi. Il test proposto si adatterà il più possibile alla procedura attualmente impiegata per lo screening del cancro retto-colico, rendendola più sensibile e specifica, cercando anche marcatori tumorali diversi dall'emoglobina.

		Predicted	
		Positive	Negative
Actual	Positive	True Positive (TP) 82	False Negative (FN) 4
	Negative	False Positive (FP) 4	True Negative (TN) 67

Trial clinico

Lo studio è uno studio monocentrico, prospettico in cui verranno arruolati pazienti con FOBT positivo che aderiscono alla campagna di screening regionale per il cancro del colon. Il percorso della campagna di screening prevede che questi pazienti, dopo aver eseguito il FOBT (che abbia dato esito positivo) eseguono normalmente un colloquio preliminare con un operatore sanitario, in cui gli viene spiegato l'utilità di sottoporsi alla colonscopia.

Ai soggetti che accetteranno di eseguire la colonscopia verrà chiesto di fornire un ulteriore piccolo campione di feci. Per tale motivo verrà consegnato un apposito contenitore fornito dall'istituto di fisica. Durante il colloquio preliminare verrà fatto firmare apposito modulo di consenso informato per l'adesione allo studio e un modulo informativo per il Medico Curante. Verrà inoltre somministrato un breve questionario teso ad escludere l'utilizzo di farmaci o altre condizioni che possano influenzare l'analisi dei VOC.

Il giorno in cui il paziente si presenterà all'Endoscopia Digestiva dell'Ospedale Sant'Anna per eseguire la colonscopia di screening, consegnerà il campione di feci che verrà conservato in un congelatore apposito. Le feci dovranno essere raccolte in un giorno antecedente a quello in cui viene eseguita la preparazione intestinale e conservate in freezer. Tali campioni verranno poi analizzati dai ricercatori dell'Istituto di Fisica senza essere a conoscenza del risultato della colonscopia.

L'end-point primario è rappresentato del confronto dell'analisi dei VOC rispetto al risultato della colonscopia (presenza/assenza di lesioni neoplastiche/preneoplastiche).

Si valuterà inoltre, come end-point secondario, un'analisi sulla specificità dei VOC rispetto al FOBT nell'identificare adenomi e cancri del colon.

Verranno infine calcolati i costi sostenuti per eseguire l'analisi dei VOC e paragonati con quelli del FOBT.

Lo studio verrà condotto congiuntamente dall'UOC di Gastroenterologia, dal modulo Dipartimentale di Endoscopia Digestiva e dal Dipartimento di Fisica e Scienze della Terra dell'Università di Ferrara.

Il protocollo verrà sottoposto alla valutazione del Comitato Etico e verrà registrato sul sito clinicaltrials.gov.

Compiti specifici delle unità

SCENT S.r.l. grazie alla convenzione con il Dipartimento di Fisica e Scienze della Terra, metterà a disposizione le attrezzature e le competenze per la produzione di sensori e dispositivi per lo screening precedentemente descritto, nonché dell'analisi sia dei campioni attraverso tali prototipi, sia dei dati al fine del affinamento del software integrato. Offrirà inoltre supporto scientifico e tecnico, e si occuperà parzialmente dell'attività divulgativa. Al termine della fase di acquisizione statistica, tutte le pratiche di certificazione e l'inizio della produzione degli strumenti a fine di distribuzione presso le aziende ospedaliere italiane saranno anch'esse attività di competenza della startup. In collaborazione con le altre unità, seminari informativi per il nuovo protocollo di screening, nonché inerente alle qualità del nuovo strumento, saranno preparati e tenuti dal team aziendale. La Sezione Lilt di Ferrara, collaborerà mettendo a disposizione suoi soci medici esperti nel campo (Dr. Sergio Gullini, Dr. Gabriele Anania), soci esperti Dr Sandro Gherardi e all'occorrenza, con altri soci. Parteciperà alle varie fasi di attuazione del lavoro sperimentale, assicurando la collaborazione sia nella raccolta di campioni, che nella gestione degli stessi e nell'analisi dei dati raccolti. La Sezione Lilt di Ferrara collaborerà inoltre nella realizzazione di incontri scientifici e divulgativi per illustrare i dati ottenuti e confermare l'utilità del test nell'ambito dello screening del cancro del colon retto.

Diagramma di Gantt



Risultati Attesi

1) Individuazione dei falsi negativi e positivi del FOBT

Lo scopo del progetto proposto è quello di eseguire una diagnosi preventiva di presenza di adenomi, adenocarcinomi e carcinomi al colon-retto più efficiente rispetto al FOBT, test attualmente adottato dal SSN che tuttavia lascia un ingente numero di falsi negativi. Con il finanziamento richiesto ci si propone anche di realizzare un secondo prototipo al fine di

testare ulteriori sensori in serie sui campioni raccolti dai pazienti oggetto del presente trial clinico e di aumentarne la sensibilità e specificità.

Ci si propone infatti di eseguire con il nuovo prototipo il test sperimentale su altri 170 pazienti entro il termine del progetto per ottenere una statistica significativa, elaborata e diffondere i risultati ottenuti attraverso seminari scientifici, pubblicazioni e conferenze tecniche e aperte al pubblico.

Il vantaggio apportato da SCENT A1 sarà dato dal fatto che, agendo in parallelo al FOBT, permetterà di accertarne o meno la reale attendibilità. L'obiettivo è la definitiva introduzione di tale tecnologia in un programma di screening preventivo promosso dalla regione in, con l'obiettivo di ridurre i test falsamente positivi riducendo così le colonoscopie non necessarie. La statistica sui veri positivi è infatti molto bassa poiché il test FOBT presenta oltre il 60% di falsi positivi e questo dato rispecchia perfettamente le prime analisi eseguite nel corso del protocollo.

I vantaggi apportati saranno di doppia natura, in quanto interesseranno sia l'aspetto economico che quello socio-sanitario.

Il valore del progetto è proporzionale al numero di test eseguiti sui pazienti, considerando anche i costi per l'impiego di materiali di consumo quali i contenitori per la raccolta e l'analisi delle feci e per la realizzazione dei sensori ad alto contenuto tecnologico che sarà a carico del Dipartimento di Fisica e Scienze della Terra di UNIFE. La ditta Scent S.r.l. fornirà il primo prototipo per le misure e l'assistenza tecnica. La dotazione richiesta alla Lilt servirà per attivare anche una borsa di studio in quota parte a giovani laureati, per la raccolta e analisi dati e la successiva diffusione.

2) Maggiore approfondimento dello stato di salute

Attualmente, se nelle feci del paziente sono rinvenute tracce di sangue occulto, è strettamente consigliabile eseguire una colonoscopia di accertamento. Tuttavia **dati della letteratura Nazionale e Internazionale** stimano che circa un 20% dei pazienti risultati positivi, a seguito del successivo colloquio di routine con il gastroenterologo, si rifiutano di eseguire un test così invasivo, sottovalutando l'estrema pericolosità di tale scelta. Il valore della seconda analisi attraverso SCENT A1 emerge anche in questi casi: quando a seguito della positività del test FOBT il paziente, invitato dal gastroenterologo a sottoporsi alla colonoscopia, si rifiuta. A questo punto la conferma di una ulteriore positività al test SCENT A1 costituirà un migliore elemento di persuasione in mano al medico per convincere il paziente ad approfondire il proprio stato di salute attraverso la colonoscopia.

Dati statistici si possono ricavare dalla pubblicazione: The sensitivity, specificity, predictive values, and likelihood ratios of fecal occult blood test for the detection of colorectal cancer in hospital settings Elsafy SH1, Alqahtani NI1, Zakary NY2, Al Zahrani EM3.

La collaborazione con la Sezione LILT di Ferrara sarà di fondamentale supporto per la sensibilizzazione dei cittadini alla prevenzione, nonché per la divulgazione del metodo una volta ottenuta la validazione clinica del dispositivo e ottenuto il consenso degli "organi" Regionali. LILT infatti possiede gli strumenti giusti per arrivare alla gente, promuovendo la diffusione del test negli ospedali, nelle cliniche private e anche negli ambulatori dei singoli medici ed incoraggiando i cittadini ad affrontare tutte le tappe di screening consigliate partendo dalla prevenzione stessa del tumore, in accordo con il Piano Nazionale di Screening del cancro del colon-retto (cioè una volta stabilito che il nostro test è meglio del FIT e a costi simili o più contenuti ed è facile da applicare, si potrà chiedere che la Regione lo adotti come metodica da sostituire il Fit nello screening.

Enti coinvolti:

- Dipartimento di Fisica e Scienze della Terra (UNIFE), Laboratorio Sensori in cui viene prodotta in toto la tecnologia sensoristica alla base della realizzazione dei dispositivi -Responsabile: Prof. Cesare Malagù;
- SCENT S.r.l., startup che progetta e produce i dispositivi di screening medicale (tra cui lo strumento per l'identificazione del CCR mediante analisi delle esalazioni prodotte dalle feci)
- LILT, divulgazione della metodologia di screening innovativa al fine che possa essere introdotta nel SSN e sensibilizzazione dei cittadini alla prevenzione per il CCR - Responsabile: Dott. Sergio Gullini;

Saranno coinvolti due dottorandi (Dr. Nicolò Landini e Dr. Giulia Zonta) del Dipartimento di Fisica e Scienze della Terra, di età inferiore a 35 anni, per un totale di 16 mesi-uomo che saranno rendicontati alla voce 1 della tabella allegata: personale di ricerca. Il cofinanziamento richiesto sarà impiegato per pagare un ulteriore borsista di età inferiore a 35 anni.

Estremi per ricevere il finanziamento

Sezione Provinciale Lilt di Ferrara, con sede in Corso Isonzo 53, 44121, Ferrara; Codice Fiscale 93004630385

In fede,

Il Legale Rappresentante
Presidente della Sezione Provinciale

Il Responsabile del Progetto

Luogo e Data: Ferrara, li 21 novembre 2016