

A.G.C. 20 - Assistenza Sanitaria - **Deliberazione n. 395 del 23 marzo 2010 – Approvazione del progetto : " L'endomicroscopia con laser focale per la diagnosi in vivo dei polipi neoplastici del colon" - Istituto G. Pascale**

ATTESO

Che il cancro del colon retto è la seconda causa di morte per cancro nel mondo occidentale;
Che la metodica della endomicroscopia con laser focale consente di valutare otticamente la struttura morfologica a livello cellulare della mucosa del colon e del polipo;
Che l'uso routinario dell'endomicroscopia a laser focale potrebbe quindi selezionare il tipo di polipo da asportare evitando poliptomie non necessarie riducendo così il rischio delle complicanze;

CONSIDERATO

che ciò garantirebbe da una parte l'abbattimento dei costi legati alle procedure di analisi del campione bioptico migliorando anche la compliance del paziente sottoposto a screening per cancro al colon retto;

PRESO ATTO

- del progetto presentato dalla Direzione Generale dell'Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione Pascale e della relativa richiesta di finanziamento per il progetto denominato : "L'endomicroscopia con laser focale per la diagnosi in vivo dei polipi neoplastici del colon" per un costo complessivo di € 372.000;
- che tale progetto permetterebbe di trattare i pazienti secondo i più moderni standards qualitativi in linea con gli orientamenti internazionali, con conseguente risparmio economico ;

VALUTATA

- la congruità della spesa preventivata e l'aderenza del progetto agli obiettivi della programmazione sanitaria regionale;

Propone e la Giunta a voto unanime

DELIBERA

Per tutto quanto esposto in premessa e che qui si intende integralmente riportato

- di approvare il progetto denominato : L'endomicroscopia con laser focale per la diagnosi in vivo dei polipi neoplastici del colon" proposto dall'Istituto Nazionale dei tumori Fondazione G.Pascale di Napoli, allegato alla presente delibera e che ne è parte integrante ;
- di imputare la spesa di € 372.000 sul capitolo di bilancio 7092 UPB 4.15.38 esercizio finanziario 2010 che presenta la necessaria disponibilità precisando che il finanziamento è riferito al biennio di durata del progetto;
- di stabilire che l'acquisizione di risorse umane per la realizzazione delle attività del progetto avvenga nel rispetto delle vigenti disposizioni in materia, nonché dei provvedimenti adottati dal Commissario ad acta per l'attuazione del piano di rientro;
- di incaricare il Coordinatore dell'AGC 20 ad emanare i necessari provvedimenti per il finanziamento;
- di trasmettere il presente atto al settore Assistenza Sanitaria dell'Area 20 "Assistenza Sanitaria" per i successivi adempimenti ;
- di trasmettere il presente atto al BURC per la successiva pubblicazione.

Il Segretario
Cancellieri

Il Presidente
Bassolino

Prof. Santangelo OK

11 MAR. 2010

DG\184

Napoli, 01/03/2010

All'Assessore alla Sanità della Regione Campania
Prof. Mario Luigi Santangelo

Al Coordinatore dell'Aera 20
Regione Campania

Oggetto: Finanziamento Regionale

In riferimento al progetto: L'endomicroscopia con laser confocale per la diagnosi in vivo dei polipi neoplastici del colon, si conferma il pieno interesse dell'Ente al suo finanziamento in tempi brevi per cui ne approviamo pienamente i contenuti trattandosi di un progetto di rilevante importanza per la Regione Campania.

Restando in attesa di un rapido riscontro, Le inviamo i più cordiali saluti.

REGIONE CAMPANIA

Prot. 2010. 0219348 del 11/03/2010 ore 10,47

Mitt.: FONDAZIONE 'G. PASCALE' NAPOLI

Fascicolo : 2010.LV/1.114

Prevenzione, Assist. Sanitaria - Igiene sanitaria



IL DIRETTORE GENERALE
(*Dr. Tonino Pedicini*)



Progetto di ricerca clinica: L'endomicroscopia con laser confocale per la diagnosi in vivo dei polipi neoplastici del colon

Possibili applicazioni clinico-sanitarie: Utilizzazione dell'endomicroscopia con laser confocale nello screening e nel follow-up di pazienti a rischio di cancro del colon retto, con l'obiettivo di determinare in vivo il potenziale neoplastico dei polipi del colon-retto ed evitare polipectomie endoscopiche dei polipi non neoplastici

COSTO DEL PROGETTO in euro

| | |
|-------------------------------------|------------|
| Costo complessivo del progetto..... | 372.000,00 |
| Finanziamento richiesto..... | 372.000,00 |

PAROLE CHIAVE

Endomicroscopia con laser confocale; adenomi; polipi iperplastici; cancro del colon-retto; screening
Follow-up; diagnosi

DESCRIZIONE DEL PROGETTO: PREMESSE

Il cancro del colon retto (CRC) è la seconda causa di morte per cancro nel mondo occidentale. Il CRC origina nella maggior parte dei casi da un polipo insorto nel colon-retto. Pertanto l'asportazione endoscopica mediante polipectomia in corso di pancoloscopia è divenuta strategia standard per la prevenzione secondaria del CRC. Tuttavia non tutti i polipi rimossi hanno potenziale neoplastico, dal momento che endoscopicamente non è possibile distinguere tra polipi preneoplastici e polipi non neoplastici e tale differenziazione viene effettuata dall'esame istologico del campione asportato. All'incirca il 50% dei polipi asportati endoscopicamente sono polipi iperplastici che non hanno potenziale neoplastico o polipi di diametro < 5 mm a basso rischio. La polipectomia endoscopica di questi polipi non è pertanto necessaria e la sua esecuzione aumenta rischi e costi della pan colonscopia.

Sulla base dei dati sperimentali, l'endomicroscopia con laser confocale è una metodica che consente di valutare otticamente la struttura morfologica a livello cellulare della mucosa del colon e quindi del polipo, consentendo una valutazione ottica del potenziale neoplastico del polipo in maniera simile a quella istologica. L'uso routinario dell'endomicroscopia a laser confocale potrebbe quindi selezionare il tipo di polipo da asportare sulla base dell'istologia ottica, evitando polipectomie non necessarie e, di conseguenza, riducendo il rischio di complicanze, i costi legati alle procedure di analisi del campione bioptico, migliorando nel contempo la compliance del paziente sottoposto allo screening o al follow-up per CRC.

La recente introduzione sul mercato di un sistema di endomicroscopia a laser confocale, dotato di sonde miniaturizzate che possono passare attraverso il canale bioptico dell'endoscopio, (pCLE) ha reso potenzialmente possibile l'applicazione della endomicroscopia a laser confocale nel corso di colonscopia con endoscopi standard per la valutazione/classificazione dei polipi del colon e per l'esame della sede di pregresse mucosectomie al fine di escludere recidive locali.

DESCRIZIONE DEL PROGETTO: OBIETTIVI

1. Determinazione delle caratteristiche endomicroscopiche del CRC, dei polipi preneoplastici (adenomi), dei polipi senza potenziale neoplastico (iperplastici) e della mucosa normale del colon.
2. Identificazione di parametri endomicroscopici che consentano di differenziare gli adenomi dai polipi iperplastici
 - a) Valutazione di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo della pCLE per l'identificazione del CRC, degli adenomi e dei polipi iperplastici
 - b) Comparazione della accuratezza della pCLE con la cromoendoscopia digitale per la classificazione delle lesioni preneoplastiche e neoplastiche del colon

DESCRIZIONE DEL PROGETTO: LE ATTIVITÀ DA REALIZZARE

Nel corso di 24 mesi, soggetti asintomatici o con anamnesi personale di polipi e/o cancro del colon-retto che si sottoporranno a pancoloscopia di screening o di follow-up saranno invitati a partecipare allo studio.

Durante la pancoloscopia, eventuali polipi diagnosticati saranno esaminati mediante cromoendoscopia elettronica e poi con sonda pCLE inserita nel canale operativo del videocolonscopio standard. Immediatamente prima di iniziare l'esame con sonda pCLE, saranno iniettati ev al paziente 2.5 ml di fluoresceina al 10%, la quale si distribuisce nei vasi dell'epitelio gastrointestinale consentendo una accurata visualizzazione dello stesso. Le immagini ottenute saranno acquisite e registrate insieme ad immagini di mucosa normale a circa 5 cm dalla lesione.

Subito dopo la valutazione della lesione con pCLE, quest'ultima sarà asportata ed inviata all'esame istologico.

Le immagini di cromo endoscopia elettronica saranno registrate e valutate in base al pit pattern secondo la classificazione di Kudo

Le immagini di pCLE ottenute saranno quindi valutate dal punto di vista della qualità e poi classificate 1. sulla base del pit pattern secondo la classificazione di Kudo, 2. Sulla base della vascolarizzazione evidenziata mediante fluoresceina.

I risultati diagnostici della pCLE saranno poi comparati con quelli della cromo endoscopia elettronica e con quelli della anatomia patologica, considerata il gold standard.

Sulla base dei dati sperimentali, la pCLE avrebbe una sensibilità per i polipi preneoplastici è dell'83%, con una specificità del 93%. Nel corso dello studio ci si prefigge l'obiettivo di raggiungere una sensibilità della pCLE per gli adenomi pari al 90% che consentirebbe di avere un valore predittivo negativo del 97% per i polipi non neoplastici. Per raggiungere questo obiettivo è necessario arruolare nello studio almeno 450 soggetti dal momento che di questi all'incirca 220 avranno polipi che ne consentiranno l'inclusione nell'analisi dei dati.

Saranno esclusi dallo studio tutti i pazienti che non daranno il loro consenso per iscritto, donne in età fertile che non praticano contraccezione, soggetti allergici alla fluoresceina e quei pazienti che non avranno polipi alla pan coloscopia.

E' previsto un periodo di addestramento dei ricercatori che verrà effettuato sulla base di immagini pCLE di polipi adenomatosi e polipi iperplastici acquisite e fornite da altri sperimentatori esperti di pCLE. Durante tale periodo verrà anche valutato l'interobserver agreement al fine di avere omogeneità di giudizio sulle immagini pCLE con un'accuratezza del 90%.

SEDE DI SVOLGIMENTO DEL PROGETTO

Istituto Nazionale Tumori, Fondazione Pascale, Napoli

RISORSE UMANE

1. Ricercatori clinici dell'INT Fondazione Pascale, afferenti all'AFD di Endoscopia, alla SC di Anatomia Patologica, alla SC Trial Clinici, al Dipartimento EnteroProctologico
2. Infermieri dell'AFD di Endoscopia dell'INT Fondazione Pascale
3. Un infermiere di ricerca da assumere con contratto a tempo determinato
4. Un data manager da assumere con contratto a tempo determinato
5. Un addetto alla attività amministrativa e alla raccolta dati

RISORSE STRUMENTALI E TECNOLOGICHE

1. Sistema confocale per la microendoscopia (MK Cellvizio) costituito da unità laser con sistema confocale per la ripresa e registrazione di immagini microscopiche in fluorescenza per mezzo di sonde a fibre ottiche compatibili con il canale bioptico degli endoscopi standard

COSTI DA SOSTENERE in euro per 2 anni

Materiali di consumo:

| | |
|--|-----------|
| 30 sonde confocali pluriuso (max 20 procedure) lunghe 230 cm, compatibili con canale biotico da 2.8 mm GASTROFLEX..... | 40.000,00 |
| spese di cancelleria/pubblicazioni..... | 20.000,00 |

Personale:

| | |
|---|-----------|
| 1 contratto biennale per infermiere di ricerca con oltre 5 anni di esperienza o personale laureato con specializzazione o dottorato di ricerca o almeno 3 anni di esperienza post-laurea..... | 48.000,00 |
| 1 contratto biennale per data manager, infermiere di ricerca o personale laureato con meno di un anno di esperienza post-laurea..... | 28.000,00 |
| 1 contratto biennale per personale addetto alla raccolta dati..... | 20.000,00 |

Missioni/formazione del personale medico e infermieristico.....40.000,00

Acquisto attrezzature/tecnologie

| | |
|--|------------|
| 1 Sistema confocale per la microendoscopia (MK Cellvizio)..... | 170.000,00 |
| 2 PC portatili per la acquisizione e gestione dei dati..... | 6.000,00 |

TOTALE in euro.....372.000,00

RISULTATI ATTESI

- validare la pCLE quale metodica efficace nel diagnosticare il potenziale neoplastico dei polipi del colon al fine di ridurre rischi e costi delle procedure di screening e sorveglianza del cancro del colon-retto
- selezionare mediante la pCLE i polipi del colon a maggior rischio e di conseguenza una sottopopolazione di pazienti a maggiore rischio di sviluppare neoplasie del grosso intestino

RISORSE FINANZIARIE

Nessuna al di fuori del finanziamento richiesto

DURATA DEL PROGETTO

Durata prevista: 24 mesi, con inizio nell'anno 2010

CRONOPROGRAMMA

| Obiettivo | 1° anno | | 2° anno | |
|---|---------|--|---------|--|
| Formazione personale | | | | |
| Classificazione polipi adenomatosi e iperplastici | | | | |
| Cromoendoscopia elettronica VS Endomicroscopia (pCLE) | | | | |

BIBLIOGRAFIA

- Hawk E.T. LB. Colorectal cancer prevention. J Clin Oncol 2005;23:378-91.
- National Cancer Institute. Cancer Trends Progress Report - 2007 Update. 2008 Jan 7.
- Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;137(2):96-104.
- Seeff LC, Richards TB, Shapiro JA, et al. How many endoscopies are performed for colorectal cancer screening? Results from CDC's survey of endoscopic capacity. Gastroenterology 2004;127(6):1670-7.
- Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for Colonoscopy Surveillance after Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. CA Cancer J Clin 2006;56(3):143-59.

6. Norfleet RG, Ryan ME, Wyman JB. Adenomatous and hyperplastic polyps cannot be reliably distinguished by their appearance through the fiberoptic sigmoidoscope. *Dig Dis Sci* 1988;33(9):1175-7.
7. Huang CS, O'Brien MJ, Yang S, Farraye FA. Hyperplastic Polyps, Serrated Adenomas, and the Serrated Polyp Neoplasia Pathway. *The American Journal of Gastroenterology* 2004;99(11):2242-55.
8. Gross S, Buchner AM, Cangemi JR, et al. A prospective randomized back-to-back trial comparing narrow band imaging to conventional colonoscopy for adenoma detection. *Gastroenterology* 2008;134(4 (Suppl 1):69.
9. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, et al. Bleeding and Perforation After Outpatient Colonoscopy and Their Risk Factors in Usual Clinical Practice. *Gastroenterology* 2008;135(6):1899-906 e1.
10. Buchner AM GM, Murli K, Wolfsen HC, Michael MB. High Resolution Confocal Endomicroscopy Probe System for in vivo Diagnosis of Colorectal Neoplasia [abstract]. *Gastroenterology* 2008;135(1):295.
11. Wallace MB. Improving colorectal adenoma detection: technology or technique? *Gastroenterology* 2007;132(4):1221-3.
12. Hurlstone DP, Cross SS, Slater R, Sanders DS, Brown S. Detecting diminutive colorectal lesions at colonoscopy: a randomised controlled trial of pan-colonic versus targeted chromoscopy. *Gut* 2004;53(3):376-80.
13. Fu KI, Sano Y, Kato S, et al. Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study. *Endoscopy* 2004;36(12):1089-93.
14. Kiesslich R, Burg J, Vieth M, et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 2004;127(3):706-13.
15. Sakashita M IH, Kashida H et al. Virtual Histology of colorectal lesions using laser-scanning confocal microscopy. *Endoscopy* 2003;34(12):1033-8.
16. Polglase AL, McLaren WJ, Skinner SA, Kiesslich R, Neurath MF, Delaney PM. A fluorescence confocal endomicroscope for in vivo microscopy of the upper- and the lower-GI tract. *Gastrointest Endosc* 2005;62(5):686-95.
17. Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, et al. Chromoscopy-Guided Endomicroscopy Increases the Diagnostic Yield of Intraepithelial Neoplasia in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2007;132(3):874-82.
18. Meining A, Saur D, Bajbouj M, et al. In Vivo Histopathology for Detection of Gastrointestinal Neoplasia With a Portable, Confocal Miniprobe: An Examiner Blinded Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007.
19. Rastogi A, Bansal A, Wani S, et al. Narrow-band imaging colonoscopy--a pilot feasibility study for the detection of polyps and correlation of surface patterns with polyp histologic diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2008;67(2):280-6.

 **Dr. ALFONSO TEMPESTA**
Dirigente Responsabile
S.C./ Diagnostica e Terapia Endoscopica