

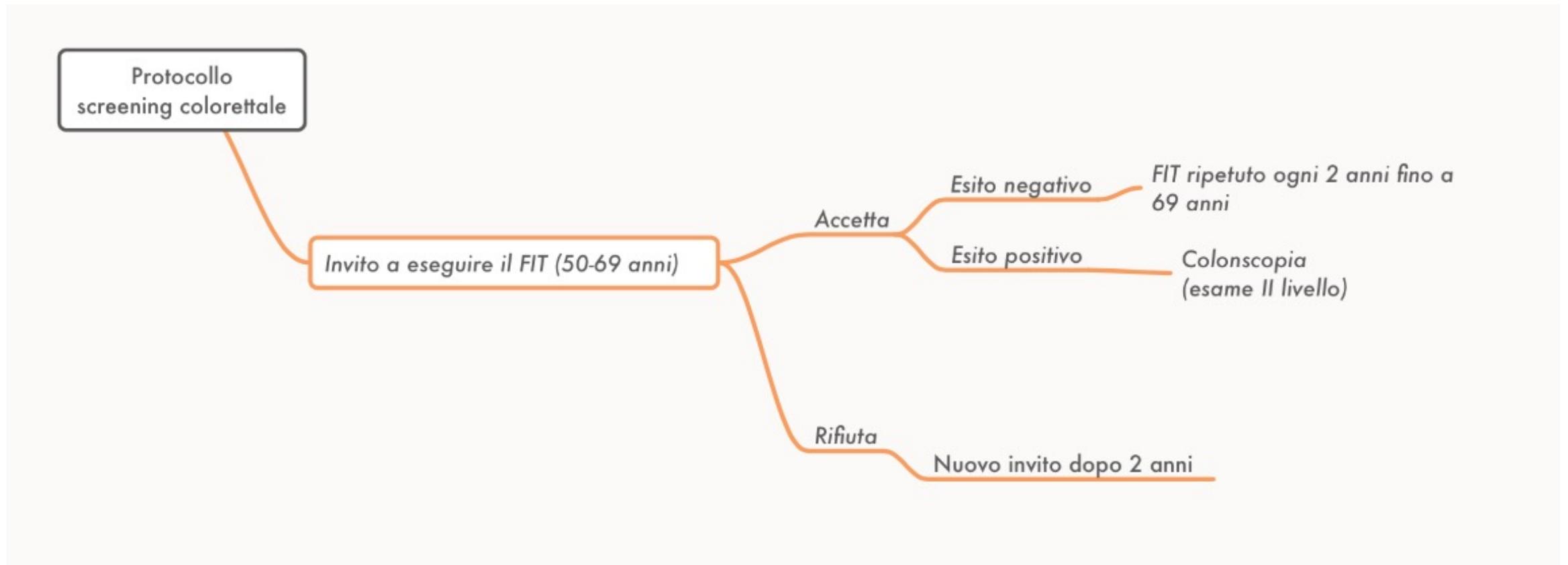
BIOFIT

Uno studio pilota per lo screening personalizzato nel
programma di screening colorettales piemontese

Gianluigi Ferrante – CPO Piemonte



SCREENING COLORETTALE PREVENZIONE SERENA



studio BIOFIT

QUALI VANTAGGI potrei avere dalla partecipazione a questo studio?

Se il suo rischio risulterà nella media, non cambierà nulla rispetto allo standard.

Se farà parte del gruppo 1 (colonscopia) avrà il vantaggio di anticipare la diagnosi di una eventuale lesione evitando di dover ripetere lo screening in futuro.

Se farà parte del gruppo 2 farà uno screening più frequente con una maggiore possibilità di prevenire la malattia o di individuarla precocemente.

Se farà parte del gruppo 3 o 4, non cambierà nulla rispetto allo standard attuale, che è già molto protettivo.

Se farà parte del gruppo 5 farà uno screening meno frequente, riducendo così la possibilità di avere risultati falsamente positivi con conseguenti colonscopie inutili.

QUALI SVANTAGGI potrei avere dalla partecipazione a questo studio?

Se il suo rischio risulterà nella media, non cambierà nulla rispetto allo standard.

Se farà direttamente la colonscopia avrà quel rischio minimo di complicazioni che esiste per questo tipo di esame.

Se avrà uno screening più frequente rispetto allo standard (gruppo 2) potrebbe incorrere più facilmente in risultati falsamente positivi.

Se avrà uno screening meno frequente rispetto allo standard (gruppo 5) potrebbe avere un ritardo nell'individuazione di eventuali lesioni. Questo effetto è però mitigato dal basso rischio di avere lesioni.

COSA SUCCEDE se decido di NON partecipare?

L'adesione è volontaria ed è possibile ritirarsi in qualunque momento senza fornire giustificazioni. Se non desidera prendere parte allo studio non si preoccupi: seguirà gli intervalli e le procedure attualmente previste dal programma di screening e le sarà sempre garantita la migliore assistenza.

DOVE POSSO TROVARE maggiori informazioni?

Se ha dubbi o desidera avere maggiori informazioni può collegarsi al sito del **CPO Piemonte** - Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte:
<https://www.cpo.it/it/>



studio BIOFIT

PERCHÉ questo studio?

Oggi è disponibile un **nuovo metodo** per valutare il rischio individuale di sviluppare un tumore del colon retto. Piccole quantità di sangue nelle feci possono essere rilevate anche se il test è negativo. **La somma delle quantità di sangue** presenti in due test consecutivi **permette di definire diversi livelli di rischio**.

Lo studio BIOFIT ha l'obiettivo di valutare **strategie di screening personalizzate** in base alla misurazione della quantità di sangue di due test consecutivi per rendere lo screening più mirato e accurato.

COSA SUCCEDE se decido di partecipare?

Se il suo Test risulterà negativo, definiremo il suo livello di rischio in base alla somma delle quantità di sangue presenti in questo Test e in quello precedente.

Se il suo rischio risulterà nella media, per lei non cambierà nulla: Prevenzione Serena continuerà a invitarla allo screening con cadenza biennale (standard attuale)

*COSA SIGNIFICA criterio casuale?

L'assegnazione al gruppo di studio avviene "a sorte", come con il lancio di una moneta.

Se il suo **rischio** risulterà **più alto della media**, la assegneremo con un **criterio casuale***, a uno di questi 3 gruppi di studio:

Gruppo 1: la inviteremo a effettuare una colonscopia

Gruppo 2: la inviteremo a ripetere il test del sangue occulto nelle feci a 1 anno di distanza

Gruppo 3: la inviteremo a ripetere il test del sangue occulto nelle feci a 2 anni di distanza (standard attuale)

Se il suo **rischio** risulterà **più basso della media**, la assegneremo, **sempre casualmente***, a uno di questi 2 gruppi di studio:

Gruppo 4: la inviteremo a ripetere il test del sangue occulto nelle feci a 2 anni di distanza (standard attuale)

Gruppo 5: la inviteremo a ripetere il test del sangue occulto nelle feci a 3 anni di distanza

I suoi dati saranno raccolti e analizzati per 10 anni allo scopo di registrare qualunque evento collegato alla presenza di lesioni pre-tumorali o tumorali.

COSA DEVO FARE per partecipare?



Dopo aver letto con attenzione questo foglio informativo, compreso il retro, compili e firmi il modulo sottostante e inserisca tutto il foglio nella busta per la consegna del campione in farmacia:

Io sottoscritto/a _____

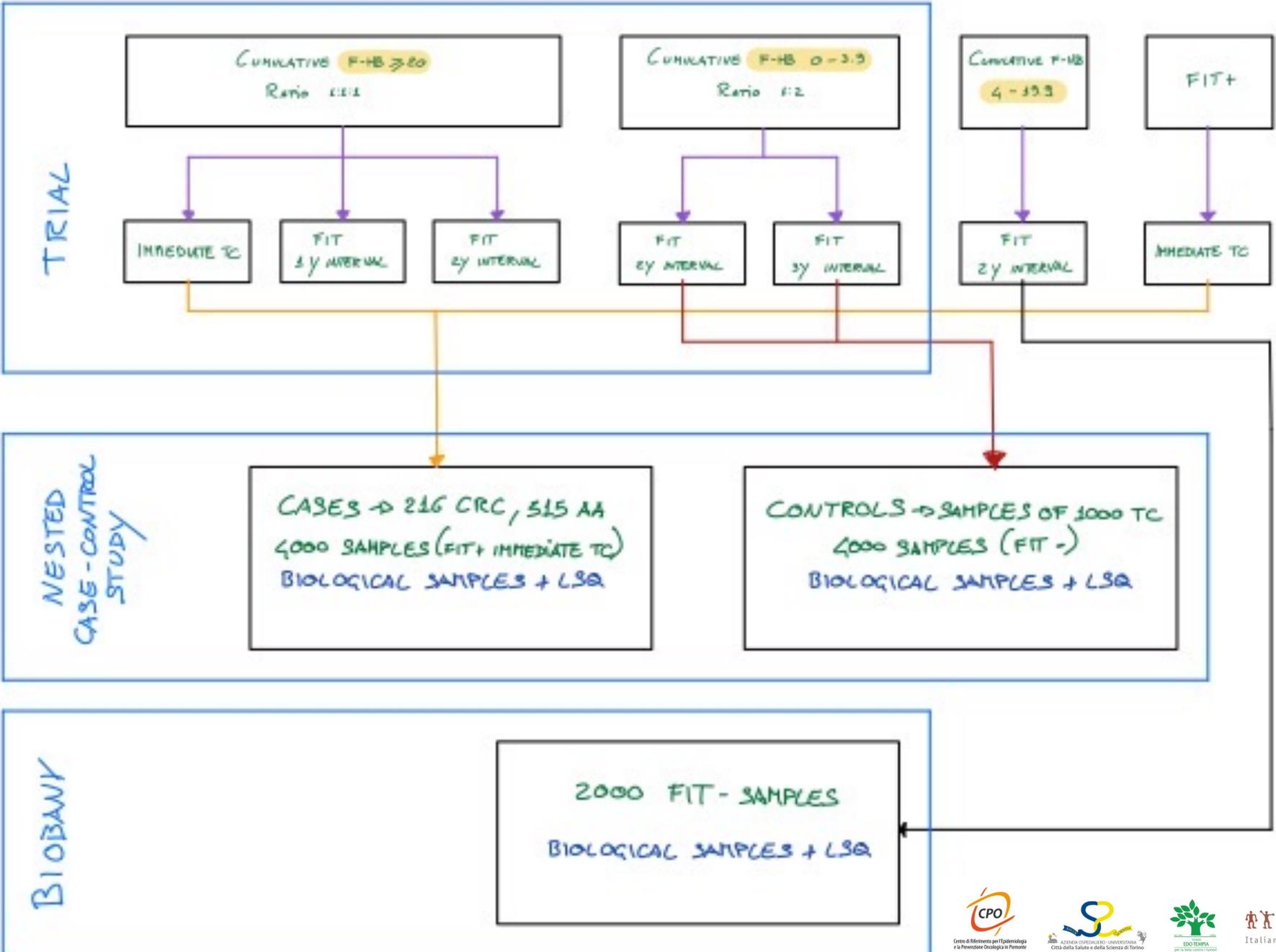
nata/o a _____ il __/__/____

confermo di aver letto e compreso il presente foglio informativo e presto il consenso alla **mia partecipazione allo studio BIOFIT** come sopra descritto.

firma leggibile _____

Segue →

SUBJECTS WITH & PREVIOUS FIT-



TRIAL RANDOMIZZATO: RAZIONALE



Provetta del Test immunochimico per la ricerca del sangue occulto fecale (FIT)

- La sensibilità del singolo round di FIT è bassa per gli adenomi avanzati (AA), ma **abbassare il cut-off del test avrebbe un impatto negativo sulla sostenibilità dei programmi di screening**
- Il FIT risulta falsamente positivo in circa la metà dei casi e **induce una quota importante di colonscopie inutili**

TRIAL RANDOMIZZATO: RAZIONALE E OBIETTIVI

Associazione tra la **somma** della concentrazione di **emoglobina fecale in 2 FIT consecutivi** e

La Detection Rate cumulativa di neoplasie avanzate a 4 anni dopo il II round

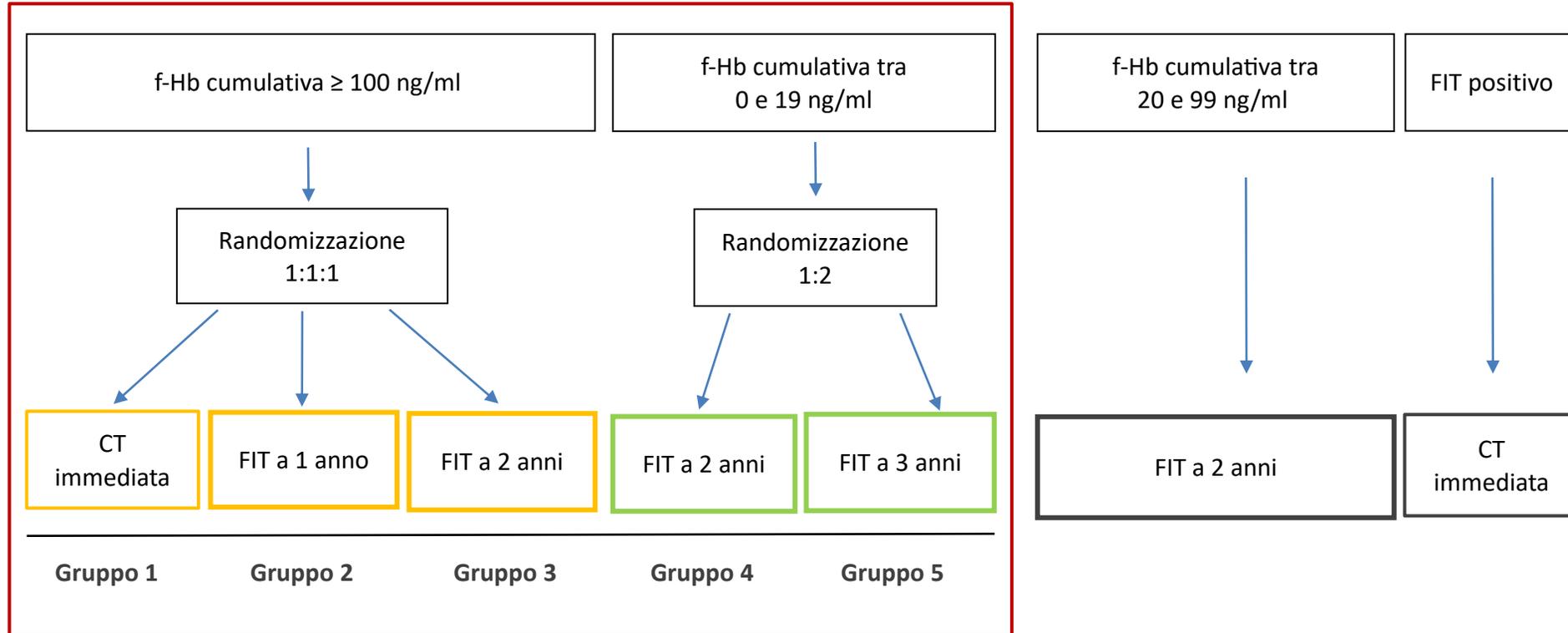
- **1,4%** per i soggetti con una concentrazione di emoglobina **non rilevabile**
- **25,5%** per i soggetti con una concentrazione di emoglobina **$\geq 20 \mu\text{g/g}$ feci (100 ng/ml)**

Senore C., Zappa M., Campari C. et al, 2019 Gut

Obiettivo del trial: valutare l'impatto di un protocollo di screening che preveda l'adozione di percorsi differenziati in base al livello di rischio, definito dalla sommatoria della concentrazione di emoglobina fecale (f-Hb) misurata negli ultimi due FIT consecutivi.

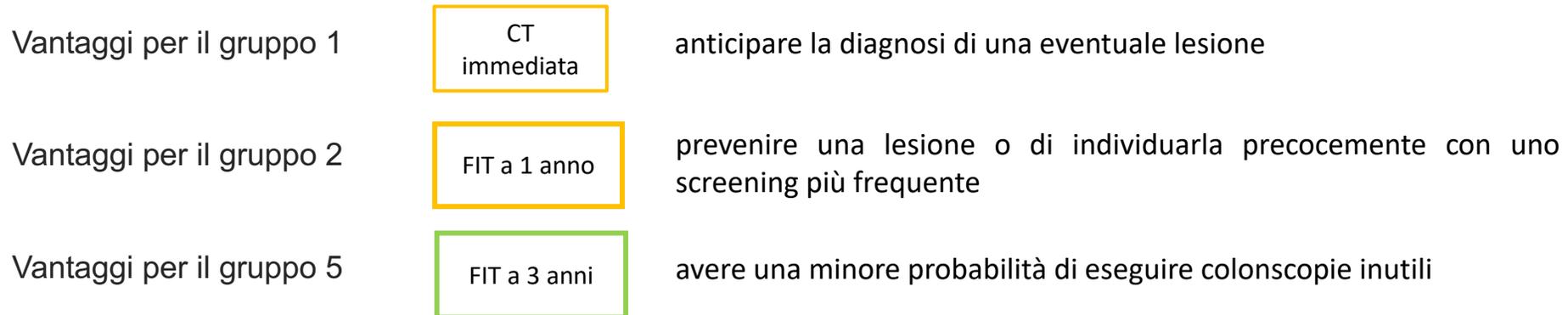
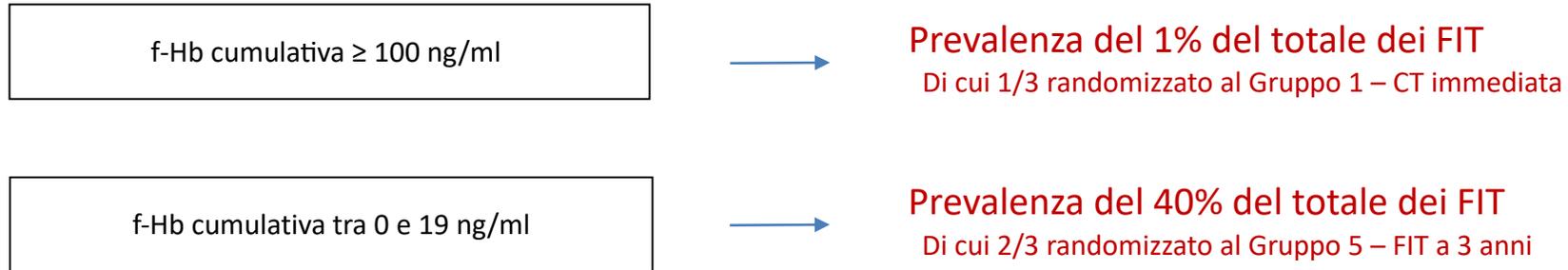
TRIAL RANDOMIZZATO: DISEGNO

Soggetti con un FIT precedente NEGATIVO eseguito entro 3 anni



CT: colonscopia; f-Hb: emoglobina fecale

TRIAL RANDOMIZZATO: DISEGNO



TRIAL RANDOMIZZATO: ENDPOINT

- Tasso di identificazione di Adenomi Avanzati (AA)
- Tasso di identificazione di Carcinomi (CRC)
- Tasso di positività
- Valore predittivo positivo per AA e CRC

TRIAL RANDOMIZZATO: DATI RECLUTAMENTO



Periodo di randomizzazione: da novembre 2022 a marzo 2024

Gruppo di studio	Frequenza	Percentuale	Frequenza	Percentuale
			cumulativa	cumulativa
Gruppo 1	33	1 %	33	1 %
Gruppo 2	32	1 %	65	2 %
Gruppo 3	30	1 %	95	3 %
Gruppo 4	1.107	32 %	1.102	36 %
Gruppo 5	2.207	65 %	3.409	100 %



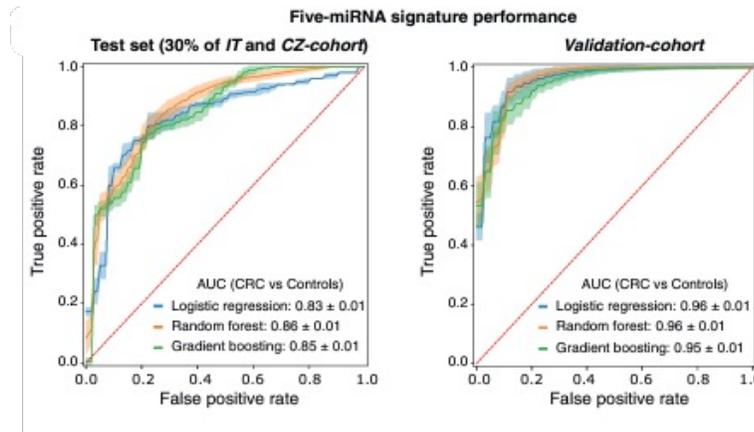
STUDIO CASO-CONTROLLO: RAZIONALE E OBIETTIVI

Una *signature* di 5 miRNA è stata rilevata in campioni di feci, la cui presenza discrimina i pazienti con tumore coloretta dai soggetti di controllo nelle due coorti testate e coorte di validazione.

Pardini & Ferrero et al, 2023 Gastroenterology

Analisi di espressione di miRNA circolanti in campioni di plasma, hanno identificato una molecular signature di miRNA che discrimina i soggetti con carcinoma del colon-retto, o lesioni precancerose, da soggetti sani.

Aherne ST., et al, 2015 BMC Cancer

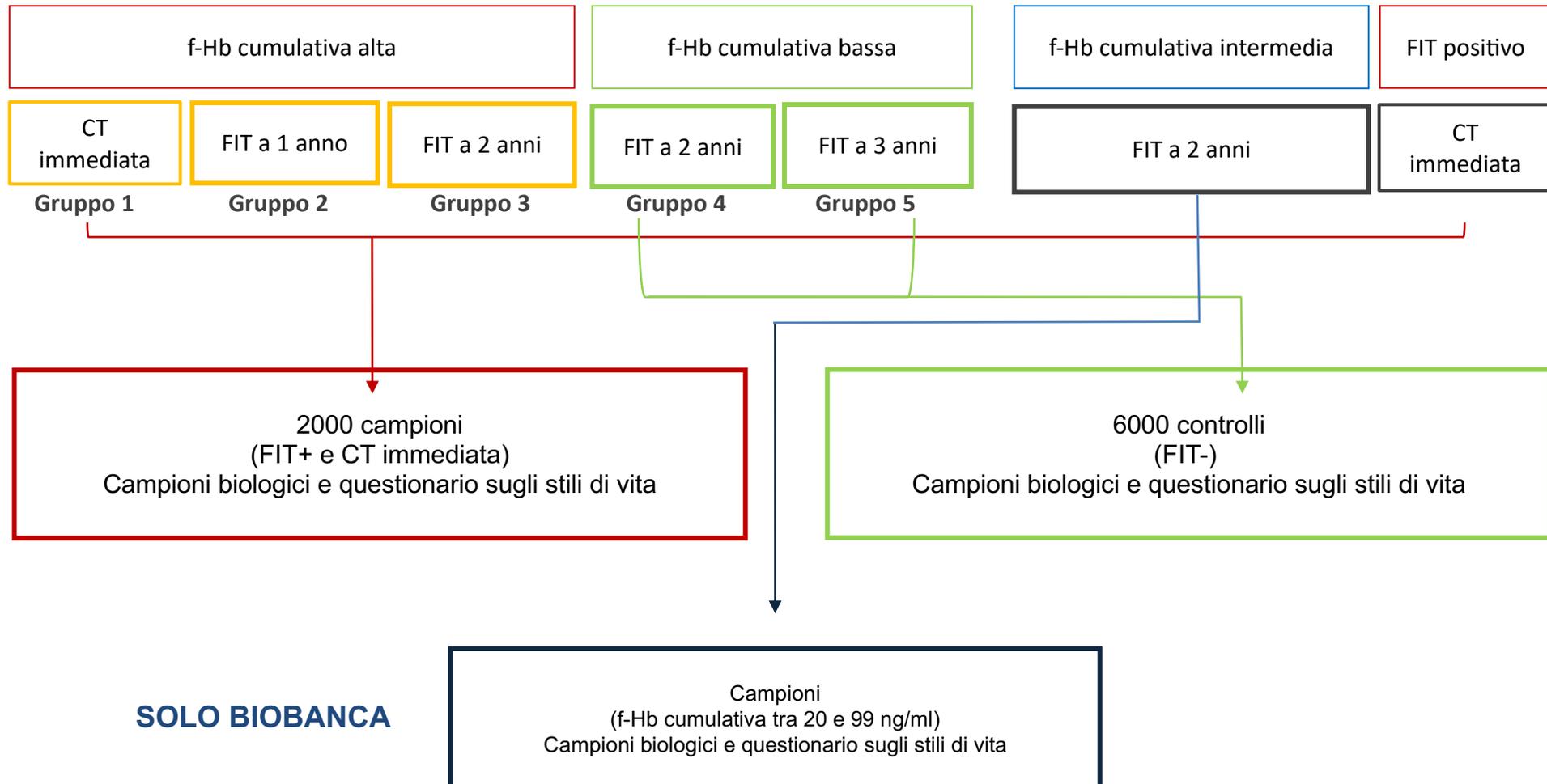


Analisi metagenomiche del microbioma intestinale, hanno identificato un profilo del microbioma specifico per soggetti con carcinoma del colon-retto, che a differenza dei soggetti sani, è riproducibile tra le diverse coorti analizzati.

Thomas AM, et al, 2019 Nat Med

Obiettivo dello studio: Valutare il valore predittivo di alcuni biomarcatori fecali e di uno score sugli stili di vita calcolato a partire da questionari ad-hoc, per il rischio di adenomi avanzati (AA) e carcinomi coloretta (CRC).

STUDIO CASO-CONTROLLO: DISEGNO



STUDIO CASO-CONTROLLO: ENDPOINT

- Sensibilità, specificità e VPP dei biomarcatori per Adenomi Avanzati (AA)
- Sensibilità, specificità e VPP dei biomarcatori per Carcinomi (CRC)

Nel calcolo dell'accuratezza diagnostica dei biomarcatori, terremo conto del ruolo degli stili di vita

STUDIO CASO-CONTROLLO: DATI RECLUTAMENTO



Periodo del reclutamento studio Caso-Controllo
da settembre 2022 a marzo 2024

Gruppo di studio	n. partecipanti
FIT positivo/somma alta (gruppo casi)	524
FIT somma bassa (gruppo controlli)	1.347
FIT somma intermedia (biobanca)	59
TOTALE	1.930



ASPETTATIVE



L'introduzione della **concentrazione cumulativa di f-Hb** nel calcolo del **rischio individuale** può portare a:

- una identificazione ancora più precoce di lesioni intestinali in soggetti ad alto rischio
- una diminuzione di falsi positivi in soggetti a basso rischio

+

Identificare firme molecolari di **miRNA fecali** e profili del **microbioma** associati allo sviluppo di lesioni intestinali

+

Associare fattori individuali come lo **stile di vita** e la **dieta**, con l'espressione dei **biomarcatori** selezionati per il calcolo di **rischio individuale**



Protocollo di screening differenziato in base al rischio individuale



**Maggiore efficacia ed efficienza
del programma di screening**

**Personalizzazione della
medicina/prevenzione**

GRUPPO DI LAVORO

¹Carlo Senore
¹Gianluigi Ferrante
¹Sara Bulfamante
¹Tiziano Bonatti
¹Giulia Casnati
¹Matilde Ceresa
¹Fabrizio Cosso
¹Aurora Di Leo
¹Laura Massari
¹Sabina Pitarella
¹Loredana Rubino
¹Marco Silvani

²Alessio Naccarati
²Barbara Pardini
²Virginia Alberini
²Davide Ricupero
²Giulio Ferrero
²Giulia Francescato
²Sonia Tarallo

³Giovanna Chiorino
³Ilaria Gregnanin
³Giulia Coda
³Sandra De Bianchi
³Sonia Simonetti

⁴ Caterina Maconi

⁵ Milena Vettorello

⁶ Annalisa Castella

⁷ Vittoria Grammatico

¹ CPO Piemonte - Torino
² IIGM - Candiolo
³ Fondo Edo ed Elvo Tempia - Biella

⁴ ASL AL – Alessandria
⁵ ASL BI - Biella
⁶ ASL TO3 – Torino
⁷ ASL TO5 - Torino

Gianluigi Ferrante
gianluigi.ferrante@cpo.it

