



DIAGNOSI MOLECOLARE

Cancro del colon-retto - l'impatto positivo della diagnosi precoce Colox®, un test di screening non invasivo per il cancro del colon-retto

DI COSA SI TRATTA?

Colox® è un test molecolare concepito per individuare gli adenomi del colon, gli stadi precoci e più avanzati del cancro del colon-retto (CCR) a partire da un semplice campione di sangue periferico. Il profilo molecolare del test è rappresentato da 29 biomarcatori molecolari (RNA), identificati basandosi sulla "risposta dell'ospite" e su 2 marcatori tumorali sierici.

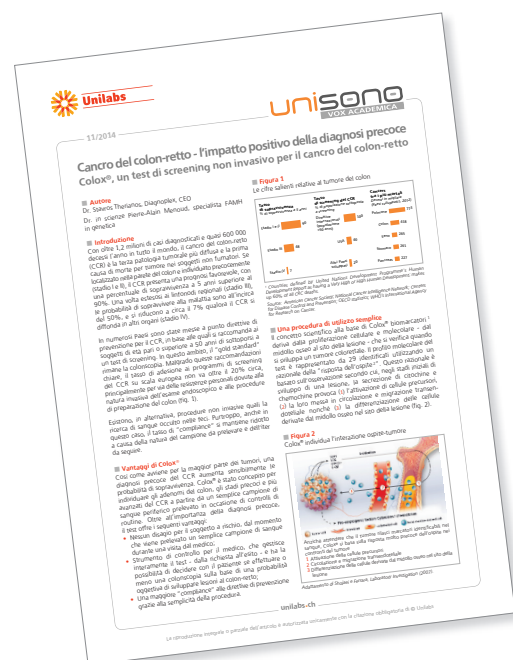
INDICAZIONI / TARGET

Le direttive internazionali di prevenzione del CCR raccomandano ai soggetti asintomatici di età pari o superiore a 50 anni di sottoporsi ad uno screening periodico per il CCR. In questo ambito, il "gold standard" rimane la colonscopia. Colox® è un eccellente strumento innovativo a disposizione del medico generalista e internista, che può informare il paziente e convincerlo, qualora interessato dal problema, ad accettare di sottoporsi ad una colonscopia.

VANTAGGI / INTERESSE DEL TEST

Colox® offre i seguenti vantaggi:

- Nessun disagio per il paziente, dal momento che viene prelevato un semplice campione di sangue
- Strumento di controllo per il medico, che gestisce interamente il test, dalla richiesta all'esito
- Maggiore "compliance" alle direttive di prevenzione grazie alla semplicità della procedura
- Prestazioni che soddisfano le attese dei medici



Cancro del colon-retto - l'impatto positivo della diagnosi precoce Colox[®], un test di screening non invasivo per il cancro del colon-retto

Autore

Dr. Stavros Therianos, Diagnoplex, CEO

Dr. in scienze Pierre-Alain Menoud, specialista FAMH in genetica

Introduzione

Con oltre 1,2 milioni di casi diagnosticati e quasi 600 000 decessi l'anno in tutto il mondo, il cancro del colon-retto (CCR) è la terza patologia tumorale più diffusa e la prima causa di morte per tumore nei soggetti non fumatori. Se localizzato nella parete del colon e individuato precocemente (stadio I e II), il CCR presenta una prognosi favorevole, con una percentuale di sopravvivenza a 5 anni superiore al 90%. Una volta estesi ai linfonodi regionali (stadio III), le probabilità di sopravvivere alla malattia sono all'incirca del 50%, e si riducono a circa il 7% qualora il CCR si diffonda in altri organi (stadio IV).

In numerosi Paesi sono state messe a punto direttive di prevenzione per il CCR, in base alle quali si raccomanda ai soggetti di età pari o superiore a 50 anni di sottoporsi a un test di screening. In questo ambito, il "gold standard" rimane la colonscopia. Malgrado queste raccomandazioni chiare, il tasso di adesione ai programmi di screening del CCR su scala europea non va oltre il 20% circa, principalmente per via delle resistenze personali dovute alla natura invasiva dell'esame endoscopico e alle procedure di preparazione del colon (fig. 1).

Esistono, in alternativa, procedure non invasive quali la ricerca di sangue occulto nelle feci. Purtroppo, anche in questo caso, il tasso di "compliance" si mantiene ridotto a causa della natura del campione da prelevare e dell'iter da seguire.

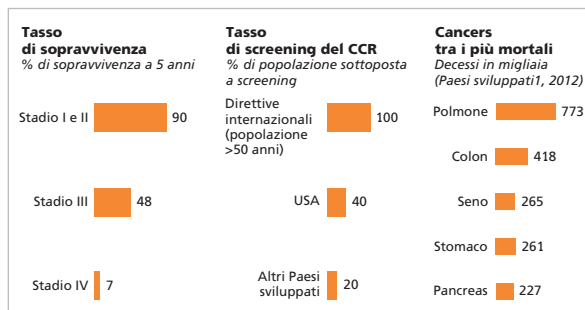
Vantaggi di Colox[®]

Così come avviene per la maggior parte dei tumori, una diagnosi precoce del CCR aumenta sensibilmente le probabilità di sopravvivenza. Colox[®] è stato concepito per individuare gli adenomi del colon, gli stadi precoci e più avanzati del CCR a partire da un semplice campione di sangue periferico prelevato in occasione di controlli di routine. Oltre all'importanza della diagnosi precoce, il test offre i seguenti vantaggi:

- Nessun disagio per il soggetto a rischio, dal momento che viene prelevato un semplice campione di sangue durante una visita dal medico;
- Strumento di controllo per il medico, che gestisce interamente il test - dalla richiesta all'esito - e ha la possibilità di decidere con il paziente se effettuare o meno una colonscopia sulla base di una probabilità oggettiva di sviluppare lesioni al colon-retto;
- Una maggiore "compliance" alle direttive di prevenzione grazie alla semplicità della procedura.

Figura 1

Le cifre salienti relative al tumore del colon



¹ Countries defined by United Nations Development Programme's Human Development Report as having a Very High or High Human Development; makes up 60% of all CRC deaths.

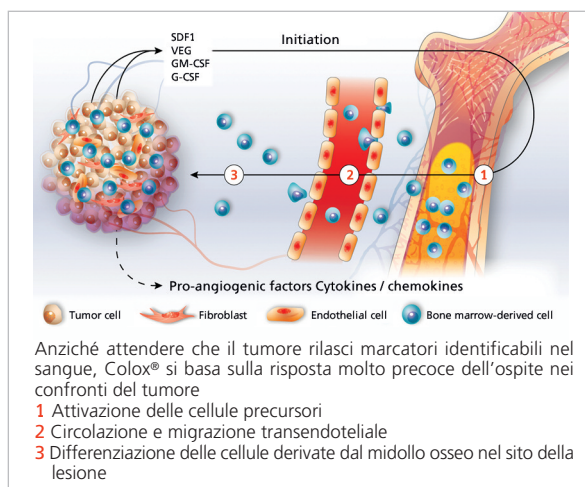
Source: American Cancer Society; National Cancer Intelligence Network; Centers for Disease Control and Prevention; OECD statistics; WHO's International Agency for Research on Cancer.

Una procedura di utilizzo semplice

Il concetto scientifico alla base di Colox[®] biomarcatori¹ deriva dalla proliferazione cellulare e molecolare - dal midollo osseo al sito della lesione - che si verifica quando si sviluppa un tumore coloretale. Il profilo molecolare del test è rappresentato da 29 identificati utilizzando un razionale della "risposta dell'ospite"². Questo razionale è basato sull'osservazione secondo cui, negli stadi iniziali di sviluppo di una lesione, la secrezione di citochine e chemochine provoca (1) l'attivazione di cellule precursori, (2) la loro messa in circolazione e migrazione transendoteliale nonché (3) la differenziazione delle cellule derivate dal midollo osseo nel sito della lesione (fig. 2).

Figura 2

Colox[®] individua l'interazione ospite-tumore



Adattamento di Shojaei e Ferrara, Laboratory Investigation (2007).

Colox® prevede una procedura molto semplice: il medico preleva un campione di sangue in occasione di un check-up e lo invia al laboratorio per lo screening del CCR. Quindi, gli acidi nucleici vengono estratti e amplificati tramite PCR quantitativa. La firma molecolare viene analizzata automaticamente mediante un algoritmo³, dopodiché viene stilato un referto all'attenzione del medico affinché questi decida se indirizzare il paziente a uno specialista per una colonscopia.

■ Prestazioni che soddisfano le attese della classe medica

Le prestazioni del test Colox® sono state convalidate in cieco e confrontate con gli esiti delle coloscopie effettuate durante uno studio campione⁴⁻⁵ condotto su oltre 1400 soggetti a rischio di CCR (controlli, polipi adenomatosi >1 cm e stadi CCR I-IV (cfr. tabella)). Attualmente, Colox® è un eccellente strumento innovativo a disposizione del medico, che può informare il paziente e convincerlo, qualora interessato dal problema, ad accettare di sottoporsi a una colonscopia.

■ Tabella

Caratteristiche a livello di performance delle varie opzioni di screening del cancro del colon-retto

Polipi adenomatosi >1 cm					
Società/metodo	Prodotto	Sensibilità (%)	Specificità (%)	VPP* (%)	VPN** (%)
Diagnoplex ¹	Colox®	52,0	92,0	29,3	96,8
FIT ²	OC-Sensor®	28,0	91,0	24,0	92,0
gFOBT ³	Hemoccult II	30,8	97,7	16,7	N/A
Colonscopia ⁴⁻⁵	-	(75-95)	(90-98)	(32-75)	(98-99,7)
Cancro del colon-retto (CCR): tutti gli stadi					
Diagnoplex ¹	Colox®	78,0	92,0	4,7	99,8
FIT ²	OC-Sensor®	80,0	91,0	3,0	99,0
gFOBT ³	Hemoccult II	37,1	97,7	6,6	N/A
Colonscopia ⁴⁻⁵	-	(80-100)	(90-98)	(3,9-20,1)	(99-100)

¹ Nichita et al., *United European Gastroenterology Journal* (2013); ² Terhaar JS et al. *BMC Gastroenterology* (2012); ³ Allison JE et al. *NEJM* (1996); ⁴ Brewster et al. (1994); Irvine et al. (1988); ⁵ Eisen et al. (2001); Lee et al. (2003); Tsuda et al. (2002).

*VPP: il valore predittivo positivo rappresenta la proporzione dei casi realmente positivi sul totale dei casi identificati come tali.

**VPN: il valore predittivo negativo rappresenta la proporzione dei casi realmente negativi sul totale dei casi identificati come tali.

■ Riferimenti

¹ L. Ciarloni et al. Discovery of 29-gene signature for colorectal cancer detection in PBMC by high throughput real-time PCR (in preparation).

² C. Nichita et al. A novel gene expression signature in peripheral blood mononuclear cells for early detection of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; (39) 507-17, 2014.

³ A. Bujard et al. Fuzzy logic prediction models for colorectal carcinoma screening test based on qPCR. *Bioinformatics* (submitted).

⁴ S. Monnier-Benoit et al. Colox: a new blood test based on a 29-gene signature for early detection of colorectal cancer (in preparation).

⁵ C. Nichita et al. on behalf of study DGNP-COL-0310. (OP327) A blood gene expression-based test for early detection of colorectal cancer: final report of an international multi-center case-control study. *United European Gastroenterology Journal* 2013; 1(1 suppl): A97-A98.

⁶ C. Nichita et al. (Sa1999). A blood gene expression-based test for early detection of colorectal cancer: final report of an international multi-center case-control study. *Gastroenterology* 2013; 144 Supplement 1: S-355.

⁷ C. Nichita et al. Improvement of CRC Molecular Screening Test by Normalization Strategy. *Gastroenterology* 2011; 140: S-343.

■ Raccomandazione

Durante la visita a un soggetto di età pari o superiore a 50 anni sarebbe opportuno proporre un test di screening per il CCR offrendo Colox® come opzione disponibile.

■ Interpretazione

Viene fornito un referto dettagliato, corredato di raccomandazioni relative a un eventuale successivo monitoraggio del paziente mediante colonscopia. I nostri collaboratori scientifici prendono contatto con voi per fornirvi spiegazioni supplementari e discutere in merito alla procedura da seguire.

■ Prelievi e materiale

1 x 3,5 ml di sangue (provette CPT)

■ Prix

Disponibile al costo di CHF 279.-

Ad oggi, Colox® è un test parzialmente rimborsabile: CHF 20.- (1227.00) + CHF 44.- (1255.00)

⁸ L. Ciarloni et al. Abstract 3174: Colorectal cancer specific host response signatures achieved by next generation sequencing and multiplex RT-qPCR. *Cancer Research* 2011; 71:3174.

⁹ C. Nichita et al. (OP150) Colox: a new blood-based test for colorectal cancer screening. *Gut* 2010; 59 (Suppl III): A34.

¹⁰ S. Monnier-Benoit et al. Two signatures for a new blood-based test for colorectal cancer screening. 4th ASCO-NCI-EORTC annual meeting on Molecular Markers in Cancer 2010. <http://meetinglibrary.asco.org/content/60909-101>.

¹¹ C. Nichita et al. S1136 A New Blood-Based Screening Test for Colorectal Cancer: A Pilot Study. *Gastroenterology* 2010; 138 (5): S-187-8.

■ Informazioni

Dr.ssa Lorena Miele
Specialista FAMH in Genetica Medica

091 960 7373

■ Redazione

Dr. Stavros Therianos
Dr. in Scienze Pierre-Alain Menoud