



STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO DI SCREENING DEL TUMORE
POLMONARE CON CT DEL TORACE A BASSE DOSI (LDCT) ASSOCIATO A
PREVENZIONE PRIMARIA E RIDUZIONE DELLE CO-MORBIDITA' IN FORTI FUMATORI
AD ALTO RISCHIO



Protocollo Clinico RISP vs 2.0 - Em.1, data 10-12-2021

Promotore dello Studio:

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
via Venezian, 1
20133 Milano

Coordinatore Scientifico:

Dr. Ugo Pastorino
Direttore S.C. Chirurgia Toracica
Tel: 02/2390.2906, Fax 02/2390.2907
e-mail: ugo.pastorino@istitutotumori.mi.it



CENTRO COORDINATORE:

IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

- Dott. Ugo Pastorino, Sperimentatore Principale (Direttore S.C. Chirurgia Toracica)
- Dott.ssa Chiara Bovolenta, Project Manager
- Dott. Claudio Jacomelli, Software Development Coordinator

La lista dei centri partecipanti è riportata nell'**Allegato 1. Em.1**

I nominativi dei partecipanti al Comitato Direttivo è riportata nell'**Allegato 2. Em1**

I nominativi dei partecipanti ai Gruppi Clinici è riportata nell'**Allegato 3. Em1**



INDICE

1. INTRODUZIONE E RAZIONALE.....	4
1.1. Introduzione.....	4
1.2. Razionale dello Studio.....	5
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	5
2.1. Obiettivi Primari.....	6
2.2. Obiettivi Secondari.....	6
2.3. Obiettivo Esplorativo	7
2.4. Endpoint dello studio.....	7
3. POPOLAZIONE DELLO STUDIO	7
3.1. Criteri di inclusione	7
3.2. Criteri di esclusione.....	8
3.3. Piano di reclutamento.....	8
3.4. Identificazione dei soggetti	8
4. DISEGNO DELLO STUDIO	8
4.1. Disegno dello Studio	8
4.2. Metodologia.....	9
4.4. Interventi proposti	11
4.5. Selezione dei Centri Partecipanti	11
4.6. Organizzazione della rete e coordinamento nazionale	11
5. CONSIDERAZIONI STATISTICHE.....	13
5.1. Randomizzazione e stratificazione	13
5.2. Cronoprogramma e stato di avanzamento del programma RISP	13
5.3. Analisi statistiche	14
6. FATTIBILITA' E COSTI DI REALIZZAZIONE	14
6.1. Fattibilità	14
6.2. Piano di spesa stimato	14
7. RISULTATI ATTESI	15
8. PRIVACY	15
9. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	15



1. INTRODUZIONE E RAZIONALE

1.1. Introduzione

Il fumo di tabacco è la più importante causa di morte evitabile in tutti i paesi ad alto reddito, compresa l'Unione Europea e l'Italia¹: secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ogni anno nel mondo il consumo di tabacco causa circa 6 milioni di decessi che, in assenza di contromisure efficaci, sono destinati a raggiungere gli 8 milioni entro il 2030². Il fumo aumenta di 10 volte il rischio di morire di enfisema, raddoppia quello di avere un ictus e aumenta da due a quattro volte quello di essere colpiti da un infarto³. Inoltre, le sostanze cancerogene contenute nel fumo sono responsabili di circa il 90% dei tumori polmonari, ma anche della maggioranza dei tumori del cavo orale, laringe e vescica⁴. Pertanto, le principali cause di morte attribuibili al fumo di tabacco sono i tumori, le malattie cardiovascolari e le malattie respiratorie. Oltre un terzo dei morti attribuiti al fumo è compreso tra i 35 ed i 69 anni di età⁵. Infine, non bisogna trascurare l'impatto economico del fumo. Nel 2021 in Italia sono stati stimati costi diretti e indiretti legati al fumo di tabacco di oltre 26 miliardi di euro (Tobacco Atlas sesta edizione). Per curare le conseguenze di questa abitudine, nel 2010 in Italia sono stati spesi (solo in costi sanitari, per non parlare di quelli sociali e umani) circa 7,5 miliardi di euro. Nonostante nel corso degli ultimi decenni l'informazione relativa agli effetti del fumo di tabacco sulla salute sia cresciuta, in Italia fumano ancora circa 10 milioni di persone (pari al 22% degli uomini e 15.1% delle donne), secondo i dati ISTAT del 2020 e le indagini condotte dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con l'Istituto Mario Negri e la DOXA⁶.

I risultati a lungo termine di tre studi randomizzati condotti negli USA, in Europa e in Italia (NLST, NELSON, MILD), hanno dimostrato che lo screening con CT del torace a basse dosi (LDCT, *Low Dose Computed Tomography*) nei forti fumatori può ottenere una riduzione della mortalità per cancro polmonare compresa tra il 20% e il 39%, secondo la durata dell'intervento⁷⁻⁹. In particolare è stato dimostrato che lo screening mediante CT può ridurre significativamente la mortalità per tumore polmonare dell'8-26% per gli uomini e del 26- 61% nelle donne^{10,11}.

Alla luce di queste evidenze, il National Health System (NHS) inglese ha stanziato nel 2019 la cifra di 70 milioni di sterline per un programma di sperimentazione dello screening polmonare, che recluterà 50.000 persone in 10 diversi centri, a copertura del territorio inglese.

Anche la Commissione Europea ha finanziato nel 2019 attraverso il Work Programme Horizon 2020 un progetto multicentrico Europeo destinato alla messa a punto e validazione di tecniche ottimali di screening polmonare nei forti fumatori.

Le linee guida internazionali per lo screening del carcinoma polmonare, attualmente adottate negli Stati Uniti, consigliano una ripetizione della LDCT a intervalli annuali^{12,13}. Tuttavia, gli studi prospettici condotti in Italia dimostrano che è possibile personalizzare lo screening polmonare secondo il livello di rischio individuale, e ridurre il numero di esami LDCT senza influire sugli effetti benefici associati allo screening CT¹⁴. Un protocollo di screening personalizzato comporta un impatto economico meno gravoso, sia a livello strumentale che di impegno del personale radiologico.

In questo contesto, la Rete Italiana per lo Screening Polmonare (RISP) si propone di promuovere nel nostro paese un programma di diagnosi precoce con LDCT che riduca la mortalità per tumori



polmonare, ma che possa portare un potenziale beneficio nella prevenzione primaria delle patologie legate al fumo, come la bronchite cronica (BPCO) e le altre malattie cardiovascolari. La RISP permetterà di avviare in modo graduale e controllato lo screening polmonare, attraverso una rete di centri di riferimento che forniscano un'adeguata copertura del territorio, e al contempo un livello di qualità adeguato agli standard attualmente raggiunti nello screening di altri tumori (mammella, cervice, colon).

1.2. Razionale dello Studio

Il tumore al polmone è un problema sanitario grave e di ampia portata con sopravvivenza dopo 5 anni molto ridotta (15-20%, in Italia il 20,6% del totale di tutte le morti tra gli uomini e il 7,9% del totale di tutte le morti tra le donne secondo i dati aggiornati al 31 maggio 2021 dal Ministero della Salute).^{15,16} In Europa, il tumore al polmone riguarda l'11% di tutte le diagnosi di tumore (470.000 nuove diagnosi all'anno) e 1 decesso per tumore su 5 è dovuto alle conseguenze del tumore al polmone (700.000 decessi all'anno).¹⁶ Lo scorso anno, in Italia è stato diagnosticato a circa 42.500 persone, e ha provocato il decesso di circa 43.000 persone. Questo è dovuto principalmente al fatto che il 70% dei tumori al polmone si trova in uno stadio clinico avanzato e difficilmente curabile quando si verificano i primi sintomi e si ha una diagnosi certa. Il tumore al polmone colpisce principalmente le persone di età superiore ai 50 anni, con un picco di incidenza intorno a 70-75 anni.¹⁶⁻¹⁸ Per lungo tempo non è stato possibile avere una diagnosi certa mediante test diagnostici e solo alla fine degli anni '90 è emerso chiaramente che la tomografia computerizzata (TC) permette di rilevare il tumore al polmone in uno stadio precoce (stadio I), prima che si verifichino i sintomi.^{19,20} Studi controllati randomizzati (RCT, *randomized clinical trial*) su larga scala hanno dimostrato che la diagnosi precoce del tumore al polmone mediante TC può ridurre la mortalità per carcinoma polmonare. Tuttavia, uno screening con LDCT torace annuale comporta un impatto economico gravoso e può indurre danni correlati alle radiazioni.

Studi recenti hanno provato che il primo esame di screening LDCT fornisce informazioni sul rischio individuale consentendo così la personalizzazione dell'intervallo di screening. In particolare, ci sono indicazioni che l'intervallo di screening può essere prolungato in modo sicuro per gli individui a basso rischio. Ad esempio, diversi studi indicano che gli individui con un esame basale negativo hanno un rischio sostanzialmente inferiore rispetto a quelli con uno esame basale positivo.^{19,20} Una valutazione prospettica randomizzata di intervalli di screening basati sul rischio ha quindi il potenziale per migliorare l'efficienza e ridurre l'impatto economico-sanitario dello screening del cancro del polmone.

Questo studio vuole implementare su tutto il territorio nazionale un programma di screening del tumore polmonare, attraverso una rete di centri ad elevata competenza clinica multidisciplinare, la Rete Italiana Screening Polmonare (RISP), allo scopo di ottenere una significativa riduzione della mortalità per cancro polmonare nei forti fumatori, attraverso lo screening con LDCT torace.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo strategico di questo studio prospettico multicentrico e randomizzato, è implementare su tutto il territorio nazionale un programma di screening del tumore polmonare con LDCT, attraverso una rete di centri (Rete Italiana Screening Polmonare) a elevata competenza clinica



multidisciplinare, allo scopo di ottenere una significativa riduzione della mortalità per cancro polmonare nei forti fumatori grazie a una diagnosi precoce dei tumori polmonari.

Un programma di screening sistematico potrà aumentare la percentuale di pazienti con tumore polmonare candidabili a resezione chirurgica in stadio iniziale, dal 25% attuale (senza screening) al 50-60%.

Con questo studio si intende validare i risultati ottenuti nei precedenti studi MILD (Multicentric Italian Lung Detection), bioMILD e SMILE in un numero elevato di soggetti su tutto il territorio nazionale.

2.1. Obiettivi Primari

- messa a punto di un sistema di reclutamento dei candidati più idonei grazie alla collaborazione attiva dei medici di Medicina Generale, coordinati dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), attraverso un *data base* condiviso che garantisca un flusso costante di informazioni, dall'esito della LDCT alle indagini supplementari e proposte terapeutiche;
- definizione del profilo di rischio individuale, basato sull'insieme dei dati epidemiologici e radiomici ottenuti al momento del primo esame LDCT: calcificazioni coronariche (CAC), danno polmonare (BPCO, enfisema, fibrosi) ed eventualmente anche stato infiammatorio cronico (PCR) e immunitario (miRNA);
- identificazione dell'intensità ottimale di screening (intervallo LDCT) in funzione del rischio individuale e valutazione del costo/beneficio di un intervallo più lungo (≥ 2 anni) bei soggetti a basso rischio;
- riduzione significativa della percentuale di fumatori nel gruppo ad alto rischio per effetto dei dati biologici ottenuti con lo screening LDCT;
- miglioramento della *performance* globale dello screening attraverso l'uso prospettico e randomizzato di biomarcatori del danno da fumo (radiomici, funzionali, infiammatori, immunitari).

2.2. Obiettivi Secondari

Lo studio si propone inoltre di raggiungere i seguenti obiettivi secondari:

- confrontare la frequenza di tumori polmonari in stadio iniziale e avanzato nei due bracci;
- valutare i tassi di cessazione del fumo tra i fumatori attivi e l'efficacia dei trattamenti farmacologici per smettere di fumare;
- valutare i costi e il rapporto costi-efficacia dei due bracci;
- studiare il potenziale di stratificazione del rischio attraverso bio-marcatori;
- la validazione di diversi modelli di previsione del rischio di cancro polmonare;
- sviluppare linee guida e programmi di formazione per lo screening LDCT e la gestione dei noduli polmonari;
- valutare le differenze di genere nel rischio di tumore ed efficacia dello screening.



2.3. Obiettivo Esplorativo

Identificare nuovi biomarcatori di *imaging* delle "tre grandi malattie (B3)" (cancro polmonare, malattie cardiovascolari e bronchite cronica ostruttiva) che possono fornire spunti per il potenziale di futuri programmi di screening B3.

2.4. Endpoint dello studio

Le informazioni raccolte attraverso i vari questionari sottoposti ai soggetti che aderiranno allo studio, oltre alle informazioni ottenute dalle varie valutazioni cliniche, consentiranno di ottenere le misure e gli indicatori che costituiranno gli *endpoint* primario e secondari dello studio.

L'*end point* **primario** è l'incidenza del carcinoma polmonare in stadio I o II.

Gli *end-point* **secondari** sono:

1. La frequenza dei tumori intervallari (stadio avanzato) in ciascun braccio.
2. I tassi di cessazione del fumo tra i fumatori attivi all'ingresso nella sperimentazione.
3. I costi grezzi e il rapporto costo-efficacia di ciascun braccio.
4. Programmi di stratificazione del rischio attraverso bio-marcatori.
5. Validazione esterna e aggiornamento/estensione dei vari modelli di previsione del rischio di carcinoma polmonare.
6. Linee guida e programmi di allenamento per lo screening della TC e la gestione dei noduli polmonari.
7. Valutazione delle differenze tra sesso e genere nel rischio di cancro polmonare ed efficacia di screening.
8. Valutazione di SES e rappresentatività di genere nell'ambito del trial.
9. Confronto e fusione dei risultati con altri studi Europei in corso.

L'*endpoint* **esplorativo** aggiuntivo è:

L'identificazione di nuovi biomarcatori di *imaging* per B3 in grado di fornire spunti per il potenziale dei futuri programmi di screening B3.

3. POPOLAZIONE DELLO STUDIO

Questo studio si propone di reclutare in Italia circa 7.300 soggetti ad alto rischio di mortalità per tumore del polmone, di età ≥ 55 anni, forti fumatori attuali o ex fumatori da ≤ 15 anni (≥ 30 pacchetti/anno che corrisponde a **1 pacchetto al giorno per 30 anni**), eleggibili a screening con LDCT torace secondo le linee guida internazionali.

3.1. Criteri di inclusione

- Età compresa tra 55 e 75 anni
- Fumatore attivo (≥ 30 pacchetti/anno)
- Ex forte fumatore da ≤ 15 anni (≥ 30 pacchetti/anno)
- Assenza di tumori da almeno 5 anni
- Firma del consenso informato per l'arruolamento in studio e il trattamento dei dati personali



3.2. Criteri di esclusione

- Patologia cronica severa (ad esempio: grave insufficienza respiratoria e/o renale e/o epatica e/o cardiaca)
- Gravi problemi psichiatrici
- Abuso di alcool o altre sostanze (anche pregresso)

3.3. Piano di reclutamento

I 7.300 soggetti saranno reclutati nei primi 18 mesi di studio. L'inizio dello studio è previsto a gennaio 2022. Dall'inizio dello studio fino alla fine del 2023 si prevede di arruolare circa 600-1.000 soggetti in INTM. Durante gli anni successivi, tutti i soggetti eseguiranno il controllo annuale, per completare il follow-up della coorte e valutare i risultati entro la fine del terzo anno.

Per tutti i soggetti randomizzati:

- Gli esami clinici di valutazione LDCT, prelievo ematico e CO saranno effettuati alla visita d'ingresso dello studio, e dopo 12 mesi di follow-up o 24 mesi a seconda del braccio di appartenenza.

Gli ultimi 6 mesi saranno dedicati all'analisi dei dati e alla valutazione dei risultati. In particolare, saranno valutati il beneficio ottenuto con il programma di intervento preventivo e l'opportunità di proseguire lo studio per valutarne l'impatto globale sulla mortalità e morbilità.

3.4. Identificazione dei soggetti

Tutti i dati saranno inseriti in un *database* protetto da *password*. La protezione dell'identità dei soggetti sarà garantita assegnando numeri di partecipazione univoci specifici allo studio. In un *database* separato, accessibile solo dal ricercatore principale o dai membri del *team* assegnato, il numero di identificazione univoco può essere collegato a nomi e indirizzi dei partecipanti ai fini di processi amministrativi locali e centrali come la pianificazione delle scansioni, l'invio di lettere di invito, l'invio dei risultati dello screening e questionari per gli argomenti e raccolta delle informazioni di *follow-up*. Tutti i campioni dei pazienti e i *file* cartacei/elettronici saranno distrutti 15 anni dopo il completamento dello studio.

I partecipanti hanno la garanzia che nessun dato personale sarà pubblicato in articoli, rapporti o altre documentazioni di studio.

4. DISEGNO DELLO STUDIO

4.1. Disegno dello Studio

Questo studio è una sperimentazione prospettica, multicentrica, randomizzata e controllata che confronta due diversi approcci diagnostici, nel contesto del più grande progetto Europeo 4-IN-THE-LUNG-RUN (4i-TLR). Lo studio si propone di reclutare in Italia attraverso una rete di centri ad elevata competenza clinica multidisciplinare (RISP), grazie al finanziamento stanziato dal Ministero



della Salute con decreto ministeriale RISP del 8-11-2021, nell'arco di 18-24 mesi, circa 7.300 forti fumatori ad alto rischio di tumore polmonare, ma anche di altri tumori e patologia cronica cardio-polmonare che possono maggiormente beneficiare di un intervento di prevenzione integrata di tutte le patologie causate dal fumo. .

Disegno del programma RISP (H2020– 4iTLR)

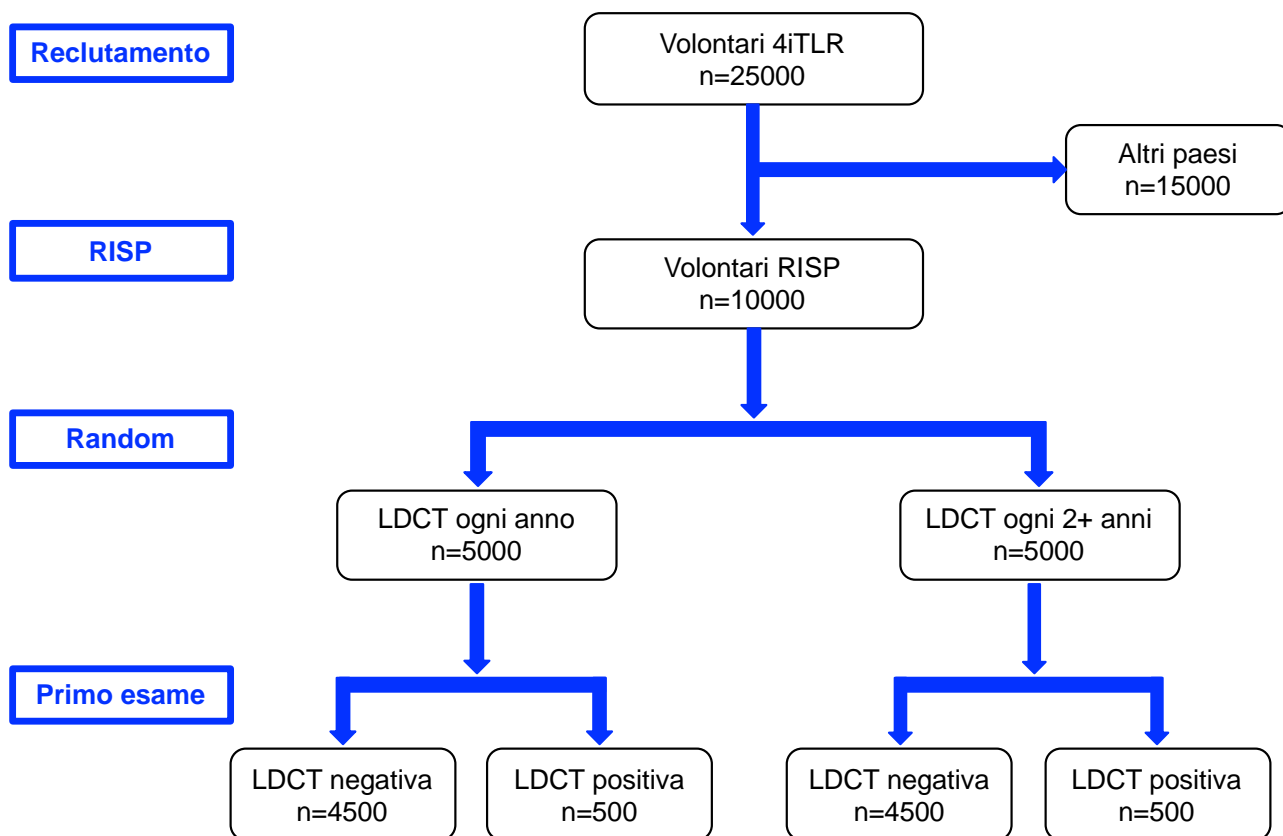


Figura 1. Disegno dello studio clinico RISP/H2020 4-iTLR del centro coordinatore

4.2. Metodologia

Questo studio utilizzerà tutte le risorse informatiche, logistiche e organizzative messe a punto dall'Istituto Nazionale Tumori (INTM), individuato quale coordinatore della RISP per eseguire in modo standardizzato e scientificamente valutabile ognuna delle attività previste nel programma e in particolare:

- 1) reclutamento e selezione dei candidati eleggibili attraverso la collaborazione attiva dei Medici di Medicina Generale (MMG), un *call center* nazionale e un sito *web* (<https://www.programmarisp.it>) per la registrazione diretta *online* gestito da INTM;
- 2) raccolta di tutti gli esami LDCT in un unico *data base* anonimizzato nel rispetto della legislazione vigente;
- 3) messa a punto di un protocollo radiologico e diagnostico, condiviso tra tutti i centri, per una diagnosi precoce idonea a valutare la fattibilità di programmi personalizzati di diagnosi precoce in popolazioni ad alto rischio nel contesto italiano;



- 4) controllo sistematico della qualità tecnologica e dell'aderenza alle linee guida internazionali in ogni centro partecipante;
- 5) seconda lettura centralizzata della LDCT da parte di un radiologo esperto (> 10 anni di diagnosi polmonare) e invio entro 10 giorni di una scheda di standard di valutazione, come supporto per il radiologo responsabile, nella fase iniziale della sperimentazione;
- 6) standardizzazione della fase diagnostica e terapeutica per i casi con LDCT basale indeterminato o positivo finalizzata al miglior trattamento dei pazienti e alla valutazione della specificità del test;
- 7) eventuale raccolta di sangue e plasma (nei centri che aderiranno al programma complementare della bio-banca);
- 8) attivazione e monitoraggio di interventi di supporto alla disassuefazione dal tabagismo delle persone reclutate per lo studio, anche in raccordo con le strutture territoriali per la prevenzione, la promozione della salute e il contrasto alle dipendenze.
- 9) svolgimento di corsi di formazione rivolti a tutto il personale coinvolto nel programma (tecnici di radiologia, radiologi, biologi, infermieri di ricerca, *data manager*, pneumologi e psicologi).

Ogni centro RISP garantirà un adeguato controllo di qualità sulla raccolta dei dati epidemiologici e clinici, sulla standardizzazione di tutte le metodiche utilizzate e sull'invio delle immagini di LDCT anonimizzate (de-identificate) al *data base* centralizzato per la seconda lettura.

I reclutati, fumatori attivi, saranno indirizzati verso interventi strutturati di supporto alla cessazione dal tabagismo che prevedono l'offerta di *counseling* e degli strumenti offerti dalle strutture sanitarie di riferimento o dalle strutture territoriali.

4.3. Arruolamento dei volontari

Il processo di selezione dei candidati ottimali è una delle problematiche incontrate nelle esperienze di screening del tumore polmonare negli ultimi vent'anni. Infatti, i soggetti che chiedono di partecipare allo screening sono generalmente di classe sociale più elevata, e con un rischio di tumore molto più basso di quello generale, a parità di età e consumo di sigarette.

L'arruolamento potrà avvenire attraverso il coinvolgimento dei medici di famiglia, coordinati dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), che selezioneranno tra i loro assistiti i forti fumatori più idonei per lo screening con LDCT del torace. Il reclutamento potrà avvenire, ove opportuno, attraverso altre modalità e utilizzerà anche strumenti di comunicazione (stampa, *social network*, etc.) per raccogliere tutti i volontari eleggibili a screening con LDCT.

I soggetti potenzialmente interessati a partecipare al programma potranno conoscere le finalità e caratteristiche dello studio secondo le modalità definite dall'INTM (sito *internet* dedicato, casella mail o numero verde appositamente istituito) e utilizzeranno questi stessi strumenti per registrarsi. In questo modo verranno raccolti i dati anagrafici e le informazioni essenziali per identificare i soggetti potenzialmente eleggibili.

Gli stessi soggetti riceveranno dal MMG (o da altra struttura di riferimento per il reclutamento, quali Dipartimento di Prevenzione o Centri Anti Fumo) l'informativa sul programma di intervento, di diagnosi precoce e il modulo di consenso informato che verrà ritrasmesso al centro di coordinamento nel rispetto della normativa vigente sulla *privacy*.

Dopo la firma del consenso informato, i soggetti saranno invitati a compilare *online* un questionario relativo alle caratteristiche socio-economiche, all'anamnesi patologica, all'eventuale esposizione ad amianto, alla storia familiare di tumore, all'utilizzo di farmaci, all'abitudine al fumo, allo stato di



salute e qualità della vita, e saranno poi contattati dal personale del programma per fissare il giorno dell'appuntamento per l'esame LDCT del torace. Nei centri che aderiranno al programma di valutazione dei bio-marcatore, sarà eseguito anche il prelievo del sangue.

4.4. Interventi proposti

Gli individui saranno randomizzati (1:1), precedentemente alla prima visita, in due gruppi:

- **gruppo A** - Braccio standard: gli individui con una LDCT basale negativa ripeteranno la LDCT dopo il primo screening con un intervallo annuale (secondo linee guida).
- **gruppo B** - Braccio basato sul rischio: gli individui con una LDCT basale negativa, ripeteranno la LDCT dopo il primo screening con un intervallo di due anni.

Tutti gli individui con un esame LDCT basale positivo saranno sottoposti a ulteriori accertamenti per una potenziale diagnosi di cancro polmonare. Se sarà rilevato un tumore polmonare, riceveranno un trattamento. Se non verrà rilevato alcun tumore, proseguiranno lo screening con l'intervallo previsto dal loro braccio. Dati i risultati di precedenti studi di screening del cancro polmonare, prevediamo che il 90% di tutti gli individui abbia una LDCT basale negativa.

Si prevede che nel gennaio 2022, data prevista per l'inizio dello screening, la quasi totalità dei soggetti sarà sottoposta a vaccinazione anti COVID-19. Nei soggetti che non hanno potuto vaccinarsi, sarà effettuato un test antigenico rapido.

4.5. Selezione dei Centri Partecipanti

Il programma RISP sarà realizzato nei 18 centri individuati dal Ministero della Salute d'intesa con i rappresentanti regionali come componenti della rete RISP, che forniscono un'adeguata copertura del territorio nazionale e al contempo garantiscono un livello di qualità adeguato, distribuiti in 15 Regioni. L'elenco dei centri è disponibile nell'Allegato 1. Questo studio si propone di arruolare i soggetti che possono maggiormente beneficiare della diagnosi precoce attraverso il coinvolgimento dei medici di famiglia, che selezioneranno tra i loro assistiti i forti fumatori più idonei. La collaborazione attiva tra la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) e il programma RISP rappresenta un elemento chiave per il successo del reclutamento, ma anche per implementare un programma di prevenzione integrata di tutte le patologie causate dal fumo.

4.6. Organizzazione della rete e coordinamento nazionale

Il coordinamento del programma sarà garantito dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, attraverso l'istituzione di un Consorzio di Ricerca RISP con un suo specifico Regolamento, che dovrà redigere in collaborazione con i centri della rete, i protocolli clinici relativi alla valutazione comparativa delle diverse tempistiche di diagnosi precoce del tumore del polmone con LDCT e agli interventi di disassuefazione al fumo.

Il centro di coordinamento nazionale garantirà l'attuazione di tutte le funzioni previste nel protocollo, e in particolare il monitoraggio del reclutamento, della raccolta del consenso informato, delle modalità di esecuzione degli esami LDCT, della trasmissione di immagini e dati al data base



centralizzato, delle procedure diagnostiche e terapeutiche generate dallo screening in tutti i centri partecipanti. L'attività di coordinamento impiegherà due *data monitor* dedicati allo studio, che si occuperanno del controllo di qualità, con visite periodiche in ogni centro, e dei contatti con il coordinatore del programma. Sarà costituito un *Scientific Advisory Board*, comprendente esperti nazionali ed europei in tutte le discipline rilevanti per lo screening polmonare che assisterà il Comitato Direttivo nella gestione e avanzamento del programma RISP.

Ogni centro dovrà fornire i dati tecnici dello scanner che intende utilizzare, e dell'eventuale sistema automatico di lettura (*Computer Assisted Detection*, CAD) disponibile. L'attività di screening radiologico (LDCT) potrà essere programmata in ogni centro con modalità specifiche, per ottimizzare l'impiego delle risorse umane e strumentali. Per raggiungere in ogni centro l'obiettivo globale di reclutamento dei soggetti con un costo sostenibile, è opportuno definire il numero minimo di esami settimanali a regime, che non dovrebbe essere inferiore a 30 LDCT.

A titolo di esempio, abbiamo proposto lo schema organizzativo utilizzato in INTM negli studi MILD, BIOMILD e SMILE, che hanno consentito di mantenere in screening periodico dal 2005 ad oggi più di 7.500 soggetti. Il protocollo operativo INTM prevedeva 50-60 LDCT settimanali, eseguite su un unico scanner nella giornata di sabato nella fascia oraria dalle 8.30 alle 13.30, per non compromettere l'attività di diagnostica clinica istituzionale, e ogni esame era associato a spirometria e prelievo del sangue.

Organizzazione e Logistica

Ogni centro identificherà una o più figure professionali di riferimento per ognuno dei seguenti ruoli:

- 1) responsabile amministrativo
- 2) responsabile scientifico
- 3) coordinatore regionale dei MMG
- 4) referente RISP
- 5) radiologo senior
- 6) radiologo junior
- 7) chirurgo toracico senior
- 8) chirurgo toracico junior
- 9) tecnico di radiologia
- 10) oncologo medico
- 11) radioterapista
- 12) anatomopatologo
- 13) data manager (ICT)
- 14) segretaria
- 15) infermiera di ricerca (se è attiva una Biobanca)
- 16) patologo/biologo di riferimento

Saranno adottate le misure previste dai protocolli sanitari vigenti per la prevenzione del rischio di contagio dal virus SARS-CoV-2.



5. CONSIDERAZIONI STATISTICHE

5.1. Randomizzazione e stratificazione

La randomizzazione sarà effettuata utilizzando un software statistico automatizzato in tempo reale: i soggetti eleggibili saranno assegnati casualmente a uno dei due bracci di intervento (A, B) con un rapporto 1:1.

Ai partecipanti allo studio verrà assegnato un codice identificativo univoco e saranno randomizzati (1:1) in due gruppi prima di sottoporsi alla prima LDCT:

- **gruppo A** - Braccio standard: gli individui con una LDCT basale negativa ripeteranno la LDCT dopo il primo screening con un intervallo annuale (secondo linee guida)
- **gruppo B** - Braccio basato sul rischio: gli individui con una LDCT basale negativa, ripeteranno la LDCT dopo il primo screening con un intervallo di due anni.

Tutti gli individui con un esame LDCT basale indeterminato o positivo saranno sottoposti ad ulteriori accertamenti per una potenziale diagnosi di tumore polmonare. Se sarà rilevato un tumore polmonare, riceveranno un trattamento. Se non verrà rilevato alcun tumore, proseguiranno lo screening con l'intervallo previsto dal loro braccio. Dai risultati di precedenti studi di screening del tumore polmonare, prevediamo che 85-90% di tutti gli individui abbia una LDCT basale negativa. La randomizzazione sarà stratificata per centro e per genere.

5.2. Cronoprogramma e stato di avanzamento del programma RISP

Il programma RISP sarà avviato presso l'INTM previa acquisizione dell'autorizzazione da parte del Comitato Etico (CE), proseguirà negli altri Centri man mano che saranno disponibili le necessarie autorizzazioni e si completerà in un periodo di 24 mesi.

- Primo soggetto sottoposto a LDCT basale: gennaio-marzo 2022
- Ultimo soggetto sottoposto a LDCT basale: 31 dicembre 2022
- Ultimo soggetto sottoposto a LDCT finale: 31 dicembre 2024
- Fine dello studio (incluso follow-up e analisi intermedia): 30 giugno 2025

Lo stato di avanzamento del programma RISP sarà valutato per ogni centro estrapolando i dati presenti nel *data base* dedicato corrispondenti a:

1. numero di soggetti contattati
2. numero di soggetti eleggibili
3. numero di soggetti randomizzati

Il monitoraggio sarà essere effettuato secondo alle seguenti scadenze:

1. 30 Giugno 2022
2. 30 Settembre 2022
3. 31 Dicembre 2022
4. 30 Giugno 2023
5. 31 Dicembre 2023



6. 31 Dicembre 2024

Soprattutto nel primo anno, il monitoraggio servirà per poter mettere in atto tutte le azioni necessarie a supportare i centri che non riuscissero a raggiungere il numero di esami di loro competenza e, se necessario, per inserire nuovi centri in grado di garantire il reclutamento dei 7.300 soggetti nei tempi prefissati.

5.3. Analisi statistiche

Prima della conclusione dello studio, verrà redatto un Piano di Analisi Statistica (SAP), che fornirà una descrizione completa e dettagliata delle strategie e tecniche statistiche che verranno utilizzate per realizzare l'analisi dei dati dello studio. I dati saranno analizzati tramite modelli sia univariati che multivariati. Tutte le analisi statistiche verranno effettuate seguendo i principi di *Intention To Treat* (ITT) e utilizzando il pacchetto statistico SAS (SAS Institute).

6. FATTIBILITA' E COSTI DI REALIZZAZIONE

6.1. Fattibilità

Le attività generali di coordinamento del programma RISP, che comprendono il reclutamento dei candidati allo screening, in collaborazione con la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), la messa a punto del sistema di registrazione dei dati digitali generati dalla LDCT del torace, il controllo di qualità dell'esame LDCT, la seconda lettura centralizzata delle immagini, gestione del data base clinico multicentrico, saranno garantiti dall'Istituto Tumori di Milano (INTM). Tali risorse non coprono le spese di avvio e conduzione operativa dello screening LDCT in tutti i centri italiani che parteciperanno alla RISP.

Il Ministero della Salute ha finanziato il programma RISP per i 18 centri coinvolti e i finanziamenti saranno distribuiti sulla base del numero di analisi previste nel decreto RISP 8-11-2021 ed effettivamente realizzate.

6.2. Piano di spesa stimato

Abbiamo prodotto una stima dei costi di avvio e gestione del RISP, basata su quindici anni di screening polmonare con LDCT, condotti all'INTM dal 2005 al 2020.

Dettaglio dei costi dello screening con LDCT per ogni soggetto:

	RISP
LDCT Screening	120€
Radiologo junior	35
Tecnico di radiologia	20
Segretaria	15
Costi indiretti (sanificazione, informatica, luce, ecc.)	30
Costi per reclutamento	20

Costo globale del programma RISP



Prevedendo la negatività della LDCT basale nel 85% dei soggetti, metà dei quali eseguirà un solo controllo LDCT a due anni o più, e un controllo LDCT a 4 - 12 mesi negli altri, con un numero totale di 7.300 LDCT in 2 anni, il costo globale è pari a 2 milioni di Euro.

7. RISULTATI ATTESI

Il programma RISP contribuirà a ridurre del 40-50% la mortalità per tumore polmonare, e potenzialmente anche per altre patologie causate dal fumo, mettendo a punto un sistema di diagnosi precoce che utilizza la LDCT torace con periodicità variabile, sulla base del rischio individuale di ogni soggetto. Questa strategia personalizzata consentirà un uso ottimale delle risorse strumentali e umane, e una riduzione significativa dei costi.

L'obiettivo principale del programma RISP è quello di confermare la fattibilità ed efficacia di un programma multicentrico di screening per il tumore al polmone e sulla base dei risultati ottenuti presentare una domanda di inclusione dello screening polmonare nei LEA.

La rete di centri di alta specialità e un sistema informatico di ultima generazione, offriranno a tutti i candidati idonei un servizio di eccellente qualità, gratuito e disponibile in ogni regione.

I risultati della sperimentazione clinica, con disegno randomizzato, permetteranno di validare un protocollo di screening personalizzato, con intervalli variabili tra una LDCT e la successiva, sulla base del rischio individuale, riducendo i costi a lungo termine dello screening.

Il programma RISP integrerà l'intervento di diagnosi precoce con un programma di prevenzione farmacologica, che aiuti a smettere di fumare soprattutto i soggetti a maggiore rischio.

La partecipazione attiva dei medici di medicina generale nel programma RISP, e il coordinamento della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), è un ulteriore elemento di innovazione e verifica dei risultati raggiunti, anche in termini di efficacia di un intervento preventivo sul territorio.

8. PRIVACY

Il trattamento e la conoscenza dei dati personali e particolari dei soggetti, raccolti nell'ambito di questa Sperimentazione, saranno improntati ai principi di correttezza, liceità e trasparenza, tutelando la riservatezza ed i diritti dei soggetti stessi (Regolamento UE 2016/679 – GDPR)

9. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2224-2260.



2. WHO. WHO report on the global tobacco epidemic, 2019. Offer help on the Global Tobacco Epidemic. https://www.who.int/tobacco/global_report/en/
3. AIRC. Fumo: le domande più frequenti. Perché si insiste tanto sui rischi del fumo? 2020 <https://www.airc.it/cancro/prevenzione-tumore/il-fumo/fumo-le-domande-piu-frequenti>
4. IARC. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100E. A review of human carcinogens - Personal habits and indoor combustions. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E.pdf>. Lyon, France, 2012.
5. Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità. Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo. Guida breve per la realizzazione degli interventi. http://www.iss.it/binary/fumo/cont/linee_guida_brevi_2008.pdf. 2008.
6. Lugo A, Ascitto R, Pacifici R et al. Smoking in Italy 2013-2014, with a focus on the young. *Tumori* 2015; 101: 529-534.
7. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011 August 4;365(5):395-409.
8. de Koning HJ, van der Aalst CM, Ten HK, Oudkerk M. Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. *J.Thorac.Oncol.* S185. 2018.
Ref Type: Abstract
9. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol.* 2019 Jul 1;30(7):1162-1169.
10. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.
11. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(6): 503-13.
12. Moyer VA, on behalf of the USPSTF. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine* 2014; 160(5): 330-8.
13. Crosbie PA, Balata H, Evison M, et al. Implementing lung cancer screening: baseline results from a community-based 'Lung Health Check' pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax* 2018.
14. Pastorino U, Sverzellati N, Sestini S, et al. Ten-year results of the Multicentric Italian Lung Detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening. *Eur J Cancer* 2019 September;118:142-8.
15. Coughlin JM, Zang Y, Terranella S, et al. Understanding barriers to lung cancer screening in primary care. *J Thorac Dis* 2020; 12(5): 2536-44.
16. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; 103: 356-87.
17. Netherlands Comprehensive Cancer Organisation. longkanker [lung cancer]. 2020. <https://www.iknl.nl/kankersoorten/longkanker/registratie> (accessed 19-02-2020 2020).
18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69(1): 7-34.
19. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *New England Journal of Medicine* 2006; 355(17): 1763-71.
20. Henschke CI, Yip R, Ma T, et al. CT screening for lung cancer: comparison of three baseline screening protocols. *Eur Radiol* 2018.