

Lo *screening* del tumore al polmone in Italia: a che punto siamo?

Aggiornamenti sul progetto R.I.S.P.

Mariangela Calabrese, Giulia Bernardi, Simona Butticé, Carmelo Cannata, Ornella Cantale, Federica Carfi, Anis Cipi, Roberta Danese, Martina Gasparro, Debora Masci, Chiara Rognone, Isabella Saporita, Silvia Novello, Enrica Capelletto

Il carcinoma del polmone rappresenta il terzo tumore più frequente nel nostro Paese. Secondo negli uomini e terzo nelle donne per incidenza, è la prima causa di morte oncologica nel sesso maschile e la seconda in quello femminile, raggiungendo circa i 34.000 decessi l'anno. Ogni anno in Italia sono diagnosticati 42.000 nuovi casi di tumore del polmone e circa 8 pazienti su 10 si presentano con una malattia in stadio avanzato¹.

Il fumo di sigaretta rappresenta il più importante fattore di rischio per tale patologia, essendo responsabile dell'85% dei tumori polmonari, ma anche della maggioranza dei tumori del cavo orale, della laringe e della vescica, nonché di malattie cardiovascolari e respiratorie.

Tumore del polmone e prevenzione primaria

In un mondo in cui l'abitudine tabagica viene costantemente rivoluzionata

Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO), *martina.gasparro@unito.it*

Revisore: Enrica Capelletto, Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

dalle *e-cigarettes*, il fumo di tabacco rimane il principale fattore di rischio del tutto "modificabile" per il tumore del polmone. In questo contesto, la prevenzione primaria riveste un ruolo essenziale, essendo la cessazione tabagica l'unica arma veramente efficace per ridurre incidenza e mortalità del tumore.

Nel corso degli ultimi anni, a livello internazionale molti sono stati i tentativi di prevenzione primaria dedicati all'Oncologia toracica. A questo proposito, tra il 2019 e il 2020 nell'ambito dello *Yorkshire Lung Screening Trial* (YLCT) sono stati arruolati 1.040 fumatori e indirizzati – a meno di esplicito diniego – a un programma di cessazione tabagica, costituendo così il campione di uno studio parallelo, lo *Yorkshire Enhanced Stop Smoking* (YESS) *study*. Ai soggetti reclutati è stato offerto per almeno quattro settimane un supporto per la cessazione, costituito da interventi comportamentali, farmacoterapia e/o sigaretta elettronica, con successiva randomizzazione a ricevere un "progetto" personalizzato oppure a proseguire con lo standard di cessazione. All'interno del "progetto" personalizzato

il paziente riceveva le proprie immagini radiologiche di *screening*, su supporto cartaceo, in cui i propri organi (polmoni e cuore) venivano paragonati a quelli di soggetti sani non fumatori, con l'intento di mettere direttamente in evidenza il danno provocato dal fumo di sigaretta. Obiettivo primario dello studio era il tasso di astensione a tre mesi². I risultati dello studio sono stati recentemente presentati alla Conferenza mondiale sul tumore del polmone (*World Conference on Lung Cancer - WCLC*) del 2022, tenutasi lo scorso agosto a Vienna: il tasso di astensione a tre mesi si è rivelato significativo (pari a circa il 30% dei soggetti arruolati) in entrambi i bracci dello studio, indipendentemente dall'utilizzo dell'approccio personalizzato – con la sola eccezione del sottogruppo femminile, in cui il tasso di astensione è risultato significativamente più elevato del gruppo di intervento rispetto al braccio di controllo (33,9% vs 23,1%, rispettivamente). Lo studio, dunque, pur essendo risultato negativo nell'intento di dimostrare la superiorità dell'approccio personalizzato rispetto allo standard, ha dimostrato che l'offerta di un valido servizio di cessazione tabagica, comprensivo di supporto comportamentale e farmacologico, è efficace nel tempo, sottolineando l'importanza della prevenzione primaria e la sua imprescindibilità rispetto allo *screening* per patologia oncologica³.

Prevenzione secondaria e razionale delle campagne di *screening*

La prevenzione secondaria è da oltre un decennio oggetto di forte interesse nella comunità scientifica. La migliore strategia complementare alla prevenzione primaria nell'abbattere la mortalità del

tumore polmonare è infatti costituita dalla possibilità di anticipare la diagnosi alle fasi precoci della malattia, attraverso test di *screening* rivolti a individui sani ad alto rischio. Studi controllati randomizzati su larga scala, condotti prima negli U.S.A. e successivamente in Europa, hanno dimostrato come lo *screening* nei forti fumatori mediante la TC del torace a basse dosi (*low dose computed tomography - LDCT*) possa ridurre la mortalità per tumore polmonare tra il 20 e il 39%, a seconda della durata e dell'intervallo di *screening*^{4,6}. In particolare, lo *screening* mediante LDCT può ridurre la mortalità dell'8-26% negli uomini e del 26-61% nelle donne^{4,5}.

Il primo *trial* clinico disegnato con questo obiettivo è stato il *National Lung Screening Trial (NLST)*, in cui circa 55.000 soggetti di età compresa tra i 55 e i 74 anni, fumatori di più di 30 pacchetti/anno o ex fumatori (con interruzione dell'abitudine tabagica da meno di 15 anni) sono stati arruolati tra il 2002 e il 2009 e randomizzati a eseguire LDCT o radiografia del torace con cadenza annuale per tre anni: i dati di sopravvivenza a 5 anni hanno evidenziato una riduzione della mortalità pari al 20% nel gruppo sottoposto a LDCT⁴. Sulla base di tali evidenze, dal 2013 negli U.S.A. sono in vigore specifiche raccomandazioni che suggeriscono uno *screening* annuale per le neoplasie polmonari mediante LDCT per i soggetti considerati ad alto rischio.

In Europa, nel *trial* olandese-belga NELSON, avviato nel 2000, quasi 16.000 partecipanti sono stati randomizzati a sola osservazione clinica o a eseguire *screening* mediante LDCT dopo 1, 3 e 5,5 anni: il rischio di morte a 10 anni in soggetti di sesso maschile ad alto rischio (analisi principale dello studio) sottopo-

sti a *screening* è risultato ridotto del 24% rispetto al braccio di controllo. In parallelo, dall'analisi di sottogruppo condotta tra le donne, che rappresentano solo una minoranza dei soggetti arruolati nello studio, emerge una riduzione del rischio di morte a 10 anni ben più significativa, pari al 33% rispetto alla controparte non sottoposta a *screening*⁵.

In Italia, sulla base di tali dati, a partire dal 2005 è stato condotto lo studio MILD (*Multicentric Italian Lung Detection*), volto a valutare il beneficio dello *screening* protratto per oltre 5 anni. Nello studio in questione oltre 4.000 partecipanti sono stati randomizzati a sola osservazione o a *screening*, questi ultimi ulteriormente randomizzati a LDCT con cadenza annuale o biennale, per un periodo di circa 6 anni. Nel braccio sottoposto a *screening* il rischio di mortalità tumore-correlata a 10 anni è risultato ridotto del 39%⁶. È interessante notare come l'algoritmo adottato dallo studio MILD abbia portato a un numero di diagnosi oncologiche sovrapponibile tra i soggetti sottoposti a *screening* annuale o biennale, fornendo un dato importante in termini di riduzione del rischio di esposizione a radiazioni e del peso economico-sanitario dello *screening*. Questo suggerirebbe che è possibile personalizzare lo *screening* sulla base del rischio individuale, riducendo il numero di LDCT senza diminuire i benefici dello *screening*.

L'evidenza scientifica dimostra, tuttavia, come lo *screening* del tumore del polmone rimanga uno strumento da utilizzare a supporto della prevenzione primaria, da considerarsi come l'intervento più efficace nell'abbattere la mortalità tumore-relata. In tal senso, diventa essenziale nell'ambito dello *screening* la

promozione di programmi di cessazione tabagica. In questo contesto si colloca lo studio italiano SMILE (*Screening and Multiple Intervention on Lung Epidemics*). Condotto nel 2019 dal gruppo coordinato dal Prof. Ugo Pastorino, lo studio SMILE ha testato l'efficacia della citisina, agonista parziale del recettore della nicotina, come terapia per la cessazione tabagica. Lo studio è risultato positivo con tassi di astinenza dal fumo di sigaretta a 12 mesi del 32% nel braccio di soggetti riceventi citisina, contro il 7% nel braccio di controllo, a fronte di una buona tollerabilità. L'implementazione, dunque, di interventi comportamentali e farmacologici nell'ambito delle campagne di *screening* diventa fondamentale per aumentarne la validità e riproducibilità su larga scala⁷.

Il progetto R.I.S.P.

La Rete Italiana per lo *Screening* Polmonare (R.I.S.P.) fa parte di un più ampio progetto europeo di prevenzione secondaria, *4-IN-THE-LUNG-RUN*, che prevede l'arruolamento nei 5 Paesi partecipanti (Paesi Bassi, Germania, Spagna, Francia, Italia) di circa 26.000 soggetti forti fumatori in un periodo di 18 mesi (Figura 1).

Finanziato dal Ministero della Salute e promosso dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, il progetto R.I.S.P., avviato a gennaio 2022, è uno studio prospettico multicentrico randomizzato, rivolto a circa 10.000 soggetti ad alto rischio, forti fumatori o ex fumatori, sul territorio nazionale. Il progetto nasce con l'obiettivo di implementare in Italia lo *screening* del tumore polmonare con l'utilizzo della LDCT all'interno di Centri ospedalieri selezionati, dotati di elevata competenza in materia. In particolare,



Figura 1. Homepage del sito del progetto R.I.S.P. www.programmarisp.it

il Ministero della Salute, d'intesa con i rappresentanti regionali, ha individuato 18 Centri distribuiti in 15 Regioni come componenti della rete R.I.S.P., garantendo in questo modo una discreta copertura del territorio nazionale.

Quali sono gli obiettivi?

L'obiettivo strategico dello studio è identificare il tumore polmonare in stadi precoci in soggetti a elevato rischio, allo scopo di aumentare la percentuale di pazienti candidabili a resezione chirurgica e ottenere conseguenzialmente una riduzione della mortalità. Tra gli obiettivi primari dello studio si segnalano:

- ▶ identificazione di un sistema di reclutamento dei candidati attraverso un *database* condiviso che garantisca un flusso di informazioni (dall'esito della LDCT alle indagini supplementari e alle successive proposte terapeutiche);
- ▶ definizione del profilo di rischio individuale, sulla base dei dati epidemiologici e radiologici ottenuti dalla LDCT

basale (calcificazioni coronariche, Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva - BPCO, fibrosi polmonare, etc.);

- ▶ identificazione dell'intensità ottimale di *screening* (intervallo di esecuzione della LDCT) in funzione del rischio individuale e valutazione del costo/beneficio di un intervallo più lungo (≥ 2 anni) nei soggetti a basso rischio;
- ▶ riduzione della percentuale di fumatori nel gruppo ad alto rischio.

Numerosi sono gli obiettivi secondari, fra cui l'identificazione della quota di diagnosi di tumori in stadio precoce e avanzato, le differenze di genere nel rischio di tumore ed efficacia dello *screening* e lo sviluppo di linee guida per lo *screening* e per la gestione dei noduli polmonari.

Criteria di inclusione ed esclusione, processo di reclutamento e disegno dello studio

Nell'ambito dello studio ci si propone di reclutare circa 7.300 soggetti ad alto rischio di mortalità per tumore del pol-

mone, di età compresa fra i 55 e i 75 anni, forti fumatori attivi o ex fumatori da ≤ 15 anni (≥ 30 pacchetti/anno). I soggetti candidati a *screening* non devono aver ricevuto alcuna diagnosi di neoplasia nei cinque anni precedenti l'arruolamento. Costituiscono inoltre criteri di esclusione la presenza di patologie croniche di grado severo (grave insufficienza respiratoria, renale, epatica o cardiaca), patologie psichiatriche, dipendenza attuale o progressiva da alcool o altre sostanze.

Il reclutamento dei candidati avviene attraverso l'utilizzo di diversi canali, fra cui anche la disseminazione del materiale direttamente ai fruitori finali attraverso strumenti di comunicazione su larga scala quali stampa, *social network*, canali radio e TV, affinché i soggetti stessi possano iscriversi autonomamente sulla piattaforma *online* o telefonando al numero verde dedicato (Figura 2).

I soggetti arruolati, dopo la firma del consenso informato, sono invitati a compilare un questionario *online* relativo alle caratteristiche socioeconomiche, all'anamnesi patologica, alla storia familiare di tumore, all'utilizzo di farmaci e all'abitudine al fumo. Seguirà quindi un contatto da parte del personale del programma per fissare il giorno dell'appuntamento per l'esame LDCT.

La gestione puramente logistica delle procedure nell'ambito del progetto è appannaggio di ogni singolo Centro, seppur con la supervisione del Centro coordinatore. Requisiti fondamentali sono il rispetto delle procedure di *screening* e la messa in atto di un'adeguata accoglienza e presa in carico da parte di un gruppo multidisciplinare. Il soggetto viene accolto da personale sanitario dedicato che provvede a un'esautiva presentazione del progetto, alla valutazione dei criteri di inclusione ed esclusione e a rispondere a eventuali domande o dubbi.

Completata la fase di reclutamento, gli individui arruolati vengono sottoposti a LDCT basale e, in caso di negatività per patologia oncologica, randomizzati (con frequenza 1:1) in un braccio standard, che prevede la ripetizione della LDCT a cadenza annuale, e un braccio basato sul rischio individuale, con cadenza ogni due anni. In qualsiasi momento del percorso di *screening*, il sospetto radiologico di una patologia oncologica impone la presa in carico del soggetto da parte di un gruppo multidisciplinare per la programmazione degli opportuni approfondimenti diagnostici e, eventualmente, l'opportuno trattamento. In alternativa, i soggetti proseguono regolarmente lo *screening* secondo l'intervallo previsto dal proprio braccio di randomizzazione.

Le LDCT eseguite nell'ambito dello *screening* sono refertate da specialisti radiologi, i quali si avvalgono di ricostruzioni multiplanari e *software* volumetrici specifici per ottimizzare l'identificazione di noduli sospetti, stimarne la crescita in maniera accurata e minimizzare i casi falsi negativi. La gestione dei reperti polmonari individuati avviene seguendo uno specifico algoritmo diagnostico al



Figura 2. Qr-code da scansionare per visualizzare la lista dei Centri italiani RISP e individuare il più vicino.

fine di garantirne una standardizzazione, riducendo così i controlli e gli approfondimenti diagnostici non necessari⁸.

Progetti collaterali

Collateralmente allo *screening*, il progetto R.I.S.P. si propone di attuare una campagna di prevenzione primaria attraverso la proposta di adesione a programmi di cessazione tabagica. In occasione della visita di accoglienza il personale sanitario dedicato provvederà, oltre che a testare la volontà del soggetto nella partecipazione allo *screening*, a proporre in parallelo l'adesione a un programma di cessazione tabagica gestito da specialisti dedicati.

Il soggetto che esprime la volontà di partecipare a tale iniziativa viene segnalato al Centro per il trattamento del tabagismo di competenza territoriale che attuerà gli opportuni interventi comportamentali e/o farmacologici atti a promuovere la cessazione all'abitudine tabagica, compresa la somministrazione di citisina alla luce dei recenti dati di efficacia⁷.

Ulteriore programma complementare, nonché *endpoint* esplorativo dello studio, è lo sviluppo di biomarcatori che possano consentire una stratificazione del rischio e migliorare la *performance* dello *screening*. Ciò è reso possibile dall'elaborazione di una bio-banca finalizzata alla raccolta e processazione di campioni biologici dei partecipanti che ne esprimano il consenso. Nei Centri aderenti al progetto, oltre all'esame LDCT, si propone l'esecuzione di un prelievo ematico che si auspica possa consentire l'identificazione di nuovi biomarcatori, nonché l'affermazione di marcatori già noti, il cui ruolo predit-

tivo è recentemente emerso da analisi retrospettive condotte nell'ambito di precedenti programmi di *screening*, quali micro-RNA circolanti (mi-RNAs), marcatori infiammatori (PCR) o immunitari (autoanticorpi)⁹.

Conclusioni

Gli studi condotti sullo *screening* del tumore polmonare nelle ultime due decadi hanno fornito dati convincenti sulla sua efficacia nella riduzione della mortalità cancro-relata. In questo contesto, il programma R.I.S.P. si propone di contribuire in un futuro prossimo a una riduzione della mortalità per tumore polmonare del 40-50%, e di confermare la fattibilità ed efficacia di un programma multicentrico di *screening* nel nostro Paese. I risultati dello studio, mirano a convalidare un programma di *screening* personalizzato sulla base del rischio individuale. Ciò consentirà di ridurre i costi a lungo termine dello *screening*, garantendo un uso ottimale delle risorse strumentali e umane, migliorandone la *performance* globale.

Diverse sono le criticità emerse dai *trial* di *screening* finora condotti, compreso lo stesso R.I.S.P. Una delle problematiche maggiori riguarda il processo di selezione dei candidati: affinché il beneficio dello *screening* possa toccare in maniera sistematica l'intera popolazione, indipendentemente dall'area geografica di residenza, classe sociale di appartenenza e fattori di rischio concomitanti, è fondamentale ottimizzare tutti i canali di adesione disponibili per garantire la partecipazione attiva della popolazione. Il personale sanitario, *in primis* Medici di Medicina Generale, medici specialisti, odontoiatri e farmacisti, svolgono un

ruolo di primaria importanza nella diffusione delle informazioni utili per reclutare il maggior numero di soggetti ad alto rischio.

Nell'attesa quindi dell'implementazione del programma di *screening* nazionale per le neoplasie polmonari, attualmente in fase di "rodaggio", la cessazione tabagica si conferma ancora oggi il mezzo più efficace per combattere il tumore polmonare e ridurre la rilevanza sociale che tale patologia sempre più sta assumendo nel nostro Paese.

Bibliografia

- 1) CANI M, DEL RIO B, DI PRIMA L, ET AL. *Tumore al polmone: screening update e prospettive future*. Orbassano: Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, 2023.
- 2) MURRAY RL, BRAIN K, BRITTON J, ET AL. *Yorkshire Enhanced Stop Smoking (YESS) study: a protocol for a randomised controlled trial to evaluate the effect of adding a personalised smoking cessation intervention to a lung cancer screening programme*. *BMJ Open* 2020;10:e037086.
- 3) International Association For the Study of Lung Cancer (IASLC). *United Kingdom-based smoking cessation program reports that 30 percent of support in a lung cancer screening program: the Yorkshire enhanced stop smoking study (YESS)*. 7 August 2022. <https://www.iaslc.org/iaslc-news/press-release/united-kingdom-based-smoking-cessation-program-reports-30-percent-support>
- 4) National Lung Screening Trial Research Team; ABERLE DR, ADAMS AM, BERG CD, ET AL. *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
- 5) DE KONING HJ, VAN DER AALST CM, DE JONG PA, ET AL. *Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial*. *N Engl J Med* 2020;382:503-13.
- 6) PASTORINO U, SILVA M, SESTINI S, ET AL. *Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy*. *Ann Oncol* 2019;30:1162-9.
- 7) PASTORINO U, LADISA V, TRUSSARDO S, ET AL. *Cytisine therapy improved smoking cessation in the randomized screening and multiple intervention on lung epidemics lung cancer screening trial*. *J Thorac Oncol* 2022;17:1276-86.
- 8) American College of Radiology (ACR). *Lung-RADS Version 1.1*. 2019. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/Lung-RADSAssessmentCategoriesv1-1.pdf?la=en>
- 9) PASTORINO U, BOERI M, SESTINI S, ET AL. *Baseline computed tomography screening and blood microRNA predict lung cancer risk and define adequate intervals in the BioMILD trial*. *Ann Oncol* 2022;33:395-405.