



## **Bando 2019 - Programma 5 per mille anno 2019 PROGETTI DI RICERCA DI RETE (PRR)**

### **Tematiche:**

- a) Prevenzione Secondaria: Implementazione delle campagne di screening per la diagnosi precoce del Melanoma cutaneo.**
- b) Prevenzione Terziaria: La presa in carico della persona guarita dal cancro. Riabilitazione, stile di vita e corretto follow-up.**
- c) Prevenzione Primaria: Attivazione delle campagne informative nelle scuole in ambito di malattie sessualmente trasmesse con particolare riguardo alle infezioni da HIV ed HPV. Promozione della vaccinazione per il contrasto delle infezioni da HPV nella popolazione giovanile**

### **Endpoints primari:**

**a) Istituire sul territorio punti di riferimento LILT qualificati per la diagnosi precoce del melanoma; ottimizzazione dei PDTA con riduzione sostanziale delle escissioni chirurgiche non necessarie per lesioni melanocitarie benigne comuni. Fare Rete con Centri di Riferimento Nazionale per la diagnosi e cura del melanoma metastatico al fine di facilitare ed ottimizzare l'accesso dei pazienti alle cosiddette terapie innovative ed all'immunoterapia.**

**b) Istituire sul territorio punti di riferimento e di ascolto LILT per la presa in carico dei pazienti oncologici "guariti" che hanno terminato i percorsi di follow-up previsti dalle linee guida; promuovere il coordinamento tra oncologi di riferimento e MMG per ottimizzare la gestione clinica del paziente e tra i vari professionisti coinvolti nel reinserimento del paziente stesso nella vita sociale e lavorativa. Promuovere altresì l'associazionismo per implementare l'attività di volontariato della LILT nel settore socio-sanitario educativo con particolare riguardo alla promozione della prevenzione.**

**c) Aumentare la literacy della popolazione giovanile in ambito di corretti stili di vita sessuali; implementare le vaccinazioni per contrastare le infezioni da HPV nella popolazione giovanile. Creare un flusso di dati relativo alla popolazione vaccinata verso il Ministero della Salute ad integrazione delle informazioni già esistenti dell'Anagrafe Vaccinale.**

**Associazioni provinciali LILT operative, afferenti alla Rete:**

**(Indicare le associazioni ed i responsabili referenti, dati anagrafici, recapiti)**

Bergamo (responsabile: Lucia De Ponti, nata il 27/12/1950, tel: 0354204500, mail: [legatumoribg@gmail.com](mailto:legatumoribg@gmail.com), recapito: via Malj Tabajani, 4 - 24121 Bergamo)

Milano (responsabile: Prof. Carlo La Vecchia, nato il 27/02/1955, tel: 0249521, mail: [info@legatumori.mi.it](mailto:info@legatumori.mi.it); recapito: via Giacomo Venezian, 1 - 20133 Milano)

Como (responsabile: Dott. Giorgio Maria Baratelli, nato il 22/04/1950, tel. 031271675, mail: [info@liltcomo.it](mailto:info@liltcomo.it), recapito: via XX Settembre, 19 - 22100 Como)

Vicenza (responsabile: Dott. Giuseppe Bertollo, nato il 13/04/1982, tel. 0444513333, mail: [info@legatumorivicenza.it](mailto:info@legatumorivicenza.it), recapito: Borgo Casale, 84/86 - 36100 Vicenza)

Benevento (responsabile: Dott. Francesco Cusano nato il 17/05/1954, tel. 0824313799, mail: [info@liltbn.it](mailto:info@liltbn.it), recapito: via Martiri D'Ungheria, 21 - 82100 Benevento)

**Strutture/ambulatori/laboratori del SSN afferenti al PRR eventualmente coinvolte specificare le strutture del SSN coinvolte, le modalità di coinvolgimento, allegare dichiarazione autorizzativa alla partecipazione al PRR redatta e firmata dalla Direzione Sanitaria dell'Ente pubblico coinvolto (indicare i responsabili coordinatori delle attività cliniche, titolo, dati anagrafici completi, recapito):**

.....  
.....

**Chi presenta il PRR**

**Esperto Coordinatore e responsabile di tutte le attività del PRR: Prof. Luigi Naldi (Principal investigator responsabile del PRR)**

**(Allegare curriculum vitae, dati anagrafici completi, recapito, titoli, qualifica e pregressa esperienza nell'area tematica oggetto di studio, pubblicazioni, affiliazione all'Associazione Provinciale LILT Onlus Bergamo)**

  
Firma e data

17/02/2020

## GRANT PROPOSAL:

---

### **Titolo del progetto e descrizione:**

- a) Razionale
- b) Introduzione
- c) Definizione della Rete ed organizzazione logistica (utilizzare possibilmente una cartina dell'Italia per indicare in maniera grafica la distribuzione Regionale delle Associazioni LILT partecipanti al PRR).\*
- d) Materiali e metodi
- e) Descrizione dettagliata del progetto, della sua finalità, delle attività previste e delle potenziali ricadute positive sul SSN (max 5 pagine).
- f) Eventuali risultati preliminari se presenti, e descrizione dei risultati attesi con indicazione dei tempi previsti per l'ottenimento degli end-points specifici (milestones)

max. 10 pagine totali

### **Estensione e ottimizzazione di un sistema di tele-dermatologia per la diagnosi precoce dei tumori cutanei: il progetto *Clicca il Neo-LILT***

#### **Razionale**

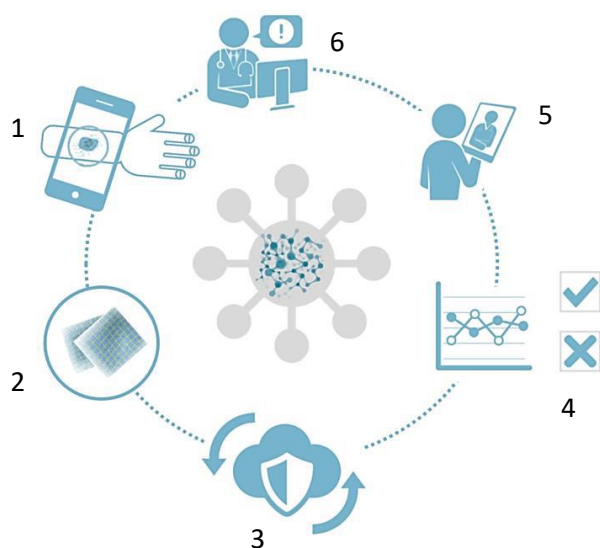
Il melanoma cutaneo è una delle principali cause di morte per cancro al mondo.<sup>1-4</sup> La sua prognosi è direttamente correlata al livello d'invasione cutanea.<sup>5</sup> Aumentare la consapevolezza sui tumori cutanei, in particolare il melanoma, con la promozione dell'auto-esame da parte di persone adeguatamente informate e l'accesso precoce a suggerimenti dermatologici per lesioni sospette sono possibili modi per anticipare la diagnosi e migliorare la sopravvivenza a medio e lungo termine della popolazione.<sup>6,7</sup> Alcune fasce di popolazione sono meno responsive riguardo all'auto-esame e ai messaggi preventivi e sono a maggior rischio di diagnosi del melanoma in fase avanzata. In particolare, si tratta degli anziani, specie di genere maschile, e dei soggetti di più basso livello socio-economico. In tali fasce sono richiesti interventi ad hoc che possano facilitare la diagnosi precoce.

La tecnologia mobile ha visto uno sviluppo spettacolare negli ultimi 20 anni.<sup>8</sup> Strumenti come gli smartphone sono ampiamente disponibili nella popolazione generale e sono in grado di adottare una varietà di componenti software, noti come *app*, che possono essere utilizzati per svolgere assistenza sanitaria a distanza.<sup>9-14</sup> Una revisione ha identificato 39 *app* per smartphone relative al melanoma.<sup>15</sup> Nonostante il potenziale vantaggio, vi sono pochi dati riguardo all'impiego di tali tecnologie in contesti di "real life".<sup>10,16,17</sup>

#### **Introduzione**

Nel 2015, il Centro Studi GISED ha avviato un programma, intitolato "Clicca il Neo" (**Figura 1**), per promuovere la consapevolezza e la diagnosi precoce dei tumori cutanei attraverso l'uso di una *app*, basata su tre fattori chiave: 1. educazione all'auto-esame e al riconoscimento precoce del melanoma; 2. possibilità di invio di immagini di lesioni pigmentarie per una valutazione esperta; 3. possibilità di ricevere una valutazione specialistica del rischio associato alle lesioni sottoposte a valutazione in tempi rapidi e senza oneri per il soggetto.

**Figura 1** - Alcuni aspetti del ciclo di valutazione della *app* *Clicca il Neo*



1. Acquisizione dell'immagine
2. Valutazione automatica della qualità dell'immagine
3. Consenso informato e confidenzialità dei dati
4. Sicurezza informatica
5. Valutazione specialistica
6. Interazione e feedback al paziente

Il programma è stato, inizialmente, oggetto di una valutazione controllata nella provincia di Bergamo, con il patrocinio dell'Azienda per la Tutela della Salute (ATS) di Bergamo, della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT) – sezione di Bergamo e con il finanziamento della Fondazione Credito Bergamasco.<sup>19</sup> Brevemente, dopo aver ottenuto l'approvazione del Comitato Etico della provincia, è stata promossa la *app* *Clicca il neo* attraverso una campagna informativa rivolta alla popolazione. I cittadini, al momento di scaricare la *app*, venivano invitati a partecipare a uno studio di validazione che comportava accanto all'invio di immagini di lesioni considerate sospette, la proposta di una visita dermatologica gratuita presso gli ambulatori di dermatologia dell'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Ospedale papa Giovanni XXIII di Bergamo. Nella fase di validazione sono stati arruolati 232 soggetti. L'accuratezza diagnostica dell'*app* rispetto alla valutazione clinica diretta è stata dell'81%, con una sensibilità del 92,9% e una specificità dell'80,3%. Nella fase di validazione sono stati individuati 6 melanomi confermati all'esame istologico con spessore di Breslow medio di 0,4 mm (range in situ-0,8) mm. Altre due lesioni sono state diagnosticate come carcinomi basocellulari pigmentati. Assumendo un'incidenza di melanoma di; 14 casi/100.000 abitanti/anno (dati non pubblicati dal registro dei tumori della Provincia di Bergamo, Italia, 2016), si può calcolare che la probabilità di trovare per effetto del solo caso, 6 nuovi melanomi valutando 232 lesioni consecutive è nell'ordine di circa  $10^{-12}$ . Tale bassissimo valore di probabilità indica chiaramente che la consapevolezza del melanoma e un efficace autoesame hanno orientato i cittadini nell'uso della *app*. I risultati dello studio di validazione sono stati pubblicati recentemente sul *Journal of the American Academy of Dermatology*. Nell'ambito dello studio veniva messo in luce come gli utilizzatori della *app* fossero in prevalenza più giovani rispetto alla popolazione generale, più istruiti e con prevalenza del genere femminile rispetto a quello maschile (**Tabella 1**). Successivamente, alla fase di validazione del progetto, il programma *Clicca il neo* è stato mantenuto attivo nella provincia di Bergamo ove sono state raccolte (al 2 febbraio 2020) 3622 immagini di lesioni pigmentarie su 2905 soggetti. Inoltre, il progetto è stato attivato, nel dicembre 2017, in collaborazione con l'Azienda ULSS8 Berica, in provincia di Vicenza, con la raccolta (al 2 febbraio 2020) di 3466 immagini da 2878 soggetti. Si stima che i melanomi diagnosticati rappresentino circa il 2% di tutte le lesioni valutate. Come si è fatto notare più sopra, il profilo degli utenti del programma *Clicca il neo* si mantiene differente rispetto a quello della popolazione di riferimento, con una minore rappresentazione di soggetti anziani specie di genere maschile. Risulta dunque desiderabile un'estensione del programma *Clicca il Neo* ai soggetti anziani più fragili. Tale estensione potrebbe migliorare la diagnosi precoce in fasce della popolazione in cui lo screening e l'autoesame sono solitamente più difficili da ottenere.

**Tabella 1** – Confronto tra gli utilizzatori della *app* *Clicca il neo* e la popolazione generale della provincia di Bergamo

		Utilizzatori (n=232)	%	Popolazione adulta di Bergamo (n = 910297) *	%	P-value
Età (anni)	<i>Media, Deviazione standard</i>	42.7, 13.7		50.6, 18.4		<0.001
	<30	43	18.5%	134024	14.7%	
	30-49	120	51.7%	270816	29.7%	
	50+	69	29.7%	458800	50.4%	
Genere	Maschio	104	44.8%	447170	49.1%	0.19
	Femmina	128	55.2%	463127	50.9%	
Stato civile	Celibe/nubile	82	36.6%	291874	32.1%	0.07
	Coniugato/ convivente	127	56.7%	517677	56.9%	
	Divorziato/vedovo	15	6.7 %	100746	11.1%	
Livello scolastico	Scuola primaria	4	1.8%	212205	23.1%	<0.001
	Scuola secondaria	42	18.4%	333509	36.3%	
	Laurea	105	46.1%	283034	30.8%	
	Laurea specialistica/dottorato	77	33.8%	89632	9.8%	

\* Fonte: dati ISTAT per il 2017

Si può anche considerare di associare al programma *Clicca il neo*, uno strumento di semplice utilizzo in grado di predire la probabilità di sviluppare tumori cutanei nell'arco di un certo periodo di tempo. In tale ambito, il centro Studi GISED ha sviluppato Ca.R.Me (Calcolatore del Rischio di Melanoma), un sistema che calcola il rischio di sviluppare un melanoma cutaneo in un intervallo di 5 anni, partendo da alcune caratteristiche demografiche e fenotipiche del soggetto. Il modello utilizzato è quello di "Gail" e sfrutta sia tassi d'incidenza del melanoma e di mortalità per cause differenti, suddivisi per età, sesso e distribuzione geografica, sia fattori di rischio stimati a partire da uno studio caso-controllo sul melanoma condotto in Italia dal gruppo GISED tra il 1992 ed il 1994.<sup>20-22</sup>

Sulla base del valore del rischio calcolato, i soggetti possono essere classificati come a basso, medio, od alto rischio. Tale strumento può essere, in linea di principio, integrato con la *app* *Clicca il Neo*. Un analogo calcolatore è stato sviluppato anche dal National Cancer Institute (NCI) per la popolazione americana.<sup>23</sup>

### Obiettivi

Nell'ambito del presente progetto, ci si propone di:

1. estendere l'attività di *Clicca il Neo* coinvolgendo nel progetto, oltre alla sede LILT della provincia di Bergamo, altre sedi regionali ed extra-regionali. Obiettivo dell'estensione è di verificare se i risultati ottenuti in provincia di Bergamo (tassi di accesso, numero di lesioni sospette identificate, profilo degli utenti rispetto alla popolazione residente) siano riproducibili in altre aree geografiche;
2. integrare l'attività esistente con la promozione e validazione della *app* nei soggetti più anziani, avendo come referenti le residenze protette e i centri diurni per anziani nelle aree geografiche interessate;
3. testare l'impiego di algoritmi per la stratificazione del rischio di melanoma nella popolazione generale, con particolare attenzione agli anziani, così da intensificare la sorveglianza nei gruppi a più alto rischio.

### Definizione della Rete ed organizzazione logistica

La rete dei centri LILT partecipanti al progetto sarà composta dalle sedi provinciali di Bergamo (capofila), Milano, Como, Vicenza e Benevento (**Figura 2**). I centri LILT collaboreranno con i dermatologi afferenti agli ambulatori LILT delle sedi interessate per le valutazioni delle immagini ricevute tramite *app* e per la valutazione clinica diretta dei soggetti selezionati come portatori di lesioni sospette.

La formazione dei dermatologi all'uso della *app*, l'analisi dei dati e l'eventuale pubblicazione dei risultati saranno affidati al Centro Studi GISED di Bergamo che coordina il progetto.

L'adattamento e manutenzione della *app* saranno a cura dell'azienda informatica S.P.S. sas per conto di Centro Studi GISED.

La promozione della *app* e l'individuazione dei dermatologi volontari saranno a carico dei centri LILT partecipanti in collaborazione col Centro Studi GISED. La promozione della *app* nei soggetti fragili, in particolare gli anziani, avverrà attraverso contatti con i responsabili delle residenze protette e dei centri diurni per anziani delle aree geografiche di interesse.

Il progetto sarà supervisionato dal Prof. Carlo La Vecchia (sezione LILT di Milano e Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano).

**Figura 2** - Centri LILT partecipanti al progetto



### **Materiali e metodi**

Le fasi di questo progetto sono così definibili:

1. predisposizione di un percorso educativo armonizzato per i dermatologi valutatori che utilizzano la *app*, mediante diffusione di materiale/corsi specifici ed esercizi di riproducibilità intra- e inter-valutatore;
2. promozione della *app* nelle province partecipanti, con particolare attenzione ai soggetti anziani;
3. valutazione del profilo degli utilizzatori della *app* rispetto alla popolazione generale delle province partecipanti;
4. valutazione del numero di lesioni sospette individuate e dei fattori ad esse associati;
5. confronto della frequenza di afflusso e diagnosi di lesioni sospette presso gli ambulatori LILT partecipanti rispetto agli anni precedenti l'avvio del progetto;
6. integrazione della *app* con uno score di rischio del melanoma e valutazione della percentuale di soggetti con lesioni sospette in funzione di differenti livelli di rischio atteso.

### *Tipo di studio*

Studio osservazionale di popolazione

### *Criteria di inclusione*

- Et   $\geq 18$  anni
- Entrambi i sessi
- Residenza in una delle province dei centri partecipanti
- Invio di almeno un'immagine clinica che rappresenti la cute

### *Criteria di esclusione*

- Invio di immagini differenti dalla cute

### *Modalit  di esecuzione*

Prima dell'inizio dello studio i centri LILT partecipanti, in collaborazione col Centro Studi GISED, individueranno i dermatologi per le valutazioni delle lesioni inviate tramite *app*, nelle rispettive province. I dermatologi verranno selezionati sulla base di criteri comuni di esperienza e conoscenze specifiche e verranno formati all'utilizzo della *app* attraverso uno specifico percorso educativo armonizzato.

Lo studio avr  la durata di due anni e prevede la pubblicizzazione sui siti istituzionali e diffusione di materiale educativo sul riconoscimento di lesioni pigmentarie sospette al fine di incentivare lo screening di lesioni pigmentarie mediante il sistema proposto e con indicazioni chiare relative all'individuazione di lesioni sospette. I centri per anziani che prenderanno parte al progetto promuoveranno l'utilizzo delle *app* con attivit  educative volte al corretto utilizzo della stessa da parte degli operatori delle residenze stesse.

Attraverso un sistema di geo-localizzazione e la dichiarazione della residenza abituale all'atto di registrazione da parte degli utenti, l'impiego della *app* sar  ristretto ai soli cittadini delle province partecipanti al progetto. I residenti potranno in un qualsiasi momento, nei due anni previsti per il progetto, inviare, tramite la *app*, immagini di lesioni pigmentarie sospette insieme a altre informazioni generali utili a inquadrare il tipo di lesione. Ai soggetti con lesioni individuate come sospette tramite la *app* verr  suggerita una valutazione specialistica presso i rispettivi centri LILT.

Il flusso dell'informazione del progetto   illustrato nella **Figura 3**. Le caratteristiche della *app* sono illustrate nell'Allegato.

### *Formazione dei dermatologi*

Al fine di preparare i dermatologi partecipanti all'utilizzo della *app*, verranno predisposti alcuni materiali illustrativi e/o *webinar* a gruppi ove verr  presentato il processo di valutazione delle lesioni inviate tramite *app* attraverso l'interfaccia amministrativa e verranno fornite indicazioni comuni per le valutazioni fornite. Al fine di armonizzare il processo di valutazione delle lesioni, verranno successivamente effettuati due esercizi di riproducibilit .

Il primo riguarda la riproducibilit  delle valutazioni di differenti dermatologi sulla stessa serie di lesioni. A tal fine verr  predisposto un file contenente una sequenza casuale di immagini di lesioni sospette e non sospette opportunamente selezionate, insieme ai rispettivi dati demografici e generali. L'esercizio avr  la durata massima di 120 minuti e si terr  in una o pi  sessioni a gruppi sotto il controllo di un coordinatore. Successivamente, si svolger  una discussione, coordinata da un dermatologo moderatore, sui casi discordanti individuati. L'esercizio potr  essere ripetuto a distanza di un anno per valutare nuovamente il grado di concordanza acquisito tra i valutatori.

Il secondo esercizio riguarda, invece, la riproducibilit  delle valutazioni di ciascun dermatologo a distanza di un certo periodo temporale. In particolare verr  inviato in due occasioni, a distanza di un mese, un file contenente una sequenza casuale delle medesime immagini e dati di lesioni sospette e non sospette opportunamente selezionate e non utilizzate nell'esercizio precedente. L'ordine casuale delle lesioni verr  cambiato ad ogni sessione. Le sessioni di valutazione e ri-valutazione si terranno sotto il

controllo di un coordinatore e avranno la durata massima di 60 minuti ciascuna. Al termine dell'esercizio ciascun dermatologo potrà vedere la propria concordanza sulle medesime valutazioni.

**Figura 3** – Schema generale del flusso di informazioni nel programma *Clicca il neo*



### *Screening immagini*

La *app* adotta un sistema automatico di riconoscimento delle immagini con errata messa a fuoco o sovra/sotto-esposizione. Nel caso in cui arrivino comunque immagini di scarsa qualità verrà chiesto all'utente un nuovo invio fino ad un massimo di 2 tentativi di contatto falliti (vedi per altri dettagli l'Allegato).

### *Calcolatore del rischio di melanoma*

il Centro Studi GISED ha elaborato uno strumento interattivo e facilmente accessibile (Ca.R.Me - [https://www.centrostudigised.it/calcola\\_il\\_tuo\\_rischio\\_di\\_melanoma.html](https://www.centrostudigised.it/calcola_il_tuo_rischio_di_melanoma.html)), che consente di calcolare rapidamente il rischio individuale in riferimento al melanoma cutaneo.



L'algoritmo valuta le seguenti caratteristiche individuali: sesso, età, area geografica, peso, altezza, colore degli occhi e della pelle, numero di nei sul corpo e sulle braccia, numero di scottature solari importanti. Il risultato è uno score che indica il rischio assoluto di sviluppare un melanoma nell'arco di 5 anni. Tale algoritmo verrà integrato direttamente nella *app* al fine di fornire un'ulteriore valutazione del grado di rischio generale dell'utente.

#### *Impatto campagna Clicca il Neo*

L'impatto della campagna verrà valutato annualmente in termini di numero di utenti che hanno scaricato la *app*, profilo degli utilizzatori rispetto alla popolazione generale delle province partecipanti e proporzione di lesioni sospette individuate.

Utilizzando i dati di afflusso di pazienti per screening di lesioni pigmentarie presso gli ambulatori LILT, verrà anche confrontata la frequenza di soggetti afferenti prima e dopo l'avvio del progetto. Verrà, inoltre, confrontata, se disponibile, la proporzione di lesioni pigmentarie sospette sul totale osservato rispetto allo storico degli anni precedenti l'avvio del progetto.

#### *Dati raccolti mediante app*

- Consenso all'utilizzo dei dati
- Immagine fotografica della lesione pigmentaria
- Indirizzo e-mail
- Età, sesso
- Provincia di residenza e nascita
- Peso e altezza
- Caratteristiche fenotipiche (colore degli occhi, colore dei capelli e fenotipo cutaneo)
- Numero di nei piccoli (2-6 mm) su entrambe le braccia
- Numero di nei grandi (>6 mm) su tutto il corpo
- Storia personale e familiare di melanoma e altri tumori cutanei
- Eventuali trattamenti immunosoppressivi in corso
- Età di comparsa della lesione, cambiamenti recenti, sede e dimensione
- Storia di ustioni solari
- Gradimento della *app*

#### *Misure di esito*

La classificazione delle lesioni mediante *app* si baserà su 3 possibili tipologie (lesione melanocitaria, non melanocitaria, incerta) e 4 possibili valutazioni del rischio di malignità (lesione non sospetta, sospetta, altamente sospetta, non valutabile). La misura di esito principale sarà la frequenza di lesioni pigmentarie sospette o altamente sospette individuate.

Per quanto riguarda il rischio predetto da Ca.R.Me, oltre allo score assoluto, la classificazione attuale prevede 4 categorie (rischio basso, medio, medio-alto, alto). In tal caso, la misura di esito secondaria sarà la frequenza di individui classificati come a rischio medio-alto o alto.

#### *Endpoint dello studio*

Ai fini della stima della riproducibilità dei giudizi forniti mediante la *app* verranno valutati sia il grado di concordanza interna di ciascun valutatore che il grado di concordanza tra valutatori differenti. Verrà anche stimata la concordanza specifica per lesioni melanocitarie e non-melanocitarie separatamente.

Ai fini della valutazione del rischio predetto da Ca.R.Me. verrà stimata sia la correlazione tra lo score assoluto e il giudizio specialistico online, che la percentuale di lesioni sospette classificate secondo differenti soglie di categorizzazione dello score.

Ai fini della valutazione del profilo degli utilizzatori della *app* rispetto alla popolazione generale delle province partecipanti, verranno confrontate le distribuzioni di età, sesso e storia personale di tumori cutanei (rispetto alla popolazione residente). Altri endpoint valutati saranno: la frequenza di utenti che hanno scaricato la *app*; la proporzione di lesioni sospette e altamente sospette individuate e i fattori personali ad esse associati; il grado di soddisfazione degli utilizzatori della *app*, secondo scala VAS 0-10, dopo aver ricevuto almeno una valutazione.

Verrà, infine, confrontata, laddove disponibile, la frequenza di afflusso annuale e la proporzione di diagnosi di lesioni sospette presso gli ambulatori LILT partecipanti rispetto agli anni precedenti l'avvio del progetto.

#### *Analisi dei dati*

Ai fini descrittivi, verranno utilizzate media e deviazione standard o mediana e differenza interquartile per variabili continue, mentre le variabili nominali verranno espresse in termini di frequenze assolute e percentuali. Il grado di concordanza intra- e inter-valutatore verrà valutato mediante, rispettivamente, kappa di Cohen o di Fleiss, insieme ai rispettivi intervalli di confidenza (IC) al 95%.

La correlazione tra variabili continue e dicotomiche/ordinali avverrà mediante coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman. Le differenze tra la distribuzione delle variabili d'interesse verranno indagate mediante test  $X^2$  di Pearson, per variabili categoriche, o test *t* per campioni indipendenti, nel caso di variabili continue. I fattori indipendenti associati alla valutazione di lesioni sospette verranno indagati mediante modelli di regressione logistica multipla ed espressi in termini di odds ratios insieme ai relativi IC al 95%.

#### *Stima del campione per la riproducibilità delle valutazioni*

Dai dati preliminari raccolti durante gli studi precedenti,<sup>18,19</sup> si può stimare una concordanza intra- e inter-valutatore, misurata come kappa di Cohen o di Fleiss, mediante il sistema proposto, di circa 0,55. Con tali ipotesi, considerando una proporzione di lesioni sospette vs. non sospette pari a 1:2, è possibile calcolare un numero minimo di 80 lesioni complessive nello studio di concordanza inter-valutatore e di 32 lesioni per dermatologo da includere nello studio di concordanza intra-valutatore (supponendo di avere almeno 10 dermatologi valutatori disponibili), per dimostrare una concordanza significativamente superiore a 0,4 ( $\alpha=5\%$ ,  $\beta=20\%$ , test a due code).

#### **Risultati preliminari e risultati attesi**

Nel 2015, il Centro Studi GISED ha condotto due studi, nel 2015 e 2017,<sup>18,19</sup> sulla fattibilità ed accuratezza identificativa del sistema Clicca il Neo. Nell'ultimo studio condotto,<sup>19</sup> in cui un gruppo di soggetti è stato prima valutato mediante *app* e poi visitato da specialisti con esame clinico diretto, tutti i melanomi clinicamente accertati sono anche stati identificati online come lesioni pigmentarie sospette. Nel complesso, l'accuratezza identificativa dell'*app* rispetto alla valutazione clinica diretta è stata del 81%, con una sensibilità del 92,9% e una specificità del 80,3%.

In media la soddisfazione finale dei soggetti partecipanti è stata di 9,5 punti su una scala da 0 a 10 e il 70% dei partecipanti ha dichiarato che non avrebbe richiesto una visita dermatologica senza l'utilizzo della *app*.

Nell'ambito del presente progetto, ci si attende di valutare, innanzitutto, in maniera consistente e in differenti aree geografiche, la riproducibilità inter- e intra-soggetto delle valutazioni effettuate dai dermatologi online mediante *app*.

Ci si propone, inoltre, di promuovere l'uso della *app* nelle province partecipanti e, in particolare, nei soggetti più fragili e meno raggiungibili, quali gli anziani, attraverso interventi specifici nelle residenze protette e i centri diurni per gli anziani.

Infine l'integrazione con uno calcolatore del rischio del melanoma, permetterà la stratificazione dei soggetti in differenti fasce di rischio, consentendo un monitoraggio più calibrato dei soggetti a più alto rischio.

### Potenziali ricadute positive sul SSN

Le ricadute principali possono essere così sintetizzate:

1. ottimizzazione del processo di selezione di soggetti a più alto rischio di melanoma su cui concentrare gli screening
2. miglioramento della consapevolezza del pubblico con particolare attenzione per i soggetti più anziani relativa ai tumori cutanei, in generale, e al melanoma in particolare
3. promozione dell'autoesame della pelle che rimane il principale presidio per la diagnosi precoce del melanoma con il migliore rapporto costo-efficacia.<sup>6</sup>

### Milestones

Attività	Mesi →												
	1	2	3	4	5	6	7	...	12	...	14	24	
Contatto coi centri	X												
Identificazione dei dermatologi partecipanti	X	X											
Adattamento <i>app</i>	X	X	X										
Formazione dei dermatologi partecipanti			X	X	X							X	
Contatto con le residenze anziani e i centri diurni e preparazione attività					X	X	X						
Analisi dati e report sull'andamento del progetto						X			X				X

### Bibliografia

1. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002;146 (Suppl 61):1–6.
2. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1170–1178.
3. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. Growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *J Invest Dermatol* 2016;136:1161–1171.
4. Coviello V, Buzzoni C, Fusco M, et al. Survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev* 2017;41(2 Suppl 1):1-244.
5. Shaikh WR, Dusza SW, Weinstock MA, et al. Melanoma thickness and survival trends in the United States, 1989 to 2009. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:pii-djv294.
6. Hamidi R, Peng D, Cockburn M. Efficacy of skin self-examination for the early detection of melanoma. *Int J Dermatol* 2010;49:126–134.
7. Leachman SA, Cassidy PB, Chen SC, et al. Methods of Melanoma Detection. *Cancer Treat Res* 2016;167:51-105.
8. Malvey DM, Slovensky DJ. Global mHealth policy arena: status check and future directions. *Mhealth* 2017;3:41.
9. McLean S, Sheikh A, Cresswell K, et al. The impact of telehealthcare on the quality and safety of care: a systematic overview. *PLoS One* 2013;8(8):e71238.
10. Tyagi A, Miller K, Cockburn M. e-Health Tools for Targeting and Improving Melanoma Screening: A Review. *J Skin Cancer* 2012;2012:437502.
11. Horsham C, Loescher LJ, Whiteman DC, et al. Consumer acceptance of patient-performed mobile teledermoscopy for the early detection of melanoma. *Br J Dermatol* 2016;175:1301–1310.

12. Tensen E, van der Heijden JP, Jaspers MW, et al. Two Decades of Teledermatology: Current Status and Integration in National Healthcare Systems. *Curr Dermatol Rep.* 2016;5:96-104.
13. Walocko FM, Tejasvi T. Teledermatology Applications in Skin Cancer Diagnosis. *Dermatol Clin.* 2017;35:559-563.
14. Moreno-Ramírez D, Argenziano G. Teledermatology and Mobile Applications in the Management of Patients with Skin Lesions. *Acta Derm Venereol* 2017;Suppl 218:31-35.
15. Kassianos AP, Emery JD, Murchie P, et al. Smartphone applications for melanoma detection by community, patient and generalist clinician users: a review. *Br J Dermatol.* 2015;172:1507-1518.
16. Wolf JA, Moreau JF, Akilov O, et al. Diagnostic inaccuracy of smartphone applications for melanoma detection. *JAMA Dermatol.* 2013;149:422-426.
17. Buechi R, Faes L, Bachmann LM, et al. Evidence assessing the diagnostic performance of medical smartphone apps: a systematic review and exploratory meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e018280.
18. Cazzaniga S, Castelli E, Di Landro A, et al. Development of a teledermatology system for the melanoma diagnosis. The pilot experience of the project *Clicca il neo.* *Recenti Prog Med.* 2016;107:440-3.
19. Cazzaniga S, Castelli E, Di Landro A, et al. Mobile Teledermatology for Melanoma Detection. Assessment of Validity in the Framework of a Population-based Skin Cancer Awareness Campaign in Northern Italy. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:257-260.
20. Gallus S, Naldi L, Martin L, et al. Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED). Anthropometric measures and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study from Italy. *Melanoma Res.* 2006; 16:83-7.
21. Randi G, Naldi L, Gallus S, et al. Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED). Number of nevi at a specific anatomical site and its relation to cutaneous malignant melanoma. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2106-10.
22. Decarli A, Calza S, Masala G, et al. Gail model for prediction of absolute risk of invasive breast cancer: independent evaluation in the Florence-European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1686-93.
23. Fears TR, Guerry D IV, Pfeiffer RM, et al: Identifying Individuals at High Risk of Melanoma: A Practical Predictor of Absolute Risk. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3590-6.].

<b>Data di inizio progetto: 01 / 09 / 2020</b>	<b>Data di fine progetto: 01 / 09 / 2022</b>
<b>Fondi 5 per mille richiesti per il progetto: € 100.000</b>	<b>Costo complessivo del progetto (se co-finanziato): € 180.000</b>

Elenco nominativi, contatto telefonico ed e-mail di tutti i responsabili scientifici delle Associazioni provinciali coinvolte nel progetto di rete e dei rappresentanti legali degli stessi (è previsto un singolo responsabile scientifico di progetto per ogni Associazione LILT. Il Responsabile scientifico di ogni Associazione Provinciale dovrà interfacciarsi con l'esperto coordinatore del PRR per la trasmissione e analisi dei dati. L'esperto coordinatore del PRR assume la piena responsabilità del PRR e riferisce direttamente al CSN della LILT

- 1) Referente scientifico Prof. Luigi Naldi; Associazione Provinciale LILT Onlus Bergamo; mail [legatumoribg@gmail.com](mailto:legatumoribg@gmail.com); recapito Via Malj Tabajani, 4 - 24121 Bergamo; legale rappresentante Lucia De Ponti.
- 2) Referente scientifico Prof. Carlo La Vecchia; Associazione Provinciale LILT Milano; mail [info@legatumori.mi.it](mailto:info@legatumori.mi.it); recapito via Giacomo Venezian, 1 - 20133 Milano; legale rappresentante Marco Alloisio.
- 3) Referente scientifico e legale rappresentante Dott. Giorgio Maria Baratelli; Associazione Provinciale LILT Como; mail: [info@liltcomo.it](mailto:info@liltcomo.it), recapito via XX Settembre, 19 - 22100 Como.
- 4) Referente scientifico dott. Giuseppe Bertollo; Associazione Provinciale LILT Vicenza; mail [info@legatumorivicenza.it](mailto:info@legatumorivicenza.it); recapito Borgo Casale, 84/86 - 36100 Vicenza; legale rappresentante Ing. Cesare Benedetti.
- 5) Referente scientifico Dott. Francesco Cusano; Associazione Provinciale LILT Benevento; mail: [info@liltbn.it](mailto:info@liltbn.it); recapito via Martiri D'Ungheria, 21 - 82100 Benevento; legale rappresentante Salvatore Francione.

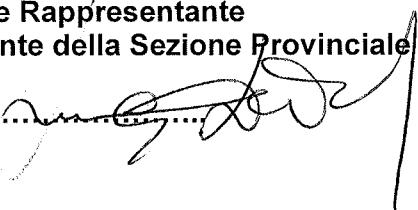
Data 14/02/2020

Il Responsabile Coordinatore del progetto



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante  
Presidente della Sezione Provinciale di Bergamo

## Allegato 1

**Piano di lavoro progettuale  
Bando di ricerca sanitaria 2019  
“programma 5 per mille anno 2017”**

### **DOCUMENTO SINTETICO**

**AI CSN Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori  
Via Alessandro Torlonia, 15  
00161 – Roma**

## **Piano di lavoro progettuale per PRR (progetto ricerca di rete)**

**Il sottoscritto Naldi, Luigi, recapito: via Clara Maffei, 4 - 24121 Bergamo, in qualità di Coordinatore Responsabile del Progetto di Rete, afferente alla Associazione Provinciale LILT Onlus Bergamo Che funge da Centro Coordinatore del PRR (sede legale Via Malj Tabajani, 4 - 24121 Bergamo, C.F. 95136270162), intende richiedere alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Sede Centrale – un finanziamento nell’ambito del “programma 5 per mille anno 2017” tramite il predisposto “piano di lavoro progettuale”.**

<b>Titolo del Progetto: Estensione e ottimizzazione di un sistema di tele-dermatologia per la diagnosi precoce dei tumori cutanei: il progetto Clicca il Neo-LILT</b>
---

#### **Area tematica di ricerca (come individuate nel bando)**

<i>Prevenzione Secondaria: Implementazione delle campagne di screening per la diagnosi precoce del Melanoma cutaneo.</i>
--

<b>Durata:</b> Annuale <input type="checkbox"/> Biennale <input checked="" type="checkbox"/>
--

<b>Costo finanziato con fondi oggetto del bando di ricerca sanitaria 2019 LILT: € 100.000</b>
---

<b>Costo complessivo del progetto (se co-finanziato): € 180.000</b>
---

<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Responsabile Coordinatore del Progetto: Prof. Luigi Naldi (tel. 035223753 – mail: luigi.naldi@gised.it)</b></li><li>- <b>Legale Rappresentante dell’Associazione Provinciale LILT di afferenza (Centro Coordinatore) con indicazione espressa dell’indirizzo di posta elettronica ed altri recapiti: Lucia De Ponti (tel. 0354204500 - mail: legatumoribg@gmail.com)</b></li></ul>
---

## **Sinossi del Progetto / Premesse e rationale (massimo 2 pagine)**

### **Razionale**

Il melanoma cutaneo è una delle principali cause di morte per cancro al mondo e la sua prognosi è direttamente correlata al livello d'invasione cutanea. L'autoesame della cute rimane la modalità più efficiente per il riconoscimento precoce del melanoma e quella col miglior rapporto costo-efficacia.

Gli anziani, specie di genere maschile, e i soggetti di più basso livello socio-economico sono meno responsivi riguardo all'auto-esame e ai messaggi preventivi. In tali fasce sono richiesti interventi ad hoc.

Nel 2015, il Centro Studi GISED ha avviato un programma, intitolato "Clicca il Neo" nella provincia di Bergamo. Tale programma ha promosso l'autoesame e la possibilità di valutare a distanza, da parte di dermatologi esperti, lesioni pigmentarie sospette attraverso una *app*. I dati ottenuti hanno confermato l'utilità del sistema in termini di riconoscimento precoce del melanoma e ha confermato che i settori più fragili della popolazione sono meno responsivi a programmi di diagnosi precoce.

### **Obiettivi**

Il progetto che si propone intende:

1. estendere l'attività di Clicca il Neo, avviata a suo tempo in collaborazione con la LILT Onlus di Bergamo, ad altre sedi regionali ed extra-regionali, confrontando i risultati ottenuti nelle tre aree;
2. promuovere il progetto nelle categorie più fragili della popolazione (soggetti più anziani, maschi di basso livello socio-economico);
3. testare l'impiego di algoritmi per la stratificazione del rischio di melanoma nella popolazione generale.

### **Metodi**

Il progetto si delinea come uno studio osservazionale della durata di due anni. Le fasi del progetto sono così definibili:

1. predisposizione di un percorso educativo armonizzato per i dermatologi valutatori che utilizzano la *app*, con esercizi di riproducibilità intra- e inter-valutatore;
2. promozione della *app* nelle province partecipanti, con particolare attenzione ai soggetti anziani;
3. valutazione del profilo degli utilizzatori della *app* rispetto alla popolazione generale delle province partecipanti;
4. valutazione del numero di lesioni sospette individuate e dei fattori ad esse associati;
5. confronto della frequenza di afflusso e diagnosi di lesioni sospette presso gli ambulatori LILT partecipanti rispetto agli anni precedenti l'avvio del progetto;
6. integrazione della *app* con uno score di rischio del melanoma e valutazione della percentuale di soggetti con lesioni sospette in funzione di differenti livelli di rischio atteso.

### **Modalità di esecuzione**

Sono previste le seguenti fasi:

1. Individuazione dei dermatologi per le valutazioni delle lesioni inviate tramite *app*, nelle rispettive province e loro addestramento con esercizi di valutazione e stima dei parametri di concordanza intra- e inter-osservatori. Identificazione delle aree dove la valutazione può presentare criticità e ottimizzazione del processo.
2. Pubblicizzazione sui siti istituzionali e diffusione di materiale educativo per la promozione dell'autoesame della cute e sull'impiego della *app* nel caso di lesioni sospette nelle province partecipanti. Sviluppo di interventi specifici nelle residenze protette per anziani e nei centri diurni per anziani. Ai soggetti con lesioni individuate come sospette tramite la *app* viene suggerita una valutazione specialistica presso i rispettivi centri LILT.

3. Associazione alla *app* di un calcolatore del rischio di melanoma così da selezionare categorie di utenti a più alto rischio su cui concentrare l'attenzione.
4. Al termine dei due anni di sorveglianza analisi dell'impatto della compagna.

#### **Misure di esito e analisi dei dati**

1. Ai fini della stima della riproducibilità dei giudizi forniti mediante la *app*, verranno valutati sia il grado di concordanza interna di ciascun valutatore che il grado di concordanza tra valutatori differenti. Verrà anche stimata la concordanza specifica per lesioni melanocitarie e non-melanocitarie separatamente.
2. Ai fini della valutazione del rischio predetto da Ca.R.Me., verrà stimata sia la correlazione tra lo score assoluto e il giudizio specialistico online, che la percentuale di lesioni sospette classificate secondo differenti soglie di categorizzazione dello score.
3. Ai fini della valutazione del profilo degli utilizzatori della *app* rispetto alla popolazione generale delle province partecipanti, verranno confrontate le distribuzioni di età, sesso e storia personale di tumori cutanei rispetto alla popolazione generale residente. La proporzione di persone anziane e di sesso maschile rispetto al totale rappresenterà un indice di performance.
4. Ai fini di documentare l'efficienza del programma, verrà considerata la frequenza di lesioni pigmentarie sospette o altamente sospette individuate. Verrà inoltre confrontata la frequenza di afflusso annuale e la proporzione di diagnosi di lesioni sospette presso gli ambulatori LILT partecipanti, durante i due anni di studio, rispetto agli anni precedenti l'avvio del progetto.

#### **Piano di lavoro progettuale - articolazione del progetto con dettaglio relativo a:**

##### **Associazione LILT che funge da Centro di coordinamento (descrizione sintetica delle motivazioni)**

Il coordinamento dello studio sarà a cura della sezione LILT Onlus di Bergamo, che ha già collaborato insieme al Centro Studi GISED, con il finanziamento della Fondazione Credito Bergamasco, per la pubblicizzazione dell'iniziativa e la valutazione preliminare della *app* *Clicca il Neo* nella provincia di Bergamo.

##### **Ruolo delle Associazioni LILT coinvolte nel PRR ed attività previste (documentazione e descrizione sintetica relativa al contributo previsto / stimato di ciascuna Associazione)**

Parteciperanno inoltre le sedi LILT di Milano, Como, Vicenza e Benevento ove verrà estesa l'attività della *app*, attraverso la promozione sui canali di comunicazione istituzionali e coinvolgendo i dermatologici di ciascuna provincia.

##### **Tempi previsti/stimati per l'ottenimento degli end-points primari**

Si prevede di valutare la concordanza intra- ed inter-valutatore entro i primi 5 mesi dall'avvio dello studio, con eventuale ripetizione dell'esercizio a 14 mesi.

La correlazione tra il rischio assoluto fornito dal calcolatore Ca.R.Me. e il giudizio specialistico online, la valutazione del profilo degli utilizzatori della *app* rispetto alla popolazione generale delle province partecipanti, nonché la proporzione di diagnosi di lesioni sospette presso gli ambulatori LILT partecipanti, verranno valutati a 12 e 24 mesi.

Verrà, inoltre, stilato un progress report a 6 mesi con la rendicontazione dei risultati preliminari ottenuti

**Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza agli approcci con elevato livello di trasferibilità sociale, in particolare all'interno del SSN**



L'autoesame della cute rimane il presidio dotato di miglior rapporto costo-efficacia nella diagnosi precoce dei tumori cutanei. Alcune fasce di popolazione sono meno responsive riguardo all'autoesame e ai messaggi preventivi e sono a maggior rischio di diagnosi del melanoma in fase avanzata. Si tratta degli anziani, specie di genere maschile, e dei soggetti di più basso livello socio-economico. In tali fasce sono richiesti interventi ad hoc che possano facilitare la diagnosi precoce.

La tecnologia mobile permette di accompagnare il soggetto nella conduzione dell'autoesame e di migliorare l'accessibilità alla valutazione specialistica.

Il presente progetto intende promuovere l'autoesame per la diagnosi di melanoma attraverso una app e il collegamento con i centri LILT per la diagnosi precoce, attivando un percorso virtuoso.

Se combinato con calcolatori del rischio di melanoma, l'autoesame permette di concentrare maggiormente l'attenzione sui pazienti a più alto rischio. Inoltre, la promozione del programma nei centri per anziani permette di ridurre il gap esistente nella diagnosi precoce del melanoma tra le fasce più giovani e quelle più anziane della popolazione.

**Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza riguardo lo sviluppo di reti collaborative fra le Sezioni LILT e qualificate strutture operanti in ambito sanitario e di ricerca**

<b>Sezioni LILT</b> Bergamo, Milano, Como, Vicenza, Benevento	<b>Altre Strutture afferenti del SSN partecipanti</b> <b>(indicare a quale titolo /regime)</b>
--	---

**Elenco delle Sezioni Provinciali coinvolte con indicazione dei rispettivi responsabili; altri Enti/partner coinvolti nel progetto**

LILT sedi di: Bergamo (responsabile Lucia De Ponti), Como (responsabile Dott. Giorgio Maria Baratelli), Milano (responsabile Prof. Carlo La Vecchia), Vicenza (responsabile Dott. Giuseppe Bertollo), Benevento (responsabile Dott. Francesco Cusano).

Centro Studi GISED: coordinamento, formazione dei dermatologi, analisi dei dati e pubblicazione dei risultati (responsabile Prof. Luigi Naldi; Personale coinvolto: Simone Cazzaniga, statistico; Laura Marchesi, segretaria; Giovanna Raho, formazione e divulgazione scientifica).

S.P.S. sas: adattamento e manutenzione *app* (responsabile Emanuele Castelli, informatico).

**Indicazione delle modalità di coinvolgimento dei giovani, del loro numero e della loro retribuzione. Tempi di lavoro mesi/uomo**

n.a.

**Estremi per ricevere il finanziamento**

LILT sezione provinciale di Bergamo Onlus, IBAN: IT12B050341112100000042424

**Costo complessivo del Progetto articolato per voci di spesa**

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	60.000	60.000
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	35.000	10.000
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	5.000	5.000
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	10.000	10.000
Elaborazione dati	10.000	10.000
Spese amministrative	10.000	5.000
Altro (indicare quali)	---	---
Altre risorse eventualmente già disponibili (co-finanziamenti), personale strutturato	50.000	---
<b>TOTALE</b>	<b>180.000</b>	<b>100.000</b>

Alla presente proposta deve essere allegato:

- il curriculum vitae del Responsabile Coordinatore del progetto di Rete e dei Referenti scientifici delle varie Associazioni Provinciali afferenti
- Le lettere di accettazione a collaborare al progetto di Rete sottoscritte dai responsabili delle strutture Sanitarie pubbliche / convenzionate del SSN, unitamente al nulla osta specifico delle rispettive Direzioni sanitarie
- la complessiva documentazione di progetto
- Riferimenti autorizzativi del Comitato etico di competenza, se previsto

In fede,



Il legale rappresentante dell'Associazione  
 di riferimento (centro coordinatore)

*[Handwritten signature]*

Il Responsabile Coordinatore del PRR

*[Handwritten signature]*

Luogo e data: *Bergamo 14/02/22*