

Rete della Regione Emilia-Romagna per la presa in carico dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno (ReMPM RE-R)

I. Finalità

La Rete della Regione Emilia-Romagna per la presa in carico dei pazienti con sospetto o affetti da mesotelioma pleurico maligno (ReMPM RE-R) ha l'obiettivo di garantire l'appropriatezza e la migliore qualità nella diagnosi, nella cura e nell'assistenza, sulla base dell'impatto epidemiologico, delle risorse professionali e tecnologiche disponibili, favorendo l'integrazione tra ospedale, territorio e Istituti di Ricerca.

La ReMPM RE-R si prefigge di:

- permettere in tutte le province della Regione l'accesso al percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale;
- garantire gli standard sulla base delle Linee guida e evidenze scientifiche disponibili;
- migliorare i tempi di attesa dell'iter diagnostico-terapeutico, fissando degli standard interaziendali;
- garantire una rilevazione dei dati espositivi per l'attivazione dei riconoscimenti come previsti dalla normativa vigente;
- migliorare gli aspetti informativi e comunicativi con i pazienti;
- ottimizzare e monitorare i livelli di riconoscimento dei dati espositivi, della qualità dei processi diagnostici e delle cure prestate, attraverso l'identificazione di indicatori di processo e di esito e la messa a punto di un sistema di raccolta e analisi dei dati;
- sviluppare progetti di ricerca clinica e traslazionale al fine di migliorare le strategie di controllo e gli strumenti di cura e garantire l'accesso di tutti i pazienti della Regione Emilia-Romagna ai Protocolli di ricerca disponibili in Regione.

II. Epidemiologia, elementi di Sanità Pubblica e sorveglianza epidemiologica del MPM

1. Elementi generali

Il mesotelioma maligno (MM) è una patologia ad alta frazione etiologica professionale che colpisce le sierose pleuriche e in minore misura quelle peritoneali, pericardiche e della tunica vaginale del testicolo. Si tratta di un tumore raro ma di grande interesse scientifico per la ben documentata correlazione con un'esposizione ad amianto e per l'aumento dell'incidenza registrato negli ultimi anni. Nel nostro Paese, l'amianto è stato definitivamente messo al bando nel 1994, ma la lunga latenza, caratteristica di questa malattia, determina ancora l'insorgenza di nuovi casi anche a molti anni dalla cessazione dell'esposizione.

Riguardo l'etiologia, è ormai universalmente riconosciuto che tutti i tipi di amianto sono in grado di indurre il MM. In particolare, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), ha aggiornato la monografia sull'amianto ed ha stabilito che l'esposizione a crisotilo, amosite, crocidolite, tremolite, actinolite e antofillite è cancerogena per l'uomo [1]. Esiste una "sufficiente evidenza" di cancerogenicità umana per mesotelioma maligno (MM), cancro del polmone, laringe ed ovaio, mentre è stata osservata una "limitata evidenza" per l'insorgenza di cancro della faringe, stomaco e colon-retto. Anche altri materiali di natura fibrosa sono stati classificati come cancerogeni certi per l'uomo per la loro capacità di indurre MM [2].

Altri fattori di rischio, infine, sono stati indicati quali agenti causali del MM. Tra questi, le radiazioni ionizzanti, alcune fibre artificiali di nuova generazione e alcuni materiali di diversa composizione e caratteristiche chimiche, aventi forma elongata, denominati HARNs, (High Aspect Ratio Nanomaterials) [3].

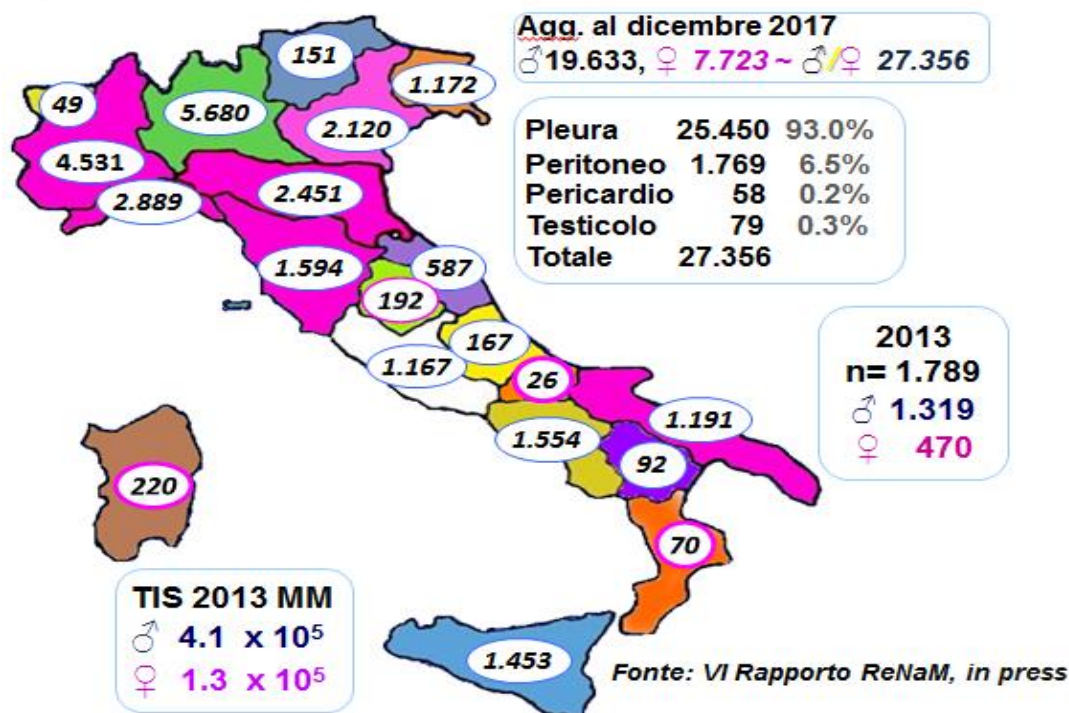
Le stime di incidenza, redatte per l'Europa, prevedono che circa 300.000 cittadini EU moriranno per MM entro il 2030, mentre le proiezioni, pubblicate per l'Italia, indicano un picco di MPM di circa 800-1.000 decessi all'anno tra il 2010 e il 2020 o tra il 2012 e il 2025. Il MM si configura, pertanto, nonostante la sua relativa rarità, come una questione rilevante di Sanità Pubblica per la sua gravità e per i tempi di latenza molto lunghi, con mediana di $48 \pm 11,3$ anni, tra esposizione alla sostanza e manifestazione clinica della malattia [4].

La necessità di una sorveglianza epidemiologica nazionale per questa patologia era già stata sancita dal legislatore fino dal 1991. Sono successivamente seguiti provvedimenti normativi che hanno istituito il Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM) e disposto la segnalazione obbligatoria dei MM (cfr. DPCM 308/02; artt. 244, 261, DLgs. n. 81/2008 e ss.mm.).

2. La sorveglianza epidemiologica del mesotelioma maligno in Italia

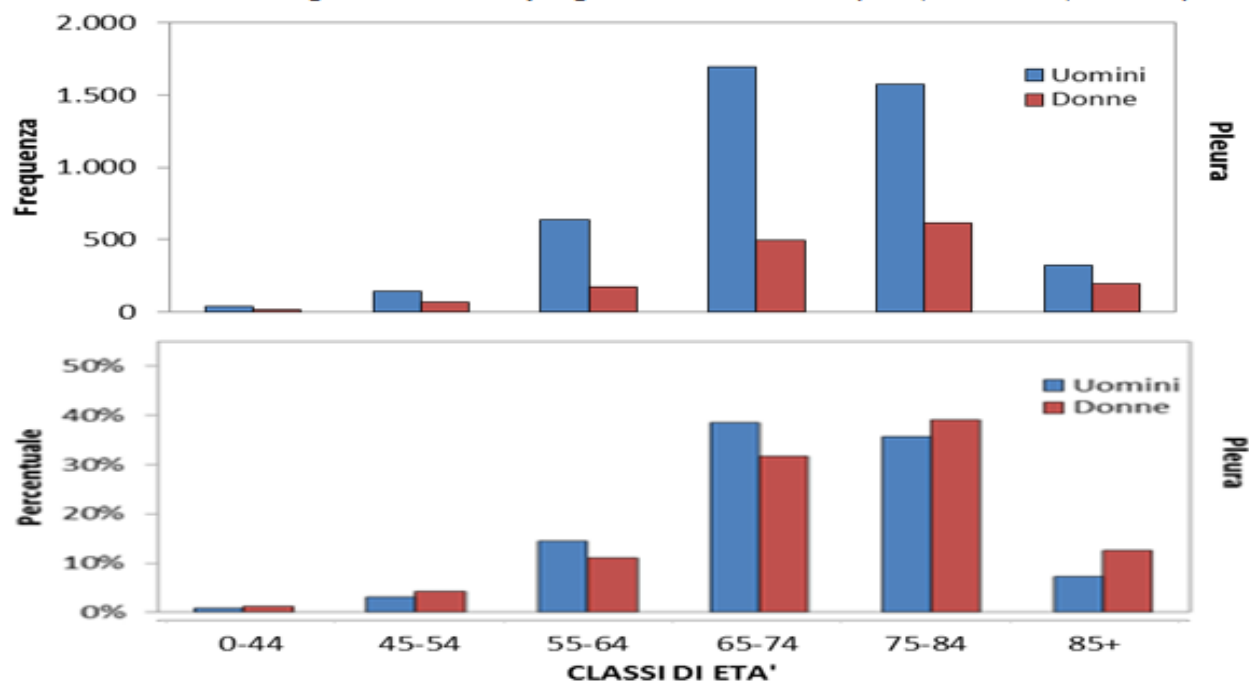
Il ReNaM rileva i casi di mesotelioma maligno (MM) incidenti su tutto il territorio nazionale ed è articolato in Centri Operativi Regionali (COR). Al dicembre 2017, ha raccolto dati relativi a 27.356 MM, incidenti in Italia tra il 1993 e il 2015, e ne ha registrati 1.789 nel 2013, anno per cui la maggior parte dei COR ha prodotto dati di incidenza pressoché completa [4]. I dati registrati sono relativi a 19.633 uomini e 7.723 donne, con rapporto di genere pari a 2,5, segno che le occasioni di esposizione, generalmente professionale, ad amianto sono state più frequenti e diffuse negli uomini. Il Tasso di Incidenza standardizzato (TIS) per l'anno 2013 è pari a 4,1 casi per 10^5 negli uomini e 1,3 per 10^5 nelle donne, con standardizzazione sulla popolazione italiana 2000. Riguardo la sede, in 25.450 soggetti (93%) è risultata colpita la pleura (MPM), in 1.769 (6,5%) il peritoneo, in 58 soggetti il pericardio (0,2%) e in 79 (0,3%) la tunica vaginale del testicolo. Nel 2013, sono stati registrati in Italia 1.680 MPM, 1.238 negli uomini e 442 nelle donne, con TIS pari a 3,9 per 10^5 negli uomini e 1,2 per 10^5 nelle donne.

Fig. 1 Distribuzione per Regione di residenza: casi registrati 1993-2015



L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e l'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM) hanno prodotto stime di incidenza del MM in Italia per il 2017 sulla scorta del pool dei dati di incidenza AIRTUM 2008-2013 [5]. Si tratta di 1.900 casi stimati per l'anno 2017, di cui oltre 1.700 a sede pleurica. Questi dati - rapportati ai 1.789 effettivamente registrati dal ReNaM nel 2013 per tutte le sedi, di cui 1.680 a carico della pleura, e tenuto conto del fatto che alcuni COR di più recente istituzione non garantiscono ancora una rilevazione completa dell'incidenza - appaiono alquanto verosimili. L'incidenza in Italia del MM della pleura per fascia di età nel periodo 2012-2015 è riportata in Grafico 1.

Grafico. 1 Casi di MPM segnalati al ReNaM per genere e classe di età (Italia, 2012-2015, n= 6.374)



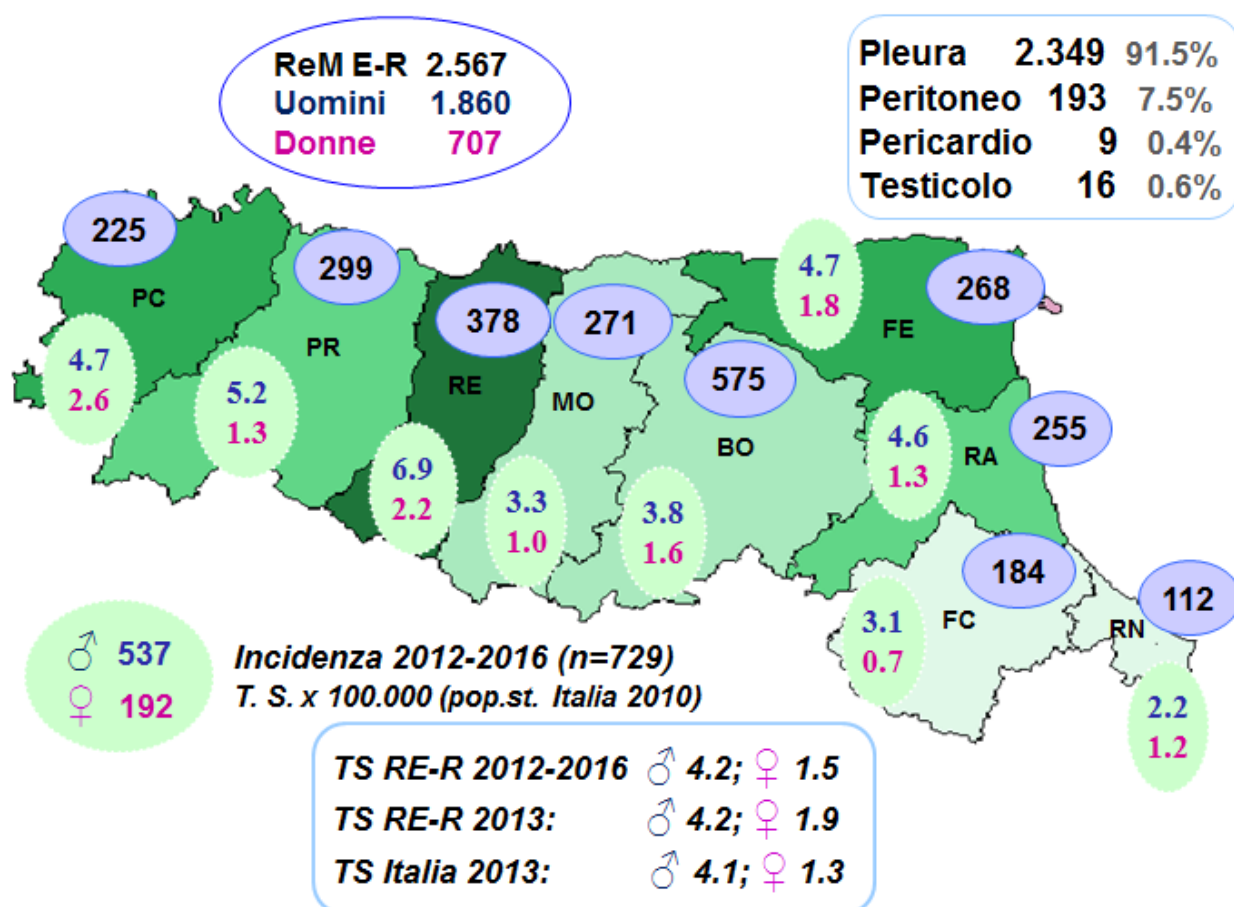
Fonte: VI Rapporto ReNaM, in press

3. La sorveglianza epidemiologica del mesotelioma maligno in Emilia-Romagna

In Emilia-Romagna è attivo il Registro Mesoteliomi (ReM RE-R) che rileva tutti i casi di mesotelioma maligno, insorti dal 01/01/1996 in soggetti residenti in Regione al momento della diagnosi. Per ogni caso registrato, si provvede all'acquisizione delle informazioni sanitarie ed anamnestiche espositive necessarie per la definizione diagnostica e la classificazione dell'esposizione. Le informazioni espositive, professionali ed extra lavorative, sono raccolte direttamente dal paziente o dai suoi familiari più prossimi, a cura dei Referenti della Rete Regionale di Rilevazione. Detta Rete comprende tutti gli Istituti ed i Servizi di Anatomia Patologica, operanti sul territorio regionale, i reparti ospedalieri ove elettivamente confluiscono i pazienti affetti da MM, nonché i Dipartimenti di Sanità Pubblica delle Aziende USL. Per la verifica di completezza della rilevazione dei casi incidenti, sono previsti linkage con i dati acquisiti periodicamente dagli archivi regionali informatizzati (mortalità e SDO) e scambi informativi con i Registri Tumori di popolazione regionale e la rete nazionale dei COR.

Al 31/12/2017, sono stati registrati 2.567 mesoteliomi maligni incidenti, 1.860 negli uomini e 707 nelle donne (rapporto di genere pari a 2,6), con un'incidenza in aumento dai 73 casi registrati nel 1996 ai 156 del 2012 [6]. Il numero medio di nuovi casi diagnosticati negli ultimi 5 anni ad incidenza definita (2012-16) si è attestato sui 146 casi per anno (Figura 2).

Fig. 2 Distribuzione per residenza: casi incidenti tutte le sedi 1996-2017



Il TIS di incidenza medio regionale, calcolato per il periodo 2012-2016, è pari a 4,2 per 10⁵ negli uomini e 1,5 per 10⁵ nelle donne; quello relativo al 2013, individuato per confronto con l'ultimo dato disponibile per il ReNaM, è pari a 4,2 negli uomini e 1,9 per le donne.

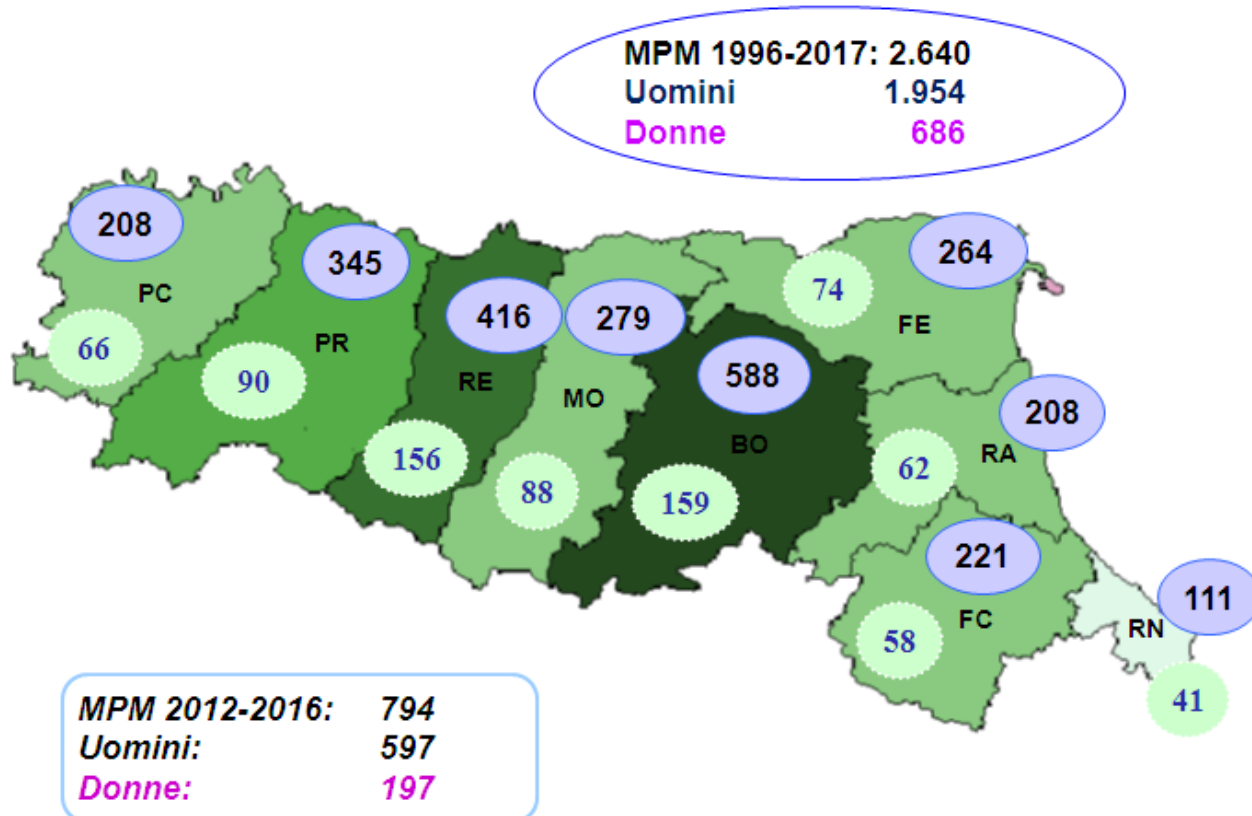
I MM registrati in Regione presentano la seguente localizzazione: pleura 2.349 (91,5%); peritoneo 193 (7,5%); pericardio 9 (0,4%) e 16 tunica vaginale del testicolo (0,6%).

I dati sull'esposizione ad amianto sono stati già raccolti per 2.155 soggetti su 2.567 (84,0%) ed è stata riscontrata in 1.695 soggetti (78,7%); negli uomini la quota sale a 86,5%, mentre nelle donne è stata rilevata nel 56,6%. Questa esposizione è stata definita nell'87,9% dei casi di origine professionale e nel 9,1% per convivenza con congiunti esposti e/o per attività extra lavorative.

Ai dati di incidenza sopra riportati, vanno aggiunti quelli dei cittadini, residenti in altre Regioni, che hanno avuto accesso alle nostre strutture sanitarie per la diagnosi e cura di questa patologia per il periodo 01/01/1996-31/12/2017. Si tratta di 361 soggetti, affetti da MM per tutte le sedi, e di 291 persone affette da MPM che portano il totale dei MM registrati per tutte le sedi a 2.928 e quello dei MPM a 2.640.

A fronte di questo fenomeno registrato di "mobilità attiva", riferita a soggetti residenti fuori Regione che hanno usufruito di assistenza in strutture sanitarie della Regione Emilia-Romagna, non è stata riscontrata evidenza di "mobilità passiva" completa. Negli ultimi cinque anni a registrazione completata (2012-2016), sono stati archiviati 794 MPM, 597 uomini e 197 donne, vs 865 di tutte le sedi, che indicano in **159 soggetti/anno il numero medio di soggetti affetti da MPM afferenti alle strutture sanitarie regionali**, con un rapporto U/D pari a 3,0 (Figura 3).

Fig. 3 Distribuzione per Provincia di assistenza: MPM residenti e non residenti RE-R



III. Adempimenti medico-legali correlati con la diagnosi di MPM

La diagnosi di mesotelioma maligno comporta alcuni obblighi normativi specifici per i medici e le strutture sanitarie che hanno in carico i pazienti.

Questi obblighi sono notevolmente differenziati se l'origine del MPM è correlabile con un'esposizione di natura professionale all'agente causale e si configura come malattia professionale (MP).

- Segnalazione al Registro Mesoteliomi della Regione Emilia-Romagna, COR del ReNaM, istituito presso l'Azienda USL di Reggio Emilia: in tutti i casi di MPM;
- Referto per l'Autorità Giudiziaria, territorialmente competente per il luogo dove il soggetto ha subito l'esposizione professionale all'agente causale cancerogeno: nei casi in cui il MPM si configura come MP;
- Primo certificato medico di malattia professionale per la sede INAIL, territorialmente competente per residenza del paziente: nei casi in cui il MPM si configura come MP;
- Denuncia di malattia professionale da trasmettere all'Ispettorato del Lavoro e al Servizio Prevenzione e Sicurezza Ambienti di Lavoro (SPSAL) dell'AUSL dove si è verificata l'esposizione professionale.

Le finalità di questi adempimenti sono di tipo epidemiologico/aggiornamento normativo (punti 1 e 4), di giustizia penale (punto 2) e di accesso alla tutela privilegiata dei danni da lavoro (punto 3).

La loro redazione è obbligatoria ed è stata anche richiamata, a suo tempo, in una nota della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia-Romagna.

Per l'inosservanza degli adempimenti di cui ai punti 2, 3 e 4, sono previste sanzioni penali.

Di recente è stato istituito in via sperimentale e regolamentato un Fondo a favore delle Vittime dell'Amianto (FVA) che prevede un indennizzo una tantum per tutti i soggetti affetti da MM, a seguito di istanza redatta dall'avente diritto, corredata di adeguata certificazione sanitaria.

IV. Strutturazione della ReMPM RE-R

La ReMPM RE-R prevede un Coordinamento tecnico-scientifico regionale e la definizione di due livelli di attività per la fase diagnostica e la fase terapeutica, l'integrazione con il Registro Mesoteliomi regionale, la Rete delle cure palliative ed i progetti di ricerca. I professionisti coinvolti sono riportati nella Tabella1.

Tabella 1. Aree e settori professionali interessati alla ReMPM RE-R

Area	Settori professionali coinvolti
Registrazione incidenza Definizione rischio espositivo e supporto medico-legale	Registro Mesoteliomi MMG - Dipartimento Cure Primarie Medicina del Lavoro Medicina Legale
Diagnostica	Pneumologia Anatomia Patologica Radiologia Medicina nucleare Chirurgia toracica Chirurgia addominale
Terapia	Oncologia Chirurgia toracica Chirurgia addominale

	Radioterapia Pneumologia
Cure palliative	Rete cure palliative
Riabilitazione e supporto psicologico	Psico-Oncologia

Le diverse figure professionali andranno a definire in ambito multidisciplinare i diversi livelli e interrelazioni della ReMPM RE-R (Tabella 2).

Tabella 2. Livelli organizzativi della ReMPM RE-R

Livello	Settore	Funzioni	Sede
Ambulatorio presso Medicina del Lavoro	Inquadramento del rischio, counselling e assistenza medico-legale.	Denuncia/riconoscimento	Provinciale
Centri di I livello	Accesso per sospetto mesotelioma pleurico	Accertamenti per diagnosi Assistenza psico-sociale	Provinciale
Centri di II livello	Diagnosi certa	Eventuale completamento diagnostico Stadiazione e caratterizzazione Impostazione programma terapeutico	Macro-aree (AVEN, AVEC, Area Vasta Romagna)
Cure palliative	Gestione sintomi	Controllo dolore, dispnea e altri sintomi	Provinciale
Ricerca	Programmi di ricerca	Biobanca Rete nazionale Studi traslazionali Studi clinici	IRCCS Aziende Ospedaliere-Universitarie

1. Coordinamento regionale

Il Coordinatore ed il Comitato tecnico-scientifico, composto dal responsabile del Registro Mesoteliomi, da un oncologo, un pneumologo, un chirurgo toracico, un radiologo e un patologo permetteranno di governare i collegamenti tra le diverse strutture, la definizione e valutazione dei percorsi dei pazienti nei diversi setting di intervento, l'uniformità di intervento e la condivisione delle strategie diagnostico-terapeutiche-assistenziali e dei programmi di ricerca.

2. Accesso alla Rete

L'accesso alla Rete avviene su richiesta dei Medici di Medicina Generale, dei Medici del Lavoro e dei Patronati, e degli Specialisti Ospedalieri o Extra-Ospedalieri delle aree interessate. Il Paziente che presenta sintomi o quadri clinici suggestivi per MPM viene indirizzato e preso in carico dai Centri di I livello individuati su base provinciale di almeno uno per Provincia.

3. Centri di I livello – fase diagnostica

I Centri di I livello effettueranno secondo quanto previsto dalle Linee guida e Consensus Nazionali e raccomandazioni della ReMPM RE-R la raccolta dei dati anamnestici e di esposizione

professionale/ambientale e procederanno con l'attivazione/completamento del processo diagnostico (radiologico, endoscopico, patologico) e la segnalazione al Registro Regionale Mesoteliomi, e quindi con l'attivazione del processo di denuncia/riconoscimento se previsto secondo quanto indicato nel paragrafo 2). In questi Centri è prevista l'assistenza di uno psico-oncologo per il paziente e per i familiari.

Il Centro di I livello prevede la presenza delle seguenti figure: pneumologo, radiologo, medico-nucleare, anatomo-patologo, chirurgo toracico; viene inoltre prevista per tutti gli aspetti organizzativi e di informazione/comunicazione la definizione di una infermiera case manager di percorso. Il coordinamento dell'attività dei Centri di I livello viene attribuita allo specialista pneumologo.

Centri di I livello sono nelle seguenti sedi ospedaliere per le tre Aree Vaste Regionali:

Area Vasta Emilia Nord (AVEN)

- Ospedale Guglielmo da Saliceto di Piacenza
- Ospedale Maggiore di Parma
- Arcispedale S. Maria Nuova-IRCCS di Reggio Emilia
- Policlinico di Modena

Area Vasta Emilia Centro (AVEC)

- Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna
- Ospedale Maggiore di Bologna
- Arcispedale S. Anna di Ferrara

Area Vasta Romagna

- Ospedale Morgagni-Pierantoni di Forlì
- IRST-IRCCS di Meldola
- Ospedale delle Croci di Ravenna
- Ospedale degli Infermi di Rimini

4. Centri di II livello – fase di trattamento

I Centri di II livello, uno per Area Vasta, sono individuati nelle seguenti sedi ospedaliere:

Area Vasta Emilia Nord (AVEN): Arcispedale S. Maria Nuova-IRCCS di Reggio Emilia

Area Vasta Emilia Centro (AVEC): Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna

Area Vasta Romagna: Ospedale Morgagni-Pierantoni di Forlì e IRST-IRCCS di Meldola.

Tali Centri richiedono la presenza strutturata di uno specifico Gruppo multidisciplinare per la valutazione e le strategie di trattamento dei pazienti con diagnosi di MPM. Il Gruppo multidisciplinare strutturalmente richiede la presenza dell'oncologo medico, del radioterapista, del chirurgo toracico e del radiologo. Altre figure professionali quali quella del medico nucleare, del chirurgo addominale e di altri specialisti d'organo verranno introdotte sulla base delle richieste cliniche e organizzative. In questi Centri viene prevista l'assistenza di uno psico-oncologo per il paziente ed i familiari. Il coordinamento dell'attività dei Centri di II livello viene attribuita all'oncologo medico.

Nell'ambito del Gruppo multidisciplinare dei Centri di II livello viene definito il programma terapeutico e la sede del trattamento. I trattamenti richiesti, in particolare la chemioterapia/terapia medica, verranno effettuati presso le sedi ospedaliere provinciali di riferimento secondo le Linee guida e le strategie di cura condivise [7-8]. Per trattamenti che richiedono tecnologie e specifiche professionalità verranno individuati Centri nelle tre Aree Vaste Regionali. In questa fase viene implementata l'adesione agli studi clinici e traslazionali e la raccolta dei campioni per la biobanca regionale.

5. Cure palliative

Viene prevista nell'ambito dei Centri di II livello l'attivazione precoce della Rete delle cure palliative per un graduale passaggio dalla fase di cura attiva alle cure palliative propriamente dette.

6. Ricerca

La ReMPM RE-R favorisce ed implementa i programmi di ricerca e lo sviluppo degli studi clinici e traslazionali in ambito regionale e nazionale. In continuità con il Registro Mesoteliomi Regionale viene prevista presso l'IRCCS di Reggio Emilia la realizzazione di una biobanca regionale per tessuti e sangue cui potranno afferire per sperimentazioni tutti i Centri regionali sulla base di specifici progetti e valutazione del Comitato Tecnico Scientifico della Rete.

7. Assistenza psico-sociale e riabilitazione

L'attività di psico-oncologi è richiesta nei Centri di I e di II livello con assistenza rivolta sia al paziente stesso che ai suoi familiari. Viene prevista un'assistenza sociale per tutte le problematiche amministrative, comprese quelle relative alla natura professionale della malattia e all'accesso al Fondo Vittime dell'Amianto, secondo quanto indicato nei precedenti paragrafi.

8. Linee Guida/Raccomandazioni

L'appropriatezza e la qualità di tutto il processo assistenziale di diagnosi e cura prevede la condivisione delle Linee Guida e Consensus Nazionali periodicamente aggiornati per questa patologia (Linee Guida AIOM, Consensus Nazionali). In quest'ambito, viene prevista una raccomandazione operativa per tutti i settori diagnostici e terapeutici con aggiornamento annuale.

9. Formazione

Sono previsti percorsi formativi specifici regionali sia per tutto il personale coinvolto di ordine tecnico/professionale che per colmare il fabbisogno correlato alle innovazioni organizzative introdotte con la costituzione della ReMPM RE-R che faranno riferimento a esperienze collaudate in collaborazione tra le principali Istituzioni della formazione, Società Scientifiche e Associazioni dei professionisti.

10. Informatizzazione

Un elemento fondamentale per un adeguato funzionamento della ReMPM RE-R è rappresentato dalla disponibilità di un sistema informatico unico regionale con scheda specifica per ogni fase del processo che permetterà la registrazione in linea di tutti i casi e la possibilità di valutazioni congiunte quando richieste. L'informatizzazione deve consentire a tutti i Centri della Rete di accedere alle principali informazioni caratterizzanti la storia del paziente e ai dati clinici e, attraverso un sistema "dedicato" di prenotazione degli esami e prestazioni sanitarie richieste,

assicurare la regia di tutti i momenti del percorso. La definizione di un "pacchetto di indagini" per la diagnosi, la stadiazione, i controlli in corso di terapia ed il "follow-up" può rendere più appropriata, tempestiva ed economica la loro esecuzione. Va assicurata la disponibilità di un diario clinico informatizzato, da implementare ad ogni accesso, che contribuisca ad alimentare il Registro Tumori Clinico che si aggiorna negli episodi di cura.

11. Indicatori

- Percentuale di pazienti con diagnosi di mesotelioma con accesso alla rete (>90%);
- Percentuale di pazienti residenti con diagnosi di MPM registrati nel ReM RE-R (100%);
- Percentuale di pazienti con materiale biologico archiviato in biobanca (=>80%);
- Tempo intercorso tra accesso al Centro di I livello per sospetto diagnostico e definizione della diagnosi <28 giorni lavorativi (>90%);
- Tempo intercorso tra data del referto patologico e inizio del percorso terapeutico <21 giorni lavorativi (>90%);
- Aderenza alle Linee Guida e appropriatezza dei percorsi terapeutici (>90%).

V. Riferimenti bibliografici

1. IARC Monographs, "Arsenic, Metals, Fibres and Dusts"; Vol. 100 C, Lyon, France 2012;
2. IARC Monographs, "Some Nanomaterials and Some Fibres"; Vol. 111, Lyon, France 2017;
3. Magnani et al "III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of The Pleura. Epidemiology, Public Health and occupational Medicine related issues" Med Lav 2015; 106, 5;
4. Marinaccio A et GL ReNaM "VI Rapporto - il Registro Nazionale dei Mesoteliomi"; ed. INAIL, in press giu 2018;
5. AIOM/AIRTUM "I numeri del cancro in Italia 2017", Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2017;
6. Pinto C, Novello S, Torri V, et al: "Second Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma: State of art and recommendations". Cancer Treat. Rev 2013; 39: 328-39;
7. Novello S, Pinto C, Torri V, et al: "Third Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma: State of art and recommendations". Crit Rev Oncol Hematol 2016; 104; 9-20;
8. AIOM, Linee Guida Mesotelioma Pleurico, 2017.