



**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 8 GENNAIO 2024, N. 14**

- 2 N.14/2024 - Percorso per la sorveglianza a lungo termine della donna con pregresso tumore della mammella - Indicazioni regionali

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 29 GENNAIO 2024, N. 125**

- 17 N.125/2024 - Rete clinico-organizzativa e percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la presa in carico dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno - Indicazioni regionali

## REGIONE EMILIA-ROMAGNA

## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 8 GENNAIO 2024, N. 14

**Percorso per la sorveglianza a lungo termine della donna con pregresso tumore della mammella - Indicazioni regionali**

## LA GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

- Visto l'art. 2, del D. Lgs. n. 502/1992, così come successivamente integrato e modificato, che prevede, al comma 2, che spettano alle Regioni la determinazione dei principi sull'organizzazione dei servizi e sull'attività destinata alla tutela della salute delle Aziende Sanitarie, nonché le attività di indirizzo tecnico, promozione e supporto nei confronti delle medesime;

## Viste:

- la legge regionale 12 maggio 1994, n. 19 "Norme per il riordino del servizio sanitario regionale ai sensi del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, modificato dal decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517" e successive modifiche;

- la legge regionale 23 dicembre 2004, n. 29, recante "Norme generali sull'organizzazione ed il funzionamento del Servizio Sanitario Regionale" e successive modifiche con la quale questa Regione, nell'esercizio dell'autonomia conferitale dalla riforma del Titolo V della Costituzione, definisce i principi ed i criteri generali di organizzazione e di funzionamento del Servizio sanitario regionale;

## Viste:

- la propria delibera n. 2040 del 10 dicembre 2015 riguardante la riorganizzazione della rete ospedaliera secondo gli standard previsti dalla legge n. 135/2012 e dal Decreto del Ministro Salute n. 70 del 02/4/2015, con cui, tra le altre previsioni, sono richiamate e puntualizzate le discipline di rilievo regionale ricomprendendo tra le stesse anche la disciplina Oncologica e il più complessivo sistema di cura oncoematologico comprensivo degli aspetti diagnostici, terapeutici e chirurgici sviluppati secondo un approccio e una valutazione multidisciplinare sul modello del breast multidisciplinary team;

- la propria delibera n. 1907 del 29 novembre 2017, la quale, nel ridefinire le funzioni sanitarie di rilievo regionale in riferimento alla propria deliberazione n. 2040/2015, prevede un'evoluzione del modello Hub e Spoke in un contesto di integrazione dei percorsi di cura;

## Richiamate:

- le Intese ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge n. 131 del 2003, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 18 dicembre 2019, concernente il Patto per la salute per gli anni 2019-2021 – Rep. Atti n. 209/CSR - prorogato fino a successivo atto ministeriale e del 6 agosto 2020, concernente il Piano nazionale della prevenzione (PNP) 2020 – 2025 – Rep. Atti n. 127/CSR – e ss.mm.;

- la propria delibera n. 345 del 12/03/2018 recante "Definizione della rete regionale dei Centri di senologia dell'Emilia-Romagna, in attuazione della DGR 2040/2015" che ha previsto l'istituzione della Rete regionale dei Centri di Senologia dell'Emilia-Romagna, finalizzata all'erogazione della più qualificata assistenza per tutto il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale ed il coordinamento permanente della rete dei Centri, con funzioni anche di monitoraggio della attuazione dei contenuti della DGR medesima;

- l'Accordo Stato Regioni Rep. Atti n. 59/CSR del 17 aprile 2019, relativo al documento "Revisione delle Linee Guida organizzative e delle Raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post-acuti con l'attività territoriale", le cui indicazioni sono state recepite con propria delibera n. 154 del 8 febbraio 2021, con la quale sono stati rinnovati i Coordinamenti Regionali di Rete per le funzioni Cardiologica e Chirurgica Cardiovascolare, Neuroscienze, Oncologica e Oncoematologia, costituiti con delibera di Giunta Regionale n. 972/2018;

- il Piano Europeo di Lotta contro il Cancro (Europe's Beating Cancer Plan), adottato dalla Commissione Europea in data 3 febbraio 2021, che definisce il nuovo approccio in materia di prevenzione, trattamento e assistenza alla malattia, nonché le azioni da attuare nei prossimi anni finalizzate a garantire uniformemente sul territorio dell'Unione Europea standard elevati di cura;

- la propria delibera n. 2144 del 20 dicembre 2021, riguardante l'approvazione del "Piano Regionale della Prevenzione 2021-2025", elaborato in coerenza con le finalità della Legge Regionale 5 dicembre 2018, n. 19, il quale, tra gli altri, prevede un Programma specifico per gli Screening oncologici (PL13) per le patologie tumorali di colon, mammella e cervice uterina, avente la finalità di incrementare le azioni preventive e di riduzione della mortalità;

- la propria delibera n. 2316 del 27 dicembre 2022 con la quale è stata istituita la Rete Oncologica ed Emato-oncologica della Regione Emilia-Romagna, caratterizzata dal modello organizzativo tipo Comprehensive Cancer Care Network (CCCN) contraddistinto da una relazione strutturata, gestita e coordinata dall'autorità centrale regionale, di istituzioni complementari e organizzate per un medesimo obiettivo di cura e sono state approvate le relative linee di indirizzo;

- l'Intesa Stato Regioni del 26 gennaio 2023, Rep. Atti n. 16/CSR, che ha approvato il "Piano Oncologico Nazionale: documento di pianificazione e indirizzo per la prevenzione e il contrasto del cancro 2023 – 2027", ove sono definiti e previsti, in coerenza con il Piano Europeo di Lotta contro il Cancro, obiettivi e linee strategiche secondo un approccio integrato tra prevenzione e assistenza sul territorio, con il coinvolgimento di tutte le aree di competenza del Servizio sanitario, al fine di assicurare uniformità ed equità di accesso ai cittadini;

- la propria delibera n. 1303 del 31 luglio 2023, che ha recepito l'Intesa Stato Regioni del 26 gennaio 2023 di cui al precedente alinea, con l'obiettivo di promuovere e garantire, in accordo con le Aziende Sanitarie e gli Enti del Servizio Sanitario Regionale, la graduale attuazione degli obiettivi e delle azioni previste dal documento relativo al Piano oncologico nazionale 2023 – 2027;

- la propria delibera n. 2029 del 27 novembre 2023, di approvazione di Linee strategiche prioritarie per la prevenzione e il contrasto del cancro in attuazione del piano oncologico nazionale 2023-2027 (PON);

Richiamata, infine, la determinazione dirigenziale n. 3961 del 08/03/2021 di costituzione del Gruppo di lavoro regionale di coordinamento della rete dei Centri di senologia dell'Emilia-Romagna, ai sensi dell'art. 40 L.R. 43/2001 e della delibera 345/2018, cui sono assegnati specifici compiti ed obiettivi;

Dato atto che nell'ambito del Gruppo di Lavoro Regionale, costituito ai sensi della sopra citata determinazione n. 3961/2021, è stato predisposto il documento "Percorso per la sorveglianza a lungo termine della donna con pregresso tumore della mammella ove è previsto, al termine della prima fase di follow up, il rientro nel percorso controllato e sistematico del programma di screening di popolazione per le pazienti con pregresso tumore della mammella comprese nelle fasce di età garantite dallo screening. Il percorso deve essere completato dalle Aziende Sanitarie entro il 31/12/2024;

Ritenuto necessario, pertanto, approvare il documento "Percorso per la sorveglianza a lungo termine della donna con pregresso tumore della mammella" allegato alla presente delibera quale parte integrante e sostanziale al fine di fornire alle Aziende sanitarie le indicazioni cui dovranno dare attuazione entro il 31/12/2024;

Visti e richiamati, per gli aspetti amministrativi di natura organizzativa:

- il D.lgs. 14 marzo 2013, n. 33 "Riordino della disciplina riguardante il diritto di accesso civico e gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni" e successive modifiche;

- la L.R. 26 novembre 2001, n. 43, "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporto di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e ss.mm.ii.;

Viste le proprie delibere:

- n. 468 del 10 aprile 2017 "Il sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna" e le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG/2017/0660476 del 13 ottobre 2017 e PG/2017/0779385 del 21 dicembre 2017, relative ad indicazioni procedurali per rendere operativo il sistema dei controlli interni predisposte in attuazione della propria deliberazione n. 468/2017;

- n. 325 del 07 marzo 2022 "Consolidamento e rafforzamento delle capacità amministrative: riorganizzazione dell'Ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale";

- n. 426 del 31 marzo 2022 "Riorganizzazione dell'Ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale. Conferimento degli incarichi ai Direttori Generali e ai Direttori di Agenzia";

- n. 1615 del 28 settembre 2022 "Modifica e assestamento degli assetti organizzativi di alcune Direzioni Generali/Agenzie della Giunta regionale";

- n. 380 del 13 marzo 2023 "Piano integrato delle attività e dell'organizzazione 2023-2025", così come modificata e integrata in ultimo dalla propria delibera n. 1097 del 26 giugno 2023 "Approvazione Piano Integrato delle Attività e dell'Organizzazione 2023 - 2025. Secondo adeguamento a seguito degli eventi alluvionali di maggio 2023";

- n. 474 del 27 marzo 2023 "Disciplina organica in materia di organizzazione dell'Ente e gestione del personale. Aggiornamenti in vigore dal 1° aprile 2023 a seguito dell'entrata in vigore del nuovo ordinamento professionale di cui al titolo III dei CCNL Funzioni Locali 2019/2021 e del PIAO 2023/2025", in particolare con riferimento all'art. 9, comma 3, del documento allegato alla deliberazione stessa;

- n. 2077 del 27 novembre 2023 "Nomina del Responsabile per la Prevenzione della Corruzione e della Trasparenza";

Richiamate le seguenti determinazioni dirigenziali:

- n. 2335 del 09 febbraio 2022 "Direttiva di indirizzi interpretativi degli obblighi di pubblicazione previsti dal Decreto Legislativo n. 33 del 2013. Anno 2022";

- n. 6229 del 31 marzo 2022 "Riorganizzazione della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare. Istituzione Aree di lavoro. Conferimento incarichi dirigenziali";

- n. 7162 del 15 aprile 2022 "Ridefinizione dell'assetto delle Aree di lavoro dirigenziali della Direzione Generale Cura della Persona ed approvazione di alcune declaratorie";

- n. 23101 del 23 novembre 2022 "Conferimento di incarico dirigenziale presso la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";

Dato atto che il Responsabile del Procedimento ha dichiarato di non trovarsi in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Dato atto dei pareri allegati;

Su proposta dell'Assessore alle Politiche per la Salute;

A voti unanimi e palesi

delibera

1. di approvare per le motivazioni espresse in premessa che qui si intendono integralmente richiamate il documento recante "Percorso per la sorveglianza a lungo termine della donna con pregresso tumore della mammella", allegato alla presente delibera quale parte integrante e sostanziale, al fine di fornire alle Aziende sanitarie le necessarie indicazioni che dovranno essere attuate entro il 31/12/2024;

2. di dare atto che, per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi delle disposizioni normative ed amministrative richiamate in parte narrativa;

3. di pubblicare il presente provvedimento nel Bollettino Ufficiale della Regione Emilia-Romagna Telematico.

Allegato

## PERCORSO PER LA SORVEGLIANZA A LUNGO TERMINE DELLA DONNA CON PREGRESSO TUMORE DELLA MAMMELLA

### Sommario

<i>Il Follow-up del tumore della mammella</i> .....	2
Evidenze di letteratura .....	2
Caratterizzazione del rischio .....	2
Fattori di rischio istopatologici .....	3
<i>Il percorso per la sorveglianza a lungo termine della donna con pregressa diagnosi di tumore al seno</i> .....	4
Modalità organizzative per il rientro a screening .....	5
Monitoraggio del percorso .....	6
<i>Bibliografia</i> .....	7
<i>Allegati</i> .....	8

## Il Follow-up del tumore della mammella

In Italia, secondo i dati dei Registri Tumori, nel 2020 risultano viventi circa 834.200 donne con una precedente diagnosi di tumore della mammella, pari al 43% della prevalenza complessiva del cancro tra le donne [1].

Dopo il trattamento conservativo, si osserva un picco di recidive loco-regionali omolaterali durante i primi 5 anni, in particolare nei primi 2 anni; in seguito, questo rischio diminuisce progressivamente. Questa tendenza temporale è simile a quella che si osserva per lo sviluppo di metastasi a distanza. Al contrario, il rischio di un nuovo tumore della mammella controlaterale primario aumenta nel tempo: la maggior parte di questi eventi si osserva dopo i primi 5 anni di follow-up. Anche le donne sottoposte a mastectomia unilaterale vanno incontro allo stesso tipo di rischio: con recidive loco regionali ipsilaterali a insorgenza più precoce e rischio di un nuovo tumore della mammella controlaterale a esordio successivo. Pertanto, l'incidenza complessiva di recidive loco-regionali e di nuovi tumori mammari mostra un tasso annuo costante dell'1,0-1,5% durante i 15-20 anni successivi alla diagnosi del primo tumore, con conseguente aumento continuo dell'incidenza cumulativa [2].

Attualmente le donne con pregresso tumore della mammella seguono percorsi di follow up oncologico non omogenei, come riportato da due survey nazionali [3-4]. Una survey indaga i programmi di screening [4]. Dai risultati emerge che poco più della metà dei programmi rispondenti alla survey prevedono una gestione attiva del follow up, mentre nei restanti casi le donne con pregresso tumore della mammella sono escluse dallo screening. Fra i programmi che hanno una gestione diretta del follow up, circa metà prevede il rientro a screening di almeno una parte delle pazienti per lo più dopo 10 anni. Pertanto, la periodicità dei controlli e l'invito attivo non sono garantiti con sistemi organizzativi omogenei e in molti casi non esistono sistemi di controllo di qualità di questa importante componente del processo.

## Evidenze di letteratura

Ad oggi le raccomandazioni riguardanti il **follow up** delle donne con tumore della mammella non metastatico, prodotte da agenzie governative e società scientifiche internazionali e nazionali, possono essere sintetizzate nei seguenti punti:

- inizio dopo 6/12 mesi dalla diagnosi o dal trattamento;
- prevista la mammografia annuale, anche se alcune linee guida raccomandano (NICE, RCR) o consigliano (GISMa-SIRM, NABON-KISM) un intervallo biennale dopo i primi 5 anni dal trattamento o dopo i 60 anni di età (con rientro nel programma di screening);
- termine a 75 anni o quando l'aspettativa di vita è inferiore/uguale a 5 anni (CCMB; HAS);
- non è raccomandata l'ecografia se non in casi particolari o per approfondimenti;
- non è raccomandata la risonanza magnetica se non in casi particolari.

Le evidenze a supporto di tali raccomandazioni sono riportate nelle Tabelle 1 e 2. [5].

## Caratterizzazione del rischio

Gli obiettivi delle strategie di follow-up dopo il trattamento primario del tumore mammario non metastatico sono rappresentati dalla diagnosi precoce delle recidive locali e regionali, dal monitoraggio degli effetti tardivi dei trattamenti eseguiti, dalla prevenzione delle recidive e dei secondi tumori. Più dibattuto il ruolo del follow-up per la diagnosi precoce delle riprese di malattia non loco regionale, seppure si stiano consolidando indicazioni in tal senso, vista anche la disponibilità di trattamenti efficaci, almeno per le forme a maggiore aggressività.

Al fine di individuare una strategia adeguata di sorveglianza post-trattamento, è necessario considerare che vari fattori possono influire sulla probabilità di recidiva loco-regionale, controlaterale ed a distanza.

## Fattori di rischio istopatologici

- dimensione del tumore: le donne che hanno un tumore al seno più grande hanno un rischio maggiore di recidiva (dimensioni del tumore iniziale superiori ai 5 cm) per alta probabilità che sia associata un'eterogeneità microscopica (effetto principale su recidiva a distanza);
- coinvolgimento dei linfonodi ascellari (pN+) (effetto principale su recidiva a distanza);
- multifocalità, multicentricità, bilateralità (per possibile presenza di predisposizione genetica) (effetto principale su recidiva locale omo e controlaterale);
- istotipo lobulare infiltrante (focolai multicentrici) (effetto principale su recidiva locale omo e controlaterale);
- estesa componente intraduttale - ECIS (possibilità di malattia residua anche con margini negativi) (effetto prevalente su recidiva locale omo e controlaterale);
- presenza di evidente invasione linfovaskolare - LVI (aumentata possibilità di diffusione peritumorale e a distanza) (effetto prevalente su recidiva a distanza);
- stato dei margini: l'interessamento dei margini di resezione ha evidenziato in molti studi un rischio di recidiva due o tre volte superiore rispetto alla presenza di margini indenni (effetto prevalente su recidiva locale omolaterale);
- grado istologico (in particolare G3) (effetto prevalente su recidiva a distanza);
- profilo biologico del tumore: il rischio di ripresa locale di malattia varia in rapporto alla aggressività del tumore (tumori HER2 positivi e triplo negativi) (effetto prevalente su recidiva a distanza).

**Altri fattori di rischio** per la ripresa di malattia sono rappresentati da:

- densità del seno (BI-RADS d);
- giovane età di comparsa della prima neoplasia;
- alto rischio eredo-familiare, con e senza mutazione BRCA1 e 2 accertate.

**Nonostante il rischio cumulativo di recidiva raggiunga percentuali non trascurabili, è bene ricordare che tale rischio varia nel tempo, in funzione dello stadio alla diagnosi e delle caratteristiche biologiche della malattia.**

Tale rischio è, nei primi 5 anni, da due a sei volte superiore rispetto alle donne che non hanno avuto un tumore mammario precedente ed è aumentato nelle donne portatrici di mutazioni germinali di BRCA1/2 ed altri geni implicati nei meccanismi di riparazione del DNA, che non abbiano effettuato mastectomia profilattica controlaterale.

Le caratteristiche biologiche del tumore sembrano associarsi ad un rischio di recidiva variabile nel tempo. I tumori HER2-positivi e Triplo negativi hanno, infatti, una probabilità di ricaduta, di norma, nettamente più elevata nei primi 2-3 anni, mentre i tumori luminali hanno una probabilità di ripresa minore ma più prolungata nel tempo.

I fattori di rischio per l'insorgenza di un secondo tumore mammario sono simili a quelli che hanno determinato il primo e questo sottolinea l'importanza, oltre ai programmi di follow-up, di interventi omogenei e sistematici di prevenzione primaria (riduzione all'origine di incidenza della patologia), secondaria (diagnosi precoce nuovi tumori) e terziaria (diagnosi precoce delle recidive).

## **Il percorso per la sorveglianza a lungo termine della donna con pregressa diagnosi di tumore al seno**

Nella letteratura internazionale con "ritorno a screening" si intende l'adozione delle modalità di screening e degli intervalli previsti per la popolazione generale di quell'età.

Nello specifico, nel presente documento, per "ritorno a screening" si intende il passaggio per la donna con pregresso tumore alla presa in carico attiva, controllata e sistematica dei programmi di screening di popolazione.

**Le donne con diagnosi di carcinoma in situ di tipo duttale, che non hanno eseguito mastectomia, rientrano a screening dopo 5 anni di follow-up**, con periodicità di esame relativa all'età della donna. Le donne con diagnosi di carcinoma in situ di tipo lobulare continueranno invece fino a 74 anni il percorso di screening senza mai uscirne, in quanto non necessitano di controlli particolari.

Il medico oncologo, che ha in carico la paziente con pregresso tumore infiltrante all'interno del Centro di Senologia, deve effettuare, dopo 10 anni dalla diagnosi, la valutazione del rischio personale legato ad ogni caso di malattia, utilizzando i criteri della tabella 3a allegata, per definire il percorso della paziente in base alla categorizzazione del caso. Il concetto di rischio è infatti individuale e deriva dalla valutazione combinata di fattori quali: età, familiarità, caratteristiche del tumore e densità mammaria.

Per le pazienti con pregresso tumore infiltrante, quindi, la tipologia delle indagini e l'intervallo dell'effettuazione, non necessariamente sono quelli previsti per la popolazione generale comparabile per età [2, 6-8] ma devono essere definiti sulla base del profilo di rischio di ogni paziente, così come descritto nella tabella 3a, con particolare considerazione dei fattori che agiscono maggiormente sul rischio locale omo/controlaterale.

Pertanto, al momento della valutazione del singolo caso dopo 10 anni di follow-up, il medico oncologo, sulla base delle caratteristiche che definiscono il rischio di ripresa di malattia, fornisce le indicazioni per l'eventuale rientro, ossia l'invito attivo a eseguire l'esame radiologico in screening (mammografia/tomosintesi) a cadenza annuale o biennale, a seconda dei casi.

Qualora, il medico oncologo non riscontri condizioni adeguate al passaggio di presa in carico presso il servizio screening, la paziente continuerà ad essere seguita con follow up attivo dal Centro di Senologia, fino a successiva rivalutazione per il rientro a screening.

Le donne che hanno effettuato trattamenti e follow-up presso sedi extraregionali, o in modo autonomo, o perse al follow up nei 10 anni successivi alla diagnosi di tumore infiltrante al seno verranno reinserite nel programma di screening mammografico alla scadenza dei 10 anni dalla diagnosi direttamente dal Centro Screening che provvederà ad invitarle ad eseguire l'esame radiologico (mammografia/tomosintesi) all'undicesimo anno dalla diagnosi di tumore: per la donna rispondente all'invito, sarà il medico radiologo, contestualmente alla refertazione della mammografia, ad effettuare la valutazione per la definizione del rischio, utilizzando i criteri della tabella 3a allegata, e ad inviare al Centro Screening le informazioni per la successiva gestione della corretta periodicità di invito della donna (annuale o biennale) in base alla categorizzazione del caso. Per la donna non rispondente, non potendo disporre di una definizione del rischio, il Centro Screening manterrà la periodicità di invito relativa all'età della donna, fino ad un'eventuale sua adesione che renderà possibile la definizione corretta del profilo di rischio personale sulla base del quale si stabilirà la successiva periodicità di invito.

Per quanto riguarda le donne con precedente tumore mammario e alto rischio eredo-familiare, con e senza mutazione BRCA1 e 2 accertate (profilo 3), resta valido, fino a nuova revisione, il percorso di sorveglianza attivo presso il Centro Spoke, definito dal protocollo assistenziale nelle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio della Regione Emilia-Romagna (DGR 220/2011 con relativo aggiornamento del 2016) [7, 8]. Si conferma pertanto il rientro a screening con mammografia /tomosintesi biennale per le donne in fascia 70-74 anni (tabella 3b). Fanno eccezione le donne con mutazione accertata, per le quali si decide che tra i 70 e i 74 anni proseguiranno la sorveglianza prevista dal protocollo sostituendo però la RMN con mammografia /tomosintesi annuale (tabella 3a).

Presso il Centro di Senologia continueranno ad essere seguite le donne con alcune condizioni cliniche che richiedono un percorso specifico di sorveglianza effettuata con visita medica ed ecografia annuale (fino ai 74 anni di età).



- donne con mastectomia bilaterale per patologia (tumori invasivi e in situ) con o senza protesi mammarie;
- donne con mastectomia bilaterale profilattica con o senza protesi mammarie.

Per le donne con mastectomia monolaterale per patologia invasiva e in situ con o senza protesi mammaria si prevede ecografia sulla mammella operata e mammografia controlaterale.

Se al momento della valutazione da parte dell'oncologo (trascorsi i 10 anni in follow up), la donna ha superato l'età da screening (>74 anni), farà riferimento al proprio Medico di Medicina Generale, per esecuzione di mammografia ogni 2 anni se l'aspettativa di vita non è inferiore/uguale a 5 anni. L'MMG dovrà essere coinvolto attivamente lungo tutto il percorso della paziente.

In sintesi, la proposta attiva ad eseguire esame radiologico gratuito da parte del programma di screening alle donne individuate in base ai criteri sopra definiti:

- riduce la probabilità di abbandono del percorso di sorveglianza negli anni da parte della donna alla quale, attraverso l'invito sistematizzato e con appuntamento prefissato spedito al domicilio (e su Fascicolo Sanitario Elettronico), si propone di aderire ai controlli programmati in base al suo profilo di rischio;
- raggiunge con la massima precisione le donne da reinvitare;
- solleva la donna da oneri burocratici e logistici;
- diminuisce le disuguaglianze di accesso garantendo maggiore equità.

### Modalità organizzative per il rientro in screening

Come chiaramente definito dalla Delibera n. 345 del 12/03/2018 [9], la Regione Emilia-Romagna garantisce la presa in carico delle donne nel contesto dei Centri di Senologia, che ricomprendono le diverse competenze volte ad assicurare ad ogni donna la presa in carico attiva in tutte le fasi del percorso, dalla prevenzione, alla diagnosi, al trattamento e al follow-up, secondo un piano di cura personalizzato.

Il Centro di Senologia (CdS) si avvale di specialisti che collaborano all'interno di un gruppo multidisciplinare che **assume la responsabilità di ogni fase del percorso clinico della paziente**; inoltre, la necessaria **integrazione tra Centri di Senologia e Servizi di Screening deve essere funzionale ad assicurare la massima accessibilità al percorso diagnostico terapeutico assistenziale e di follow-up del tumore della mammella**, in base ai bisogni specifici della popolazione di riferimento.

Il "rientro a screening", inteso come affidamento della paziente alla gestione organizzata da parte del centro screening, è l'obiettivo da perseguire. A tal fine le Aziende sanitarie potranno avvalersi delle misure organizzative più conformi alla propria organizzazione e funzionalità dei servizi collegati al CdS, a condizione che siano rispettate le finalità del documento, le modalità e le tempistiche esplicitate nella tabella 3b, nonché il necessario monitoraggio.

Le Aziende sanitarie dovranno valutare l'impatto del nuovo percorso di rientro a screening, riorientando l'offerta dei servizi diagnostici dedicati alla sorveglianza di queste pazienti verso l'attività di screening.

Per il corretto ingresso della paziente nel percorso di rientro a screening è necessario che ogni donna, al termine dei primi 10 anni di follow up, abbia una valutazione del proprio rischio, compresa la densità che potrà essere valutata a partire dall'ultima mammografia disponibile. **La transizione della presa in cura dall'oncologo al centro screening prevede una visita di chiusura del follow up da parte dell'oncologo.** I nominativi delle pazienti valutate idonee a rientrare nel programma regionale screening verranno trasmessi ai servizi stessi, senza soluzione di continuità per la donna, per offrire una corretta programmazione degli inviti allo screening. La trasmissione ai centri screening dei nominativi delle pazienti, con relativa indicazione della categoria di sorveglianza sulla base della tabella 3b, dovrà essere tempestiva, preferibilmente informatizzata o, comunque, tracciabile.

Le modalità di lettura dell'esame radiografico ed i tempi per la refertazione resteranno quelli tipici dello screening: lettura in doppio e referto entro i 21 giorni dall'esecuzione dell'esame.

Nel caso di recidiva o nuovo tumore identificato nel corso della sorveglianza in screening, il caso sarà segnalato al Centro di Senologia per una rapida presa in carico, come previsto da specifica procedura operativa aziendale.

Al fine di evitare la mancata partecipazione della donna al programma di screening, va promossa la massima condivisione, tra i professionisti coinvolti, delle raccomandazioni individuate nel documento e, in particolare, si sottolinea il ruolo centrale dell'oncologo di riferimento in merito a una corretta, chiara e completa comunicazione alla paziente relativa alle motivazioni e modalità dell'invio al percorso di sorveglianza, sulla base della valutazione del profilo di rischio individuale. Deve essere inoltre curata, da parte di tutti i professionisti, l'integrazione continua con il Medico di Medicina Generale della paziente.

### **Prevenzione Primaria e promozione dei corretti stili di vita**

All'interno di questo percorso, si propone anche di implementare una sistematica attività di counselling sui corretti stili di vita, come fortemente raccomandato in letteratura [10, 11] (tabella 4), per la prevenzione delle recidive, di nuovi tumori al seno e al fine di ridurre il rischio cardiovascolare, che nelle donne con precedente tumore della mammella è incrementato a causa delle pregresse terapie.

Tale attività va perseguita in ottica multidisciplinare, in collaborazione con i Medici di Medicina Generale adeguatamente formati per la promozione dei corretti stili di vita e sviluppata all'interno dei Centri di Senologia in un percorso in cui l'oncologo si fa carico del counselling durante il periodo di follow up e alla visita conclusiva dei 10 anni, sostenuto dagli specialisti radiologi e in particolare dalla figura dell'infermiere case manager. In tale modo la promozione di corretti stili di vita e le relative raccomandazioni sono inserite nella presa in carico della paziente fin dalle fasi iniziali estendendosi per tutto il periodo di follow up.

### **Monitoraggio del percorso**

Al fine di monitorare il percorso e raccogliere informazioni utili per avviare iniziative di miglioramento, si daranno successivamente indicazioni ai programmi screening per la compilazione del debito informativo.

La predisposizione del percorso di rientro a screening deve essere completata in tutte le Aziende Sanitarie entro il 31/12/2024.

## Bibliografia

1. I numeri del Cancro in Italia 2022.  
[https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/12/2022\\_AIOM\\_NDC-web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/12/2022_AIOM_NDC-web.pdf)
2. Bucchi L, Belli P, Benelli E et al (2016) Recommendations for breast imaging follow-up of women with a previous history of breast cancer: position paper from the Italian Group for Mammography Screening (GISMa) and the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by SIRM. Radiol Med 121: 891-896.
3. Natoli C, Brocco D, Sperduti I, Nuzzo A, Tinari N, De Tursi M, Grassadonia A, Mazzilli L, Iacobelli S, Gamucci T, Vici P, and the "FOLLOW-UP" Study Group. Breast Cancer "Tailored Follow-up" in Italian Oncology Units: A Web-Based Survey. PLoS One. 2014; Apr 8;9(4): e94063. Doi: [10.1371/journal.pone.0094063](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094063). PMID: 24714591; PMCID: PMC3979748.
4. Fedato C, Zorzi M, Guzzinati S, Tognazzo S, Orvieto E, Rugge M. Aderenza ai protocolli di follow-up nelle pazienti con diagnosi di tumore della mammella. Convegno GISMa 2016. [www.gisma.it](http://www.gisma.it)
5. Swinnen J, Keupers M, Soens J, Lavens M, Postema S, Van Ongeval C. Breast imaging surveillance after curative treatment for primary non-metastasised breast cancer in non-high-risk women: a systematic review. Insights Imaging. 2018; 9: 961-970.
6. "Il Protocollo Diagnostico-Terapeutico e Assistenziale per il carcinoma mammario della Regione Emilia-Romagna". Collana Contributi n. 100. Regione Emilia-Romagna I edizione – anno 2018.
7. DGR 220/2011 "Rischio eredo-familiare per il carcinoma della mammella – Approvazione Linee Guida per le Aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna."
8. Protocollo assistenziale nelle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio. Collana contributi n. 91. Regione Emilia-Romagna II edizione Anno 2016.
9. DGR 345/2018 "Definizione della Rete Regionale dei Centri di Senologia dell'Emilia-Romagna, in attuazione della DGR 2040/2015."
10. American Institute for Cancer Prevention. How to Prevent Cancer: 10 Recommendations. Accessed July 13, 2021. <https://www.aicr.org/cancer-prevention/>
11. Codice Europeo contro il cancro. <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/it/>

## Allegati

Tabella 1. Raccomandazioni sul follow up clinico

Ente	popolazione	follow up clinico
<b>ACR</b>	<b>Stage I BC</b>	<b>Non presenti</b>
ACS-ASCO	BC	Primi 3 aa dopo terapia primaria ogni 3/6 m; 3-5 aa ogni 6/12 m; poi annuale
AHS	early BC	Primi 2 aa ogni 6 m; poi annuale
BCMH-BCMA	include DCIS	Annuale
CAR		Annuale
CCMB		Primi 3 aa dopo terapia primaria ogni 3/6 m; 3-5aa ogni 6/12 m; poi annuale
DKG-DGGG		Non segnalato
<b>ESMO</b>		<b>Primi 3 aa dopo terapia primaria ogni 3/6 m; 3-5 aa ogni 6/12 m; poi annuale</b>
GISMa/SIRM		In donne con mastectomia raccomandato esame clinico del seno
HAS		Primi 2 aa dopo fine trattamento ogni 6m; poi annuale
KCE	DCIS/Early BC	Non raccomandato
NABON-KIMS		Non segnalato
NBOOCC	early BC	Primi 3 aa dopo terapia primaria ogni 3/6 m; 3-5 aa ogni 6/12 m; poi annuale
<b>NCCN</b>		<b>Primi 3 aa dopo terapia primaria ogni 3/6 m; 3-5 aa ogni 6/12 m; poi annuale</b>
NICE	DCIS/Early BC	Discutere con MMG
NZGG		Iniziato da uno specialist (incluso breast nurse) poi condiviso con MMG
RCR		Non presenti
<b>AIOM</b>		<b>Primi 3 aa dopo terapia primaria ogni 3/6 m; 3-5 aa ogni 6/12 m; poi annuale</b>

Tabella 2. Raccomandazioni sul follow up mammografico

Ente	Prima Mx	Frequenza	Fine	Ritorno a screening
ACR	6-12 m dopo RT	Primi 3aa Annuale; poi screening (3 aa)	Come screening	Si dopo 3 aa
ACS-ASCO	≥6 m dopo RT	Annuale	Non segnalato	
AHS	12 m dopo diagnosi o ≥6 m dopo RT	Ogni 6-12m; annuale se Mx stabile	Non segnalato	
BCMH-BCMA	≥6 m dopo RT	Annuale	Non segnalato	
CAR	Non segnalato	Annuale	Non segnalato	
CCMB	12 m dopo diagnosi o ≥6m dopo RT	Annuale	Non segnalato Si può cessare se aspettativa di vita <5 aa	
DKG-DGGG	Dipende da tipo RT e chirurgia	Annuale	Non segnalato	
ESMO	Non segnalato	Annuale	Non segnalato	
GISMa/SIRM	12 m dopo trattamento	Annuale o biennale	Considerare dopo 75; almeno 10 aa dopo diagnosi	
HAS	12 m dopo diagnosi o ≥6 m dopo RT	Annuale	Rivalutare ogni 5 aa	
KCE	non specificato	Annuale	Non segnalato	
NABON-KIMS	+/-12 m dopo pre-operativa Mx or MRI	Primi 5aa annuale; poi se >=60 biennale	Considerare dopo 75	Si dai 60 ai 75, dopo 5 aa
NBOOCC	12 m dopo diagnosi	Annuale	Non segnalato	
NCCN	6-12 m dopo RT	Annuale	Non segnalato	
NICE	Non segnalato	Primi 5 aa annuale; poi screening (3aa) se in età target Ogni 6-12 m; annuale se Mx stabile	73 aa	Si dopo 5 aa
NZGG	12 m dopo diagnosi o ≥6m dopo RT	stabile	Non segnalato	
RCR	Non segnalato	Annuale, da riconsiderare dopo i 50; controlat 2/3 aa; ipsilat 1/3 aa	Controlat: 75 aa; ipsilat: considerare in base comorbidità	
AIOM	Non segnalato	Annuale	Mai	

Tabella 3a. Gestione della diagnosi precoce e follow-up per tumore della mammella dopo 10 anni dalla diagnosi

POPOLAZIONE femminile con pregresso K mammario	RISCHIO EREDO- FAM	MASTECTOMIA	TIPO TUMORE	DENS 4	rientro a SCREENING	M/T like SCR-A					
						45-49	50-69	70-74			
infiltrante	Rischio 1/2	no	CA lobulare/ multifocale/ECIS	qualsiasi	sì	M/T like SCR-A con densità 4 alla valutazione iniziale qualora la densità diminuisse, adeguare successivo follow up	M/T like SCR-A	M/T like SCR-B			
			altro tipo	4							
				1-2-3							
		no	qualsiasi	70-74 anni					protocollo rischio eredo-familiare	M/T like SCR-B	
			monolaterale	qualsiasi					protocollo rischio eredo-familiare	M/T VE-B	
			no	qualsiasi					protocollo rischio eredo-familiare	prosegue sorveglianza precedente, sostituendo la RMN con M/T	
	Rischio 3 non mutata	mutata	no	qualsiasi	qualsiasi	no	protocollo rischio eredo-familiare	VE-A			
				monolaterale	qualsiasi				prosegue sorveglianza precedente, sostituendo la RMN con M/T VE-A		
				qualsiasi	qualsiasi						
		qualsiasi	bilaterale	qualsiasi	qualsiasi				no	protocollo rischio eredo-familiare	VE-A
				qualsiasi	qualsiasi						
				monolaterale	qualsiasi						
Rischio 1/2	qualsiasi	monolaterale	qualsiasi	qualsiasi	no	M/T VE-A					

**Legenda**

A: annuale B: biennale

M/T like SCR: mammo /tomo like screening

MVE: mammo con visita ed ecografia

VE: ecografia con visita

RMN: risonanza magnetica nucleare

**Tabella 3b. Gestione delle donne che proseguono il follow up nel programma di screening**

POPOLAZIONE femminile con pregresso K mammario	RISCHIO EREDO- FAM	MASTECTOMIA	TIPO TUMORE	DENSITA'	rientro a SCREENING	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74
						Screening ANNUALE					
infiltrante	Rischio 1/2	no	CA lobulare/ multifocale/ECIS	qualsiasi	dopo 10 anni	Screening ANNUALE con densità 4 alla valutazione iniziale qualora la densità diminuisse, adeguare successivo follow up					
			altro tipo	4							
in situ	Rischio 1/2	no	dotale	qualsiasi	dopo 5 anni	Programma di screening					
		no	lobulare	qualsiasi	subito						
qualsiasi	Rischio 3 non mutata	no	qualsiasi	qualsiasi	70-74 anni	Protocollo rischio eredo-familiare					screening

**Tabella 4. Raccomandazioni sulla promozione di stili di vita**

Ente	Tipo raccomandazione	Contenuti
ACR	Non presente Raccomandazioni specifiche per ogni fattore di rischio	
ACS-ASCO	Raccomandato	Promozione stili di vita: prevenzione dell'obesità, nutrizione, attività fisica, cessazione del fumo
AHS	Raccomandato	Fa riferimento alle raccomandazioni dell'American Institute for Cancer Research
BCMH-BCMA	Raccomandato	Supporto alla vita salutare: per la prevenzione secondaria le pazienti dovrebbero ricevere rinforzi sull'importanza della dieta corretta; essere attive fisicamente, e mantenere un peso corporeo sano
CAR	Non presente	
CCMB	Non valutabile	
DKG-DGGG	Non valutabile	
ESMO	Raccomandazioni specifiche per fattore di rischio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Regular exercise should be recommended to all suitable patients after treatment of breast cancer [I, B].</li> <li>- Nutritional counselling should be recommended as part of the survivor care for all obese patients [II, B].</li> <li>- The use of hormone replacement therapy increases the risk of recurrence and should be discouraged [I, A].</li> </ul>
GISMa/SIRM	Non presente	Le raccomandazioni sono inserite nella presa in carico della paziente al momento dell'inizio della terapia, ma si estendono al follow up
HAS	Presente	Incluso nel supporto psicologico e riabilitativo
KCE	Presente	
NABON-KIMS	Non valutabile	
NBOOCC	Presente	Riportata nelle considerazioni aggiuntive del follow up la necessità di supportare le donne per mantenere dieta e attività fisica salutari e un peso corporeo sano
NCCN	Raccomandato	L'evidenza suggerisce che uno stile di vita attivo, una dieta sana, un consumo limitato di alcol e il raggiungimento e il mantenimento di un peso corporeo ideale (20-25 BMI) possono portare a risultati ottimali per il cancro al seno
NICE	Raccomandato	Raggiungere e mantenere un peso corporeo sano, limitare il consumo di alcol al di sotto delle 5 unità per settimana, attività fisica regolare e cessazione del fumo (fa riferimento a linee guida NICE su questi argomenti)
NZGG	Raccomandato in riferimento alla perdita di densità ossea	Raccomandazione su cessazione del fumo, dieta, attività fisica, peso corporeo, vitamina D e calcio
RCR	Non valutabile	
AIOM	Debole positiva, qualità evidenze bassa	Stile di vita protettivo, che comprenda interventi dietetici (per il controllo del sovrappeso/obesità) e l'esercizio fisico regolare



## REGIONE EMILIA-ROMAGNA

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 29 GENNAIO 2024, N. 125

**Rete clinico-organizzativa e percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la presa in carico dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno - Indicazioni regionali**

## LA GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Visti:

- l'art. 2, del D.lgs. 30 dicembre 1992, n. 502, così come successivamente integrato e modificato, che prevede, al comma 2, che spettano alle Regioni la determinazione dei principi sull'organizzazione dei servizi e sull'attività destinata alla tutela della salute delle Aziende Sanitarie, nonché le attività di indirizzo tecnico, promozione e supporto nei confronti delle medesime;

- la legge regionale 12 maggio 1994, n. 19 "Norme per il riordino del servizio sanitario regionale ai sensi del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, modificato dal decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517" e successive modifiche;

- la legge regionale 23 dicembre 2004, n. 29 "Norme generali sull'organizzazione ed il funzionamento del Servizio Sanitario Regionale" e successive modifiche con la quale questa Regione, nell'esercizio dell'autonomia conferitale dalla riforma del Titolo V della Costituzione, definisce i principi ed i criteri generali di organizzazione e di funzionamento del Servizio sanitario regionale;

Viste le proprie deliberazioni:

- n. 2040 del 10 dicembre 2015 riguardante la riorganizzazione della rete ospedaliera secondo gli standard previsti dalla legge n. 135/2012 e dal Decreto del Ministro Salute n. 70 del 02/4/2015, con cui, tra le altre previsioni, sono richiamate e puntualizzate le discipline di rilievo regionale ricomprendendo tra le stesse anche la disciplina Oncologica e il più complessivo sistema di cura oncoematologico;

- n. 1907 del 29 novembre 2017, la quale, nel ridefinire le funzioni sanitarie di rilievo regionale in riferimento alla propria deliberazione n. 2040/2015, prevede un'evoluzione del modello Hub e Spoke in un contesto di integrazione dei percorsi di cura;

- n. 2316 del 27 dicembre 2022 con la quale è stata istituita la Rete Oncologica ed Emato-oncologica della Regione Emilia-Romagna;

Richiamate:

- l'Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge n. 131 del 2003, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 18 dicembre 2019, concernente il Patto per la salute per gli anni 2019-2021, Rep. Atti n. 209/CSR - 18 dicembre 2019;

- l'Accordo Stato Regioni Rep. Atti n. 59/CSR del 17 aprile 2019, relativo al documento "Revisione delle Linee Guida organizzative e delle Raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post-acuti con l'attività territoriale", le cui indicazioni sono state recepite con propria deliberazione n. 154 del 8 febbraio 2021;

- il Piano Europeo di Lotta contro il Cancro (Europe's Beating Cancer Plan), adottato dalla Commissione Europea in data 3 febbraio 2021, che definisce il nuovo approccio in materia di prevenzione, trattamento e assistenza alla malattia, nonché le azioni da attuare nei prossimi anni finalizzate a garantire uniformemente sul territorio dell'Unione Europea standard elevati di cura;

- l'Intesa Stato Regioni del 26 gennaio 2023, Rep. Atti n. 16/CSR, che ha approvato il "Piano Oncologico Nazionale: documento di pianificazione e indirizzo per la prevenzione e il contrasto del cancro 2023 – 2027", ove sono definiti e previsti, in coerenza con il Piano Europeo di Lotta contro il Cancro, obiettivi e linee strategiche secondo un approccio integrato tra prevenzione e assistenza sul territorio, recepita con propria delibera n. 1303 del 31 luglio 2023

Richiamate in particolare:

- la propria deliberazione n. 1945 del 4 dicembre 2017, con cui è approvato il piano Amianto della Regione Emilia-Romagna, gli obiettivi di consolidamento e miglioramento delle azioni già attivate e lo sviluppo di nuove azioni, tra le quali la presa in carico del paziente affetto da mesotelioma e la tutela sanitaria dei lavoratori ex esposti ed attualmente esposti ad amianto;

- la propria deliberazione n. 1410 del 3 settembre 2018 con cui è recepita l'Intesa Stato-Regioni sull'adozione del protocollo di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex esposti ad amianto, Rep. atti n. 39/CSR del 22 febbraio 2018 ed è costituita la rete della Regione Emilia-Romagna per la presa in carico dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno, in un'ottica di presa in carico globale che preveda un adeguato raccordo tra la Rete dei Centri Clinici per la presa in carico dei pazienti affetti da Mesotelioma Pleurico Maligno, gli Ambulatori di Medicina del Lavoro e il Registro nazionale dei mesoteliomi;

- la nota della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, PG/2020/0456474 del 22/06/2020, con cui è trasmesso alle Aziende del Servizio Sanitario Regionale il documento recante “Linee di indirizzo - Rete della Regione Emilia-Romagna per la presa in carico dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno - Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il mesotelioma maligno della pleura”;

- l’Intesa ai sensi dell’articolo 8, comma 6, della legge n. 131 del 2003, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 18 dicembre 2019, concernente il Piano nazionale della prevenzione (PNP) 2020 – 2025, Rep. Atti n. 127/CSR del 6 agosto 2020;

- la propria deliberazione n. 2144 del 20 dicembre 2021, riguardante l’approvazione del “Piano Regionale della Prevenzione 2021-2025”, elaborato in coerenza con le finalità della Legge Regionale 5 dicembre 2018, n. 19, il quale, tra gli altri, prevede un Programma avente la finalità di incrementare azioni di prevenzione all’esposizione da amianto e di riduzione della mortalità;

Dato atto che:

- è stato predisposto da un Gruppo di esperti regionali il documento “Rete della Regione Emilia-Romagna per la presa in carico dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno (ReMPM RER)- Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Mesotelioma Maligno della Pleura” “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Regionale per la presa in carico dei pazienti affetti da Mesotelioma Maligno della Pleura (MPM)” in attuazione del sopra richiamato Piano Amianto della Regione Emilia-Romagna ed in particolare dell’azione 6.2.3.3 “Prendere in carico il paziente affetto da mesotelioma”;

- il documento di cui all’alinea che precede sostituisce la scorsa versione trasmessa alle Aziende Sanitarie con nota della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, PG/2020/0456474 del 22/06/2020;

Ritenuto necessario, pertanto, approvare il documento “Rete clinico-organizzativa e percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la presa in carico dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno – Indicazioni regionali” allegato alla presente delibera quale parte integrante e sostanziale al fine di fornire alle Aziende sanitarie le indicazioni cui dovranno dare attuazione entro il 31/12/2024;

Visti e richiamati, per gli aspetti amministrativi di natura organizzativa:

- il D.lgs. 14 marzo 2013, n. 33 “Riordino della disciplina riguardante il diritto di accesso civico e gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni” e successive modifiche;

- la L.R. 26 novembre 2001, n. 43, "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporto di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e ss.mm.ii.;

- la L.R. 23 dicembre 2004, n. 29 “Norme generali sull’organizzazione e il funzionamento del Servizio Sanitario Regionale”;

Viste le proprie deliberazioni:

- n. 468 del 10 aprile 2017 “Il sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna” e le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG/2017/0660476 del 13 ottobre 2017 e PG/2017/0779385 del 21 dicembre 2017, relative ad indicazioni procedurali per rendere operativo il sistema dei controlli interni predisposte in attuazione della propria deliberazione n. 468/2017;

- n. 325 del 07 marzo 2022 “Consolidamento e rafforzamento delle capacità amministrative: riorganizzazione dell’Ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale”;

- n. 426 del 31 marzo 2022 “Riorganizzazione dell’Ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale. Conferimento degli incarichi ai Direttori Generali e ai Direttori di Agenzia”;

- n. 1615 del 28 settembre 2022 “Modifica e assestamento degli assetti organizzativi di alcune Direzioni Generali/Agenzie della Giunta regionale”;

- n. 380 del 13 marzo 2023 “Piano integrato delle attività e dell’organizzazione 2023-2025” e ss.mm.ii.;

- n. 2077 del 27 novembre 2023 “Nomina del Responsabile per la Prevenzione della Corruzione e della Trasparenza”;

- n. 2317 del 22 dicembre 2023, recante “Disciplina organica in materia di organizzazione dell’ente e gestione del personale. Aggiornamenti in vigore dal 1° gennaio 2024”;

- n. 2319 del 22 dicembre 2023, recante “Modifica degli assetti organizzativi della Giunta Regionale, provvedimenti potenziamento per fare fronte alla ricostruzione post alluvione e indirizzi operativi”;

Richiamate le seguenti determinazioni dirigenziali:

- n. 2335 del 09 febbraio 2022 “Direttiva di indirizzi interpretativi degli obblighi di pubblicazione previsti dal Decreto Legislativo n. 33 del 2013. Anno 2022”;

- n. 6229 del 31 marzo 2022 “Riorganizzazione della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare. Istituzione Aree di lavoro. Conferimento incarichi dirigenziali”;

- n. 7162 del 15 aprile 2022 “Ridefinizione dell’assetto delle Aree di lavoro dirigenziali della Direzione Generale Cura della Persona ed approvazione di alcune declaratorie”;

- n. 27228 del 29 dicembre 2023 “Proroga incarichi dirigenziali presso la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare”;

Dato atto che il Responsabile del Procedimento ha dichiarato di non trovarsi in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Dato atto dei pareri allegati;

Su proposta dell'Assessore alle Politiche per la Salute;

A voti unanimi e palesi

delibera

1. di approvare per le motivazioni espresse in premessa che qui si intendono integralmente richiamate il documento recante “Rete clinico-organizzativa e percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la presa in carico dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno – Indicazioni regionali”, allegato alla presente delibera quale parte integrante e sostanziale;

2. di stabilire che le Aziende del Servizio Sanitario Regionale attuino entro il 31/12/2024 le indicazioni regionali disposte nel documento approvato al precedente punto 1;

3. di dare atto che, per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi delle disposizioni normative ed amministrative richiamate in parte narrativa;

4. di pubblicare il presente provvedimento nel Bollettino Ufficiale della Regione Emilia-Romagna Telematico.



## **Rete Oncologica ed Emato-oncologica Regionale dell'Emilia-Romagna**

### **Piano amianto della Regione Emilia-Romagna**

**Rete clinico-organizzativa e Percorso Diagnostico Terapeutico  
Assistenziale (PDTA) Regionali per la presa in carico dei pazienti affetti  
da Mesotelioma Maligno della Pleura**

*Le presenti linee di indirizzo sono state elaborate da un gruppo di esperti regionali al fine di dare attuazione a quanto previsto dal Piano Regionale Amianto dell'Emilia-Romagna (DGR n.1945/2017), in particolare all'azione 6.2.3.3 "Prendere in carico il paziente affetto da mesotelioma".*

*Il documento aggiorna la precedente versione inviata alle Aziende Sanitarie della Regione Emilia-Romagna con PG/2020/0456474 del 22/06/2020.*

## INDICE

### *PREMESSA*

1. LA RETE ONCOLOGICA REGIONALE E LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON MESOTELIOMA MALIGNO DELLA PLEURA IN EMILIA ROMAGNA
2. IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEL MESOTELIOMA MALIGNO DELLA PLEURA
3. FASE DIAGNOSTICA
4. DIAGNOSI PATOLOGICA
5. STADIAZIONE
6. FASE TERAPEUTICA
7. FOLLOW-UP
8. CURE PALLIATIVE
9. RIABILITAZIONE E SUPPORTO PSICOLOGICO
10. RICERCA
11. INDICATORI
12. ADEMPIMENTI MEDICO-LEGALI E MISURE DI TUTELA
13. BIBLIOGRAFIA

*ALLEGATO 1, 2*

**PREMESSA**

La Giunta della Regione Emilia-Romagna con Delibera n. 1410 del 03/09/2018 ha approvato “L’istituzione presso i Dipartimenti di Sanità Pubblica delle Aziende USL di Ambulatori di Medicina del Lavoro per l’attuazione del programma regionale di assistenza informativa e sanitaria per i lavoratori ex esposti ad amianto e la costituzione della Rete della Regione Emilia-Romagna per la presa in carico dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno”.

Nell’ambito di questo documento viene definita l’organizzazione dei centri afferenti al PDTA per il mesotelioma pleurico maligno (MPM) e le relative funzioni.

In quest’ottica, recentemente un gruppo di esperti regionali ha proceduto a definire le linee di indirizzo per la *“Rete della Regione Emilia-Romagna per la presa in carico dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno – PDTA per il mesotelioma maligno della pleura”*, diffuso alle Aziende Sanitarie al fine di delineare azioni, responsabilità e interfacce tra i diversi servizi coinvolti nella rete regionale per la presa in carico dei pazienti con mesotelioma pleurico maligno (PG/2020/0456474 del 22/06/2020).

Il presente documento, elaborato da un gruppo di esperti, aggiorna il precedente documento del 2020, in particolare gli aspetti operativi e i criteri di raccordo tra servizi e professionisti interessati, secondo quanto previsto dalla Delibera di *“Istituzione della Rete Oncologica ed Emato-oncologica della Regione Emilia-Romagna e approvazione delle relative Linee di indirizzo”* (DGR N. 2316 del 27 dicembre 2022; BUR N. 16 del 23/01/2023).

## **1.0 LA RETE ONCOLOGICA REGIONALE E LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON MESOTELIOMA MALIGNO DELLA PLEURA (MPM) IN EMILIA ROMAGNA**

### **1.1 Finalità**

La Rete Oncologica ed Emato-oncologica della Regione Emilia-Romagna, secondo il modello di Comprehensive Cancer Care Network (CCCN), ha l'obiettivo di garantire l'appropriatezza e la migliore qualità nella diagnosi, nella cura e nell'assistenza ai pazienti affetti da tumore, sulla base dell'impatto epidemiologico, delle risorse professionali e tecnologiche disponibili, favorendo l'integrazione tra ospedali, istituti di ricerca a carattere scientifico (IRCCS) e territorio.

In quest'ambito la presa in carico del paziente con MPM si prefigge di:

- assicurare in tutte le Aziende sanitarie della Regione l'accesso al percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale;
- garantire gli standard sulla base delle linee guida ed 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 le informazioni sui dati di esposizione, la 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.

### **1.2 Epidemiologia e sorveglianza epidemiologica del mesotelioma maligno della pleura**

#### **1.2.1 Elementi generali**

Il mesotelioma maligno (MM) è una patologia ad alta frazione eziologica 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 l'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'**eziologia**, 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 e ha stabilito che l'esposizione a crisotilo, amosite, crocidolite, tremolite, actinolite e antofillite è cancerogena per l'uomo. Esiste una "sufficiente evidenza" di cancerogenicità umana per 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. 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).

Le stime di **incidenza**, calcolate per l'Europa, prevedono che circa 300.000 cittadini EU moriranno per MM entro il 2030, mentre le proiezioni 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.

La necessità di una sorveglianza epidemiologica nazionale per questa patologia, già sancita dal legislatore fin dal 1991, ha portato successivamente a provvedimenti normativi che hanno istituito il Registro Nazionale Mesoteliomi e disposto la segnalazione obbligatoria dei MM (*cf. DPCM 308/02; artt. 244, 261, DLgs 81/08*).

### **1.2.2 La sorveglianza epidemiologica del mesotelioma maligno in Italia**

Il Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM) rileva i casi di MM incidenti su tutto il territorio nazionale ed è articolato in Centri Operativi Regionali (COR). Il VII Rapporto del ReNaM pubblicato nel 2021 riporta informazioni relative a 31.572 casi di MM con diagnosi fino al 31/12/2018. Oltre il 50% dei casi rilevati (56,7%) sono registrati fra i residenti in Lombardia, Piemonte, Liguria ed Emilia-Romagna. La sede anatomica di insorgenza è la pleura nel 93,2% dei casi e il peritoneo nel 6,3%. Sono presenti, inoltre, 63 casi del pericardio e 91 della tunica vaginale del testicolo. Nell'81% dei casi la diagnosi è di MM certo (con conferma istologica). Fino a 45 anni la malattia è rarissima (1,4% del totale dei casi registrati). L'età media alla diagnosi è di 70 anni senza differenze apprezzabili di genere. Il rapporto di genere (casi di genere maschile per ogni caso di genere femminile) è pari a 2,6. Il 72% dei casi archiviati è di sesso maschile. La percentuale di donne passa dal 27,2% per i mesoteliomi pleurici a 33,3% e 41% rispettivamente per i casi del pericardio e del peritoneo. Il tasso standardizzato (casi per 100.000 residenti) per MM della pleura (certo, probabile e possibile) nel 2017 risulta pari a 3,41 negli uomini e 0,99 nelle donne. Per la sede peritoneale il tasso passa a 0,14 e 0,09 rispettivamente negli uomini e nelle donne.

Le modalità di esposizione sono state approfondite per 24.864 casi (78,8%) e, fra questi, il 69,1% presenta un'esposizione professionale (certa, probabile, possibile), il 5,1% familiare, il 4,3% ambientale, l'1,5% per un'attività di svago o hobby. Per il 20% dei casi l'esposizione è improbabile o ignota. La percentuale di casi di mesotelioma, per i quali l'analisi anamnestica ha rilevato un'esposizione ad amianto lavorativa, ambientale, familiare, o a causa di attività ricreative è, sull'intero set di dati, pari all'80%. Considerando l'intera finestra di osservazione (1993 - 2018) e i soli soggetti colpiti dalla malattia per motivo professionale, i settori di attività maggiormente coinvolti sono l'edilizia (16,2% del totale della casistica), la metalmeccanica (8,8%), il settore tessile (6,3%) e le attività dei cantieri navali sia di costruzione che di riparazione e manutenzione (7,4%).

L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e l'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM) hanno prodotto stime di incidenza del MM in Italia. Si tratta di 2.000 casi stimati per l'anno 2020, di cui 1.500 nel sesso maschile.

### **1.2.3 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 e 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 e 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 Ausl. Per la verifica di completezza della rilevazione dei casi incidenti sono previsti

linkage con i dati acquisiti periodicamente dagli archivi regionali informatizzati (mortalità e Scheda di Dimissione Ospedaliera) e scambi informativi con i Registri Tumori di popolazione regionale e la rete nazionale dei COR. Al 31 dicembre 2022 risultano registrati 4.107 casi, tra cui 194 sospetti risultati alle successive indagini non mesoteliomi (186 con data diagnosi successiva al 1995) e 3.913 mesoteliomi maligni. Tra questi, 107 risultano incidenti in epoca anteriore al 01/01/1996, data di inizio della rilevazione dell'incidenza su base regionale, e 449 diagnosticati in persone non residenti nella Regione, la cui documentazione è stata per intero trasmessa al COR di residenza. Per quanto attiene alla definizione diagnostica, 2.870 soggetti, pari al 85,5%, sono stati classificati come casi certi; 174 casi probabili e 313 possibili (Tabella 1). Le distribuzioni per anno e sede e per anno e provincia di residenza sono riportate nelle Tabelle 2-3.

Tab. 1 Distribuzione dei casi per Definizione Diagnostica, casi 1996-2022 (aggiornata al 31/12/2022)		
	CASI	DEFINIZIONE
<b>MM CERTO</b>	<b>2.870</b>	<b>Istologia presente</b> con quadro morfologico caratteristico, immuno- istochimica caratteristica/suggestiva/assente + conferma diagnostica per immagini/diagnosi clinica di dimissione
<b>MM PROBABILE</b>	<b>174</b>	<b>Istologia presente</b> con quadro morfologico dubbio o <b>citologia</b> conquadro caratteristico + conferma diagnostica per immagini/diagnosi clinica di dimissione
<b>MM POSSIBILE</b>	<b>313</b>	<b>Istologia/citologia assente</b> , dati clinici e radiologici indicativi + diagnosi di dimissione CC di MM; <b>DCO con dizione "mesotelioma"</b>
<b>MM da DEFINIRE</b>	-	<b>"Contenitore provvisorio"</b> per casi che non rientrano in nessun livello precedente
<b>Non Mesotelioma</b>	<b>175</b>	Casi deceduti da almeno due mesi che non hanno i requisiti per poter essere inclusi nei primi tre livelli
<b>Totale</b>	<b>3.532</b>	

<b>Tab. 2 Distribuzione dei casi per sede ed anno di diagnosi</b>														<i>(aggiornata al 31/12/2022)</i>	
<b>Sede</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	
Pleura	63	70	77	67	76	88	98	97	110	107	100	101	122	111	
Peritoneo	8	7	4	6	9	6	15	6	8	10	7	14	9	11	
Pericardio	-	3	1	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	
Testicolo	2	-	1	-	1	2	1	1	-	2	-	-	1	-	
<b>Totale</b>	<b>73</b>	<b>80</b>	<b>83</b>	<b>73</b>	<b>86</b>	<b>96</b>	<b>114</b>	<b>105</b>	<b>120</b>	<b>119</b>	<b>107</b>	<b>115</b>	<b>132</b>	<b>122</b>	

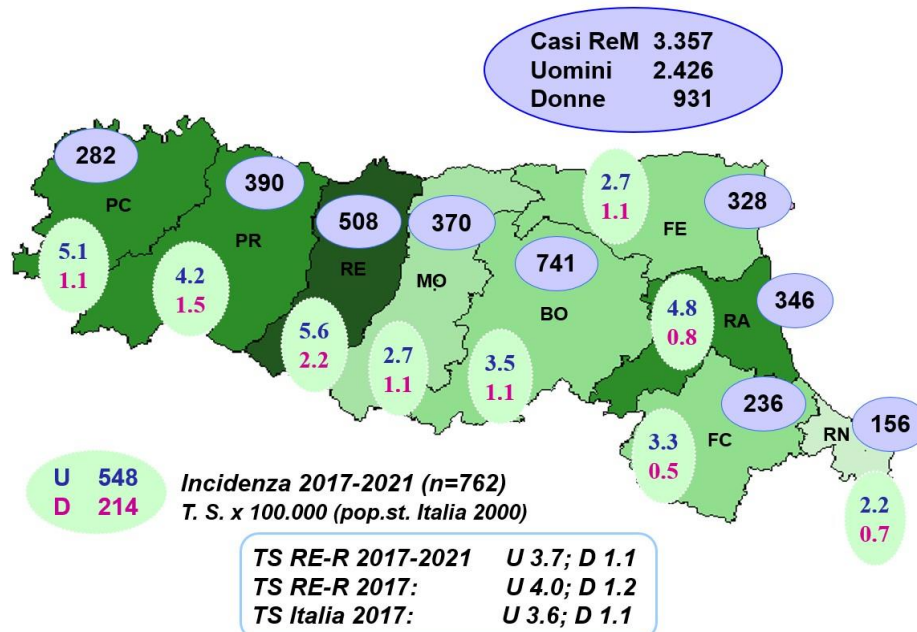
<b>Tab. 3 Distribuzione dei casi per Provincia di residenza ed anno di diagnosi</b>												<i>(aggiornata al 31/12/2022)</i>	
	<b>PC</b>	<b>PR</b>	<b>RE</b>	<b>MO</b>	<b>BO</b>	<b>FE</b>	<b>RA</b>	<b>FC</b>	<b>RN</b>	<b>R E-R</b>			
<b>1996</b>	5	12	13	8	18	7	7	1	2	<b>73</b>			
<b>1997</b>	9	9	10	3	24	7	5	7	6	<b>80</b>			
<b>1998</b>	8	8	13	11	20	7	7	6	3	<b>83</b>			
<b>1999</b>	7	6	10	6	14	9	7	8	6	<b>73</b>			
<b>2000</b>	7	10	10	8	17	13	8	11	2	<b>86</b>			
<b>2001</b>	9	13	12	8	22	17	5	5	5	<b>96</b>			
<b>2002</b>	8	7	16	12	37	13	11	8	2	<b>114</b>			
<b>2003</b>	11	7	16	11	24	10	12	7	7	<b>105</b>			
<b>2004</b>	8	16	18	10	24	10	16	12	6	<b>120</b>			
<b>2005</b>	13	24	16	12	22	13	9	7	3	<b>119</b>			
<b>2006</b>	15	15	10	10	29	10	11	5	2	<b>107</b>			
<b>2007</b>	4	19	22	15	28	6	13	6	2	<b>115</b>			
<b>2008</b>	9	14	13	20	23	18	13	12	10	<b>132</b>			
<b>2009</b>	7	16	10	13	26	16	19	10	5	<b>122</b>			
<b>2010</b>	12	16	19	11	26	9	16	14	7	<b>130</b>			
<b>2011</b>	14	14	22	22	31	15	18	10	9	<b>155</b>			
<b>2012</b>	15	21	29	13	34	16	12	7	8	<b>155</b>			
<b>2013</b>	15	16	25	11	35	18	17	11	4	<b>152</b>			
<b>2014</b>	12	16	25	19	28	8	16	5	4	<b>133</b>			
<b>2015</b>	12	13	20	20	33	23	14	8	8	<b>151</b>			
<b>2016</b>	11	17	27	22	33	12	11	13	14	<b>160</b>			
<b>2017</b>	17	13	27	19	35	14	15	11	6	<b>157</b>			
<b>2018</b>	12	15	36	18	28	12	17	8	11	<b>157</b>			
<b>2019</b>	14	23	20	15	26	11	20	11	6	<b>146</b>			
<b>2020</b>	9	20	27	17	39	4	16	10	2	<b>144</b>			
<b>2021</b>	12	18	25	20	38	11	13	13	8	<b>158</b>			
<b>2022</b>	7	12	17	16	27	19	18	10	8	<b>134</b>			
<b>Tot</b>	<b>282</b>	<b>390</b>	<b>508</b>	<b>370</b>	<b>741</b>	<b>328</b>	<b>346</b>	<b>236</b>	<b>156</b>	<b>3.357</b>			

Il trend di incidenza è in aumento, dai 73 casi del 1996 fino ai 160 del 2016, negli anni successivi ha subito un calo sino al 2020 con 144 casi per poi registrare nel 2021, ultimo anno a incidenza completa, 158 casi, dato simile a quello rilevato nel 2016, che potrebbe essere, almeno in parte, correlato con la fluttuazione rilevata nel 2019 e 2020 (146 e 144 soggetti). La sede colpita prevalentemente è quella pleurica (91,8%), ma non sono pochi i casi a carico del peritoneo (7,3%), né eccezionali quelli a sede pericardica e testicolare (0,9%). Il rapporto di genere U/D per la totalità dei casi è 2,6:1; questo dato si ripete sostanzialmente per la sede pleurica (2,8:1) e tende alla parità per quella peritoneale (1,3:1). Il 78,8% dei casi è stato diagnosticato dopo i 64 anni, l'1,4% prima dei 45 anni e il restante 19,8% nella fascia d'età 45-64 anni (Tabella 4).

Età	Pleura		Peritoneo		Pericardio		Testicolo	Totale
	Uomini	Donne	Uomini	Donne	Uomini	Donne	Uomini	UU/DD
<45	19	11	9	5	-	-	4	48
45-54	94	38	10	9	-	1	5	157
55-64	348	104	26	25	-	2	3	508
65-74	744	240	46	30	4	1	4	1.069
75+	1.056	427	48	37	1	1	5	1.575
<b>Totale</b>	<b>2.261</b>	<b>820</b>	<b>139</b>	<b>106</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>21</b>	<b>3.357</b>

I tassi di incidenza regionale per 100.000 (TIS) standardizzati per il periodo 2017-2021 sono pari a 3,7 negli uomini e 1,1 nelle donne, come riportato nella Figura 1.

Fig. 1 Distribuzione per residenza: casi incidenti tutte le sedi 1996-2022 (agg. 31/12/2022)



I tassi più alti sono stati registrati a Reggio Emilia: 5,6 per gli uomini e 2,2 per le donne, superiori alla media

regionale, per uomini e donne, a Parma, e per i soli uomini a Piacenza e Ravenna. La provincia di Rimini registra il tasso più basso per gli uomini (2,2) e quella di Forlì-Cesena il tasso più basso per le donne (0,5).

Per valutare l'esposizione ad amianto sono stati finora indagati 3.151 casi: 264 sono risultati non classificabili per rifiuto o impossibilità a contattare paziente o familiari, mentre per i rimanenti 2.887 sono state raccolte informazioni standardizzate. In 2.034 casi, l'esposizione è stata classificata come professionale (1.361 certa, 366 probabile e 307 possibile), in 275 casi come non professionale (171 familiare, 64 ambientale e 40 legata ad attività extralavorative) e in 578 casi l'esposizione è risultata improbabile-ignota (Tabella 5).

Tab. 5 Distribuzione dei mesoteliomi maligni per tipo di esposizione (agg. al 31/12/2022)

Tipo di Esposizione	Uomini		Donne		Totale	
	casi	%	casi	%	casi	%
Professionale	1.774	83,3	260	34,3	<b>2.034</b>	70,5
Familiare	17	0,8	154	20,3	<b>171</b>	5,9
Ambientale	31	1,4	33	4,4	<b>64</b>	2,2
Extra Lavorativa	21	1,0	19	2,5	<b>40</b>	1,4
Improbabile	63	3,0	87	11,5	<b>150</b>	5,2
Ignota	223	10,5	205	27,0	<b>428</b>	14,8
<b>Totale casi definiti</b>	<b>2.129</b>	<b>100,0</b>	<b>758</b>	<b>100,0</b>	<b>2.887</b>	<b>100,0</b>
Da definire	140	5,8	66	7,1	206	6,1
Non classificabile	157	6,5	107	11,5	264	7,9
<b>Totale incidenti</b>	<b>2.426</b>		<b>931</b>		<b>3.357</b>	

La distribuzione per esposizione e provincia di residenza è riportata in Tabella 6.

Tab. 6 Distribuzione dei casi per Provincia di residenza ed esposizione ad amianto (aggiornata al 31/12/2022)

	PC	PR	RE	MO	BO	FE	RA	FC	RN	R E-R
<b>Professionale</b>	162	247	341	184	442	192	230	147	89	<b>2.034</b>
<b>Familiare</b>	14	21	40	10	39	20	8	9	10	<b>171</b>
<b>Ambientale</b>	3	14	9	6	21	3	3	4	1	<b>64</b>
<b>Extraprofessionale</b>	5	8	1	4	8	2	6	4	2	<b>40</b>
<b>Improbabile</b>	12	20	8	15	41	14	24	8	8	<b>150</b>
<b>Ignota</b>	46	52	28	44	121	36	43	36	22	<b>428</b>
<b>Da definire</b>	4	9	72	45	27	17	26	1	4	<b>206</b>
<b>Non classificabile</b>	35	19	9	62	42	44	6	27	20	<b>264</b>
<b>Totale</b>	<b>282</b>	<b>390</b>	<b>508</b>	<b>370</b>	<b>741</b>	<b>328</b>	<b>346</b>	<b>236</b>	<b>156</b>	<b>3.357</b>

I 275 soggetti con esposizione non professionale sono rappresentati da 206 donne e 69 uomini. Per le donne, l'esposizione è stata di natura familiare in 154 casi, in quanto congiunte di persone esposte professionalmente, ambientale in 33 casi, per avere abitato in vicinanza di aziende con utilizzo di quantità

rilevanti di amianto, ed extra lavorativa in 19 casi. Negli uomini, 17 soggetti hanno subito un'esposizione familiare, 31 ambientale e 21 extra lavorativa dovuta ad attività comportanti manipolazione di materiali contenenti amianto. Un'esposizione ad amianto è presente in 2.309 casi su 2.887 (80,0%); negli uomini la quota sale a 86,6%, mentre nelle donne è stata rilevata nel 61,5%. L'edilizia è risultata il settore maggiormente coinvolto (283 casi), seguita da costruzione/riparazione di materiale rotabile ferroviario (207 casi) e da industria metalmeccanica (181 casi). Rilevanti per l'esposizione sono anche gli zuccherifici/altre industrie alimentari (121 casi), la produzione di manufatti in cemento/amianto (131 casi), e la produzione di prodotti chimici/materie plastiche (113 casi).

### 1.3 Il PDTA Regionale del MPM

Il PDTA regionale del MPM prevede livelli di attività relativi alla fase diagnostica, terapeutica e al follow-up, l'integrazione con la rete delle cure palliative, con il Registro Mesoteliomi regionale e con la bio-banca e la definizione di progetti di ricerca clinica e traslazionale. I settori coinvolti e le diverse figure professionali sono riportati nella Tabella 7. Nei gruppi multidisciplinari dovrà essere garantita la presenza dell'oncologo, dello pneumologo, del chirurgo toracico, del radioterapista, del radiologo, dell'anatomo patologo, e del palliativista. Altre figure specialistiche potranno essere coinvolte in relazione a specifiche esigenze cliniche.

**Tabella 7. Aree e settori professionali interessati**

Area	Settori professionali coinvolti
Registrazione dei casi	Registro Mesoteliomi
Ricostruzione e valutazione dell'esposizione ad amianto e supporto medico-legale	Ambulatori di Medicina del Lavoro dei Dipartimenti di Sanità Pubblica
Diagnostica	Pneumologia Anatomia Patologica Biologia molecolare Radiologia Medicina nucleare Chirurgia toracica Chirurgia addominale
Terapia	Oncologia Chirurgia toracica Chirurgia addominale Radioterapia Pneumologia
Follow up	Oncologia
Riabilitazione e supporto psicologico	Terapia fisica e Riabilitativa Psico-Oncologia
Cure palliative	Cure palliative ospedaliere e territoriali MMG
Ricerca	Tutti

I livelli organizzativi, le interazioni e le funzioni sono riportati nella Tabella 8.

**Tabella 8. Livelli organizzativi e interazioni**

Livello/Interazione	Funzioni
<b>Ambulatori di Medicina del Lavoro (ex-esposti ad amianto)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricostruzione e valutazione della pregressa esposizione lavorativa ad amianto</li> <li>• Valutazione del sospetto clinico</li> <li>• Inchiesta epidemiologica ReNaM (dopo conferma diagnostica)</li> <li>• Adempimenti medico-legali (ed eventualmente giudiziari) per il riconoscimento di malattia professionale (dopo conferma diagnostica)</li> </ul>
<b>Centri I livello</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esami per la definizione della diagnosi</li> <li>• Completamento della stadiazione</li> <li>• Adempimenti medico-legali</li> <li>• Segnalazione al Registro regionale mesoteliomi e agli ambulatori di medicina del lavoro</li> <li>• Assistenza psico-sociale</li> <li>• Terapie convenzionali (medica, radioterapia palliativa)</li> <li>• Follow up</li> </ul>
<b>Centri di II livello</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgia per pleurectomia-decorticazione (P/D)</li> <li>• Chirurgia per pneumonectomia extrapleurica (EPP)</li> <li>• Radioterapia con trattamento bimodale/trimodale dopo P/D e EPP</li> <li>• Terapie sperimentali non disponibili nei centri di I livello</li> </ul>
<b>Rete delle cure palliative</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia dei sintomi</li> </ul>
<b>Rete di ricerca</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biobanca regionale</li> <li>• Registro regionale mesoteliomi</li> <li>• Studi traslazionali</li> <li>• Studi clinici</li> </ul>

### 1.3.1 Coordinamento regionale e Comitato tecnico-scientifico per la ricerca

Il governo clinico-assistenziale del PDTA regionale è affidato a un **Coordinamento regionale** che opera all'interno e in sinergia con la Rete Oncologica ed Emato-oncologica regionale ed è composto da rappresentanti dei Servizi competenti della Direzione generale Cura della persona, Salute e Welfare, dei Centri di I livello e di II livello, dal responsabile del registro mesoteliomi, da professionisti delle diverse discipline coinvolte nel percorso che prevedono (un oncologo, uno pneumologo, un chirurgo toracico, un radiologo, un patologo, un biologo molecolare, un medico del lavoro, un epidemiologo clinico) e da un rappresentante dell'Associazione dei pazienti. Il Coordinamento regionale individua al suo interno il Coordinatore.

Le funzioni del Coordinamento sono costituite da:

- supporto alla Direzione generale per le attività regionali concernenti la materia in oggetto;
- governo clinico-assistenziale della rete con particolare attenzione all'omogeneità dei comportamenti professionali nelle singole realtà provinciali;
- relazioni con il livello nazionale e regionale per gli ambiti di competenza;
- promozione del raccordo tra le interfacce organizzative peculiari del PDTA;
- monitoraggio e valutazione delle performance di rete e di PDTA regionale attraverso indicatori e programmazione di eventuali manovre correttive.

Nell'ambito della ricerca, il Coordinamento regionale si avvale del ruolo e funzioni del **Comitato tecnico-scientifico per la ricerca**. Tale organismo ha la finalità di proporre lo sviluppo di progetti di ricerca nelle aziende

e le modalità di utilizzo dei fondi per la ricerca e la cura del mesotelioma. La sua composizione deve prevedere, oltre alla presenza di esperti nelle discipline specifiche, la partecipazione anche in modalità rappresentativa degli IRCCS oncologici, delle Aziende Ospedaliero-Universitarie e delle AUSL della Regione.

### **1.3.2 Accesso al PDTA**

L'accesso alla rete avviene su richiesta dei medici di medicina generale, degli ambulatori di medicina del lavoro dei servizi/unità operative ospedaliere ed extra-ospedaliere e dei patronati delle aree interessate. Il paziente con sintomi o quadri clinici suggestivi per MMP viene indirizzato e preso in carico dai centri di I livello individuati su base provinciale, nella misura di almeno uno per provincia. Il punto di accesso alla rete e di coordinamento viene identificato negli ambulatori delle **Pneumologie ospedaliere** dei centri di I livello.

### **1.3.3 Gruppo multidisciplinare**

La multidisciplinarietà e la continuità assistenziale tra ospedale e territorio rappresentano lo standard e il punto cruciale del percorso. Il gruppo multidisciplinare richiede la presenza delle seguenti figure: oncologo medico, radioterapista, chirurgo toracico, pneumologo, radiologo, anatomo-patologo e palliativista. Altre figure professionali (medico nucleare, chirurgo addominale, altri specialisti d'organo) verranno coinvolte sulla base delle richieste cliniche e organizzative.

### **1.3.4 Centri di I livello**

***I centri di I livello sono finalizzati alla diagnosi, stadiazione, definizione del programma terapeutico e gestione delle terapie non complesse.***

L'accesso del paziente è rappresentato dalle Unità Operative di Pneumologia identificate nelle singole sedi di seguito riportate. Nel centro di I livello avviene la valutazione da parte del gruppo multidisciplinare sulla base dei dati anamnestici e clinici e di stadiazione e la definizione del programma terapeutico in accordo col paziente. Nella fase diagnostica va prevista anche la segnalazione al registro regionale mesoteliomi e l'attivazione, se previsto, dell'iter di denuncia/riconoscimento di malattia professionale. Ai centri di I livello è deputata la gestione delle terapie non complesse, come talcaggio, chemioterapia, immunoterapia, e radioterapia palliativa, l'attivazione dell'assistenza psico-oncologica per il paziente e i familiari e, qualora necessaria, il coinvolgimento della rete delle cure palliative. Per tutti gli aspetti organizzativi e di informazione/comunicazione si prevede la presenza di un infermiere *case manager* di percorso.

Nei centri di I livello deve essere implementata l'adesione agli studi clinici e traslazionali e programmato e organizzato l'invio dei campioni per la biobanca regionale.

Il coordinamento dell'attività dei centri provinciali di I livello viene attribuita allo specialista pneumologo nella fase diagnostica e all'oncologo medico nella fase terapeutica.

I Centri di I livello sono previsti nelle seguenti sedi:

#### **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
- Ospedale Maggiore di Bologna



- Arcispedale S. Anna di Ferrara

#### **Romagna**

- Ospedale Morgagni-Pierantoni di Forlì / IRCCS - IRST di Meldola

- Ospedale delle Croci di Ravenna

- Ospedale degli Infermi di Rimini

#### **1.3.4 Centri di II livello**

***I centri di II livello sono finalizzati alla gestione dei trattamenti chirurgici e integrati.***

I centri di I livello indirizzano i pazienti ai centri di II livello individuati per afferenza.

I centri di II livello sono individuati nelle seguenti Unità Operative:

##### **Area Vasta Emilia Nord (AVEN)**

- Ospedale Maggiore di Parma
- Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia
- Policlinico di Modena

##### **Area Vasta Emilia Centro (AVEC)**

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

#### **Romagna**

- UO Chirurgia Toracica AUSL Romagna (Forlì/Ravenna/Riccione)
- IRCCS IRST di Meldola

Questi centri devono avere al loro interno Unità Operative Complesse di Chirurgia Toracica per interventi di pleurectomia/decorticazione (P/D). Per la chirurgia che preveda la **pneumonectomia extra-pleurica** (EPP) nell'ambito di un programma bimodale (chemioterapia + P/D) o trimodale (chemioterapia + P/D + radioterapia), preferibilmente nell'ambito di studi clinici, verrà identificato un unico centro regionale.

Due centri sono individuati per la **radioterapia adiuvante** da eseguire dopo intervento di P/D: Ospedale Maggiore di Parma e CCCN Romagna-IRCCS IRST di Meldola. Quest'ultimo centro, oltre all'attività oncologica svolta per il territorio della Romagna, è sede di sperimentazione con terapie avanzate (per es. combinazione di immunoterapia e vaccino a cellule dendritiche) e di progetti di ricerca preclinici volti allo studio delle caratteristiche biologiche della malattia, alla costruzione di modelli preclinici di studio e all'identificazione di bersagli molecolari per lo sviluppo di nuovi farmaci.

#### **1.3.5 Cure palliative**

Viene prevista l'attivazione precoce delle cure palliative per i centri di I e II livello garantendo la continuità assistenziale con i MMG e quando richiesto con gli hospice.

#### **1.3.6 Ricerca**

Devono essere favoriti e implementati programmi di ricerca e lo sviluppo di studi clinici e traslazionali in ambito regionale e nazionale. In continuità con il Registro Regionale Mesoteliomi viene prevista presso l'Arcispedale S. Maria Nuova-AUSL-IRCCS di Reggio Emilia la realizzazione di una biobanca regionale per tessuti e sangue cui potranno afferire per sperimentazioni i centri regionali sulla base di specifici progetti, dopo valutazione del Comitato Tecnico Scientifico della Rete.

**1.3.7 Assistenza psico-sociale e riabilitazione**

Vengono garantiti i trattamenti di riabilitazione presso le UO di riferimento, in relazione al quadro clinico e programma terapeutico, e il supporto psicologico per il paziente e i suoi familiari.

Viene prevista un'assistenza per tutte le problematiche amministrative, comprese quelle relative alla natura professionale della malattia e all'accesso al fondo vittime dell'amianto.

**1.3.8 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 aggiornate per questa patologia. In quest'ambito, sono previste da parte del gruppo di coordinamento regionale la stesura di raccomandazioni operative, con aggiornamento periodico.

**1.3.9 Formazione**

Sono previsti percorsi formativi specifici regionali per il personale coinvolto sia di ordine tecnico/professionale che per colmare il fabbisogno informativo correlato alle innovazioni organizzative introdotte, con riferimento a esperienze collaudate in collaborazione tra le principali Istituzioni, Società Scientifiche e Associazioni dei Pazienti.

**1.3.10 Comunicazione e raccolta dati**

Si prevede la raccolta delle informazioni relative ai pazienti secondo le modalità previste dai flussi regionali incluso il Database Oncologico (DBO) regionale.

## **2.0 DEFINIZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PER IL MESOTELIOMA MALIGNO DELLA PLEURA (MMP)**

### **2.1 Finalità**

Lo scopo di questo documento è il miglioramento della qualità e l'appropriatezza della cura dei pazienti affetti da MPM tramite la definizione e la condivisione di un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA), basato sulle evidenze disponibili in letteratura e finalizzato a fornire la migliore assistenza possibile al paziente in continuità tra ospedale e territorio, in considerazione delle risorse umane e tecnologiche disponibili.

Nello specifico, il percorso si prefigge di:

- migliorare i tempi di attesa dell'iter diagnostico-terapeutico, fissando gli standard regionali;
- standardizzare i programmi terapeutici;
- migliorare gli aspetti informativi e comunicativi con i pazienti;
- fornire un supporto riabilitativo e psicologico;
- identificare gli aspetti espositivi professionali e non;
- favorire la registrazione dei casi nel registro regionale e le procedure di denuncia di malattia professionale;
- implementare i programmi di ricerca;
- ottimizzare e monitorare i livelli di qualità 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.

### **2.2 Continuità del percorso diagnostico assistenziale e multidisciplinarietà**

Il percorso diagnostico e assistenziale dei pazienti con MMP prevede la continuità delle diverse fasi a partire dall'attuazione del programma regionale di assistenza informativa e sanitaria per i lavoratori ex esposti ad amianto, come previsto dalla Delibera N.1410 del 03/09/2018 della Regione Emilia-Romagna.

Il percorso prevede la presenza di un gruppo multidisciplinare formato da specialisti delle differenti discipline, come già riportato, che valutano collegialmente il caso alla diagnosi, definendo un programma terapeutico da illustrare al paziente. Gli specialisti individuati per la fase diagnostica, che prendono in carico il paziente al primo accesso, segnalano il caso al Registro Regionale Mesotelioma, attivano le procedure di riconoscimento di malattia professionale (se accertata), lo indirizzano al gruppo multidisciplinare del centro di I livello, che dovrà avvalersi per prestazioni complesse e/o ad alta tecnologia dei centri di II livello. Il gruppo multidisciplinare ridiscute collegialmente il caso del singolo paziente durante il percorso terapeutico su proposta dello specialista che ne ha in carico la gestione clinica e ogni qualvolta sia richiesta una decisione multidisciplinare.

## **3.0 FASE DIAGNOSTICA**

### **3.1 Modalità di accesso**

Il paziente che presenta sintomi suggestivi per MMP (tosse, dispnea, versamento pleurico, dolore toracico) in assenza di altre patologie note neoplastiche e non neoplastiche viene indirizzato dagli ambulatori di medicina del lavoro per gli ex esposti, dai medici di medicina generale (MMG) o da altri specialisti ospedalieri

o extraospedalieri al centro di I livello provinciale di riferimento per la presa in carico. La presa in carico del paziente può avvenire con le modalità di urgenza già in essere nelle aziende. Nell'ambito delle attività di telemedicina, si prevede lo sviluppo del teleconsulto tra professionisti con modalità organizzative definite, in grado di facilitare l'appropriata presa in carico del paziente da parte dei Centri ospedalieri.

### **3.2 Anamnesi ed esame clinico**

Il paziente è preso in carico dagli specialisti pneumologi del centro di riferimento per attivare la fase diagnostica. L'anamnesi è finalizzata a ricercare i fattori di rischio noti quali esposizione professionale, familiare o ambientale all'amianto e l'abitudine al fumo. L'esame obiettivo valuta, in presenza di sintomi quali tosse, dispnea, dolore toracico, calo ponderale, la presenza di segni come versamento pleurico e massa toracica palpabile negli stadi più avanzati.

### **3.3 Diagnostica laboratoristica e marcatori biologici**

Il paziente con sospetto mesotelioma effettua esami emocromocitometrici, di funzionalità epatica e renale, coagulazione ed elettroforesi delle proteine.

Gli esami ematici, se non ancora disponibili, vengono programmati al primo accesso del paziente indipendentemente dalla modalità di accesso (ambulatoriale, day service o ricovero). Non sono stati definiti markers umorali di mesotelioma. Il dosaggio sierico di mesotelina e osteopontina viene eseguito esclusivamente in protocolli di ricerca (ad oggi non utilizzabili come markers diagnostici di mesotelioma).

### **3.4 Diagnostica per immagini**

In fase diagnostica vengono effettuati i seguenti esami radiologici.

#### **3.4.1 Radiografia del torace standard in 2P**

E' generalmente il primo esame che viene effettuato in presenza di sintomi suggestivi. Il reperto più frequente è la presenza di versamento pleurico monolaterale. L'accuratezza diagnostica è bassa, non sufficiente per la diagnosi di mesotelioma.

*La Rx Torace standard in 2P, se non ancora disponibile, viene effettuata entro 3 giorni lavorativi dal primo accesso del paziente.*

#### **3.4.2 TC torace e addome con mdc**

E' la metodica più utilizzata per la diagnosi e la stadiazione del MMP. La TC è in grado di evidenziare un versamento pleurico, un ispessimento della pleura e delle scissure interlobari, un'invasione della parete toracica, del mediastino e del diaframma.

*La TC torace addome, se non ancora disponibile, viene effettuata entro 14 giorni lavorativi dal primo accesso del paziente.*

#### **3.4.3 Tomografia a emissione di positroni (<sup>18</sup>FDG-TC-PET)**

La TC-PET rende possibile l'identificazione di lesioni neoplastiche a elevato metabolismo ed è in grado di evidenziare la presenza di metastasi a distanza non sospettate con altre metodiche. Tale metodica può fornire informazioni anatomiche e metaboliche, in particolare nei casi di malattia extra-toracica, di metastasi ai linfonodi mediastinici o di coinvolgimento dell'apice polmonare. Per la sua elevata specificità, la TC-PET è indicata ai fini di un'accurata stadiazione del tumore ed è indispensabile quando si programmi un approccio chirurgico per escludere la presenza di malattia a distanza. Quando indicata, viene eseguita prima della diagnosi invasiva perché in grado di guidarla.

*La TC-PET nei pazienti potenzialmente candidabili a chirurgia non deve essere antecedente di 30 giorni lavorativi rispetto all'inizio del trattamento.*

### **3.5 Diagnostica invasiva**

In alcune situazioni cliniche, in particolare in presenza di versamento pleurico o di ispessimenti pleurici, possono essere richiesti ulteriori indagini diagnostiche.

#### **3.5.1 Toracentesi**

Il paziente con versamento pleurico viene sottoposto a toracentesi a scopo sia palliativo che diagnostico con esame citologico sul liquido pleurico. La citologia su liquido pleurico può essere suggestiva ma in presenza di un quadro microscopico di proliferazione mesoteliale è difficilmente conclusiva sulla natura reattiva o neoplastica e richiede una correlazione con il quadro istologico fornito da un campione tessutale bioptico.

*La toracentesi viene effettuata entro 3 giorni lavorativi dall'accesso nelle strutture individuate per la fase diagnostica.*

#### **3.5.2 Toracosopia**

La toracosopia consente la visualizzazione dell'anatomia endotoracica con possibilità di ottenere la diagnosi istologica e l'estensione tumorale locoregionale e di praticare, ove necessario, una efficace pleurodesi chimica. La toracosopia è la procedura preferenziale per ottenere un adeguato campione di tessuto e raggiungere una diagnosi istologica di certezza. La diagnosi istologica in toracosopia deve prevedere almeno 5 biopsie realizzate sulla pleura patologica campionando in maniera rappresentativa le lesioni presenti e possibilmente anche la pleura apparentemente normale. Le biopsie sulla pleura parietale devono essere sufficientemente profonde da consentire la valutazione dell'invasione del grasso e del muscolo della parete toracica. La toracosopia offre la possibilità di ottenere agevolmente biopsie della pleura parietale e viscerale. In questo caso è sufficiente l'utilizzo di un toracoscopio introdotto attraverso un singolo accesso. Tale procedura può quindi essere eseguita anche in sala endoscopica.

La toracosopia medica, in linea generale, può essere effettuata nei casi con e senza versamento pleurico. Qualora non sia possibile effettuarla (es. impossibilità di indurre adeguato pneumotorace), come nei cavi pleurici complessi, va eseguita da parte di un chirurgo toracico la toracosopia videoassistita in sala operatoria (VATS) che consente di praticare altre pleurotomie. La sensibilità diagnostica della toracosopia risulta assai elevata, raggiungendo percentuali anche del 98%. Un minimo di 5 biopsie è raccomandato, quando possibile, per campioni quali/quantitativamente adeguati.

In caso di pazienti con potenziali indicazioni chirurgiche, per i quali la toracosopia viene effettuata presso i servizi di pneumologia, è indicata la presenza del chirurgo toracico durante l'esecuzione della procedura o in alternativa la condivisione delle immagini/filmato della stessa con il chirurgo toracico.

*La toracosopia viene effettuata entro 14 giorni lavorativi dalla presa in carico del paziente nei servizi di pneumologia per la fase diagnostica.*

#### **3.5.3 Biopsia trans-parietale pleurica TC guidata o eco-guidata**

I pazienti con ispessimento pleurico in assenza di versamento vengono sottoposti a biopsie toraciche trans-parietali sotto guida TC o ecografica. Dati recenti riportano per la biopsia TC guidata con ago tranciante una sensibilità diagnostica superiore all'80%, mentre la biopsia eco-guidata offre il vantaggio di visualizzare il campionamento in "real time".

*La biopsia trans-parietale viene effettuata da un radiologo interventista o da uno pneumologo entro 14 giorni lavorativi dalla presa in carico del paziente nelle strutture individuate per la fase diagnostica.*

#### **3.5.4 Minitoracotomia**

La minitoracotomia, associata o meno a costotomia, consente l'accesso alla pleura parietale o al cavo senza divaricare le coste in pazienti con cavo obliterato o con camere pleuriche molto piccole che impediscano l'introduzione del torascopio. E' la procedura di scelta per la ripetizione di biopsie pleuriche dopo un talcaggio o nel caso di sinechia pleurica totale o di neoplasia a prevalente componente solida infiltrante.

*La minitoracotomia viene effettuata da un chirurgo toracico entro 14 giorni lavorativi dalla presa in carico del paziente nelle strutture individuate per la fase diagnostica.*

## 4.0 DIAGNOSI PATOLOGICA

### 4.1 Considerazioni generali

- La diagnosi anatomopatologica di mesotelioma può essere molto complessa, anche se nella maggior parte dei casi può essere suggerita sulla base del semplice reperto istologico. In tutti i casi richiede una conferma immunohistochimica (nota A) e la correlazione con il quadro clinico-strumentale.
- Il mesotelioma (nota B) è classificato in una forma diffusa e in una forma localizzata più rara, entrambe a loro volta suddivise in tre istotipi: epitelioide (70-85% dei casi), bifasico (10-25% dei casi) e sarcomatoide (10% dei casi). Nella forma bifasica si raccomanda di riportare la percentuale della componente sarcomatoide. Il mesotelioma sarcomatoide tende a perdere i marcatori immunohistochimici di differenziazione mesoteliale: come conseguenza, la loro assenza non è sufficiente a escludere la diagnosi di mesotelioma sarcomatoide.
- Recentemente è stato proposto un sistema di grading, applicabile esclusivamente al mesotelioma epitelioide (nota C).
- Recentemente sono stati identificati criteri per la diagnosi di mesotelioma in situ, che rappresenta una proliferazione di cellule mesoteliali epitelioide con un grado variabile di atipia e con segni immunomolecolari di malignità (ad esempio perdita della espressione di BAP1), in assenza di infiltrazione.
- In un contesto clinico-strumentale suggestivo, in particolare nei pazienti fragili non eleggibili per procedure invasive, la diagnosi di mesotelioma può essere posta anche su materiale citologico in presenza di cellule mesoteliali atipiche associate a segni immunomolecolari di malignità (ad esempio perdita dell'espressione di BAP1).

#### 4.1.1 Materiale citologico

A. Il materiale (liquido di versamento da toracentesi, FNAB percutanea di massa o di ispessimento pleurico) perviene al laboratorio con tutte le informazioni cliniche rilevanti (anamnesi lavorativa passata e, eventualmente, attuale; esposizione all'amianto e a terapia radiante; pregresse patologie e terapie; data di esordio del versamento; quadro radiologico in particolare presenza di placche o ispessimenti pleurici).

B. Il materiale perviene fissato o non fissato e preparato per l'esame microscopico che viene eseguito su:

- citocentrifugato o strato sottile/citocentrifugato, (colorazione di Papanicolau)
- citoincluso, che va allestito in tutti i casi (colorazione in ematossilina-eosina)

C. L'esame microscopico:

- valuta l'adeguatezza del campione (specificando i motivi se inadeguato)
- permette di effettuare la diagnosi che, tenendo conto di altri campioni biologici eventualmente presenti e dei dati clinico-radiologici, può essere: negativa, dubbia/sospetta o positiva per neoplasia (specificando se possibile il citotipo).

#### **4.1.2 Materiale istologico bioptico**

A. Il materiale (agobiopsia “core needle” percutanea, biopsia toracoscopica, biopsia incisionale toracotomica, biopsia linfonodo) perviene al laboratorio con informazioni cliniche rilevanti, inclusi dati su: anamnesi lavorativa passata e, eventualmente, attuale; esposizione all’amianto; esposizione a terapia radiante; pregresse patologie; pregresse terapie; eventuale presenza e durata del versamento; quadro radiologico con particolare riferimento a presenza di placche o ispessimenti pleurici; diagnosi clinica; tipo di procedura eseguita; sede anatomica del campione tessutale.

B. Il materiale perviene fissato o non fissato e preparato per l’esame microscopico che viene eseguito, se possibile, sull’intero campione con aggiunta di colorazioni immunoistochimiche.

C. L’esame microscopico valuta:

*a. la neoplasia:*

- tipo istologico
- grado istologico (solo nell’istotipo epitelioide)
- estensione dell’invasione

*b. l’eventuale co-presenza di:*

- placche pleuriche
- lesioni polmonari e/o corpi dell’asbesto

*c. i risultati delle colorazioni immunoistochimiche*

*d. le correlazioni con altri campioni biologici eventualmente disponibili e con i dati clinico-strumentali.*

#### **4.1.3 Materiale istologico chirurgico**

A. Il pezzo operatorio (pleurectomia/decorticazione; pneumonectomia extra-pleurica) deve essere corredato da informazioni cliniche rilevanti inclusi dati su: anamnesi lavorativa passata e, eventualmente, attuale; esposizione all’amianto; esposizione a terapia radiante; pregresse patologie; pregresse terapie; eventuale presenza e durata del versamento; quadro radiologico con particolare riferimento a presenza di placche o ispessimenti pleurici; diagnosi clinica; tipo di procedura eseguita; quadro macroscopico operatorio; sede anatomica del campione tessutale.

B. L’esame microscopico valuta:

*a. la neoplasia:*

- diffuso/localizzato (dalla descrizione macroscopica e dal quadro strumentale)
- tipo istologico
- grado istologico (solo nell’istotipo epitelioide)
- sede (pleura viscerale/parietale, pericardio)
- dimensione (dalla descrizione macroscopica)
- estensione dell’invasione

*b. i restanti tessuti (se presenti):*

- restante pleura (presenza di placche pleuriche, ecc.)
- polmone (presenza di lesioni e/o di corpi dell’asbesto)
- linfonodi regionali: sede(i) (inclusi nel pezzo operatorio e/o inviati separatamente), numero (totale e metastatici)
- margini: bronco, vasi polmonari, pleura parietale [parete toracica, mediastinica (pericardio, grandi vasi, esofago, trachea, corpi vertebrali)], diaframma, parete toracica extrapleurica (inclusa la sede dell’incisione toracoscopica), eventuali aree con punti di repere chirurgico

*c. metastasi a distanza (specificando la sede)*

*d. i risultati delle colorazioni immunoistochimiche*

*e. la correlazione con altri campioni biologici eventualmente disponibili e con i dati clinico-strumentali*

**Nota A:** *Colorazioni immunoistochimiche*

Colorazioni immunoistochimiche vanno effettuate prima di porre diagnosi di mesotelioma. La scelta di quali anticorpi utilizzare varia in funzione delle problematiche di diagnosi differenziale. Quando la diagnosi differenziale si pone tra mesotelioma epitelioide e carcinoma, in molti casi sono sufficienti due anticorpi positivi nel mesotelioma (i principali sono calretinina, cheratina 5, D2-40, WT1 e HEG1) e due anticorpi positivi nel carcinoma (i principali sono Claudina-4, CEA, BER-EP4 e MOC-1), ampliando il numero di anticorpi nei casi difficili e quando i primi risultati immunoistochimici sono ambigui.

Gli scenari più frequenti sono i seguenti:

- Mesotelioma epitelioide vs iperplasia mesoteliale reattiva: BAP-1 (sempre positivo/conservato nel mesotelio reattivo, negativo nell'80% dei mesoteliomi epitelioidi). Altri indicatori immuno-molecolari di malignità sono rappresentati dalla perdita di MTAP e dalla delezione in FISH di *CDKN2A*.
- Mesotelioma epitelioide vs adenocarcinoma del polmone: calretinina e uno a scelta tra cheratina 5, D2-40 e WT1; due a scelta tra Claudina-4, CEA, BER-EP4, MOC-1 e TTF-1.
- Mesotelioma epitelioide vs carcinoma squamocellulare: WT1 e calretinina; p63/p40 e BER-EP4.
- Mesotelioma epitelioide vs carcinoma renale: due a scelta tra calretinina, cheratina 5 e D2-40; due a scelta tra PAX8, MOC-1 e CD15.
- Mesotelioma epitelioide vs carcinoma mammario: WT1 e D2-40; due a scelta tra BER-EP4, CEA, GATA3 e recettori estrogenici.
- Mesotelioma epitelioide vs carcinoma ginecologico (mulleriano): calretinina e D2-40; due a scelta tra BER-EP4, PAX8 e recettori estrogenici.
- Mesotelioma epitelioide vs adenocarcinoma gastrico/colico/biliopancreatico: calretinina e uno a scelta tra WT1 e D2-40; due a scelta tra CEA, BER-EP4 e CDX2.
- Mesotelioma epitelioide vs neoplasie non epiteliali (in particolare emangioendotelioma/angiosarcoma epitelioide, sarcoma epitelioide di tipo centrale, melanoma, linfoma): pan-cheratina e uno a scelta tra calretinina, cheratina 5, WT1 e D2-40; a seconda dei casi CD31, CD34, ERG, S100, marcatori linfoidi, ecc..
- Mesotelioma sarcomatoide vs carcinoma sarcomatoide vs sarcoma: pan-cheratina e due o più a scelta tra D2-40, calretinina, cheratina 5 e WT1; a seconda dei casi TTF1, p63/p40, marcatori mesenchimali.
- Mesotelioma desmoplastico vs pleurite fibrosa: pan-cheratina (esclusivamente per dimostrare l'infiltrazione).

**Nota B:** *Classificazione delle lesioni mesoteliali*

- Proliferazione mesoteliale benigna:
  - Iperplasia mesoteliale
  - Tumore adenomatoide
- Tumore papillare mesoteliale ben differenziato
- Mesotelioma in situ



- Mesotelioma diffuso:
  - Variante epitelioida (con diversi pattern architeturali e aspetti citologici e stromali)
  - Variante sarcomatoide (con diversi aspetti citologici e stromali)
  - Variante bifasica
- Mesotelioma localizzato:
  - Variante epitelioida (con diversi pattern architeturali e aspetti citologici e stromali)
  - Variante sarcomatoide (con diversi aspetti citologici e stromali)
  - Variante bifasica

*Per i casi che presentano incertezze e criticità nella diagnosi patologica è previsto un secondo parere, con invio del materiale patologico insieme ad una breve sintesi dei dati ed espositivi clinici presso l'Unità Operativa di Anatomia Patologica dell'Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia.*

#### **4.2 Biobanca regionale**

La biobanca ha il compito primario di raccogliere, caratterizzare e conservare tipologie diverse di biomateriali ottenuti da pazienti affetti da MM, quali campioni di sangue, di tessuto congelato, di liquido di versamento pleurico e linee cellulari, garantendo la preservazione del DNA, RNA e proteine con finalità di ricerca e sviluppo biotecnologico. Dovranno essere rispettati i requisiti ELSI (Ethical, Legal and Social Issues) elaborati dalla Infrastruttura di ricerca europea delle Biobanche e delle risorse biomolecolari (BBMRI) e gli atti di indirizzo che l'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con BBMRI, rilascerà al fine di assicurare elevati standard di qualità, come prescritto dall'art. 1 del Decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52.

La biobanca regionale deve essere strutturata in collegamento con il Registro Regionale Mesotelioma che ha sede presso L'IRCCS-Azienda USL di Reggio Emilia.

Ogni invio di materiale citologico/istologico deve essere corredato dal consenso informato firmato dal paziente. L'accesso ai campioni della biobanca regionale per progetti di ricerca verrà governato da un Comitato Tecnico Scientifico e da uno specifico Regolamento.

#### **5.0 STADIAZIONE**

Contestualmente alla fase di diagnosi istologica di MMP si sviluppa la fase di stadiazione. Il paziente in questa fase è in carico all'UOC di Pneumologia del centro di I livello che ne coordina il successivo percorso fino al gruppo multidisciplinare. La stadiazione comprende l'insieme delle indagini diagnostiche non invasive e invasive finalizzate a stabilire l'estensione del tumore ed è fondamentale per la definizione del programma terapeutico. La stadiazione comprende i seguenti esami:

##### **5.1 Procedure di stadiazione non invasive**

- **TC torace e addome con mdc:** generalmente effettuata in fase diagnostica questo esame se necessario può essere ripetuto dopo il taccaggio prima di intraprendere il trattamento.

*La TC torace addome, se non ancora disponibile o se necessaria la ripetizione dopo pleurodesi, non deve essere antecedente di 30 giorni rispetto all'inizio del trattamento.*

- La <sup>18</sup>FDG-TC-PET rende possibile l'identificazione di lesioni neoplastiche a elevato metabolismo. È in grado di evidenziare la presenza di metastasi a distanza non sospettate con altre metodiche, fornendo informazioni anatomiche e metaboliche specie nei casi di malattia extra-toracica, di metastasi ai linfonodi mediastinici o di coinvolgimento dell'apice polmonare. Per la sua elevata specificità, la TC-PET è indicata per

un'accurata stadiazione del tumore ed è indispensabile nella programmazione di un approccio chirurgico. Quando indicata, viene eseguita prima della diagnosi invasiva perché in grado di guidarla.

*La TC-PET nei pazienti potenzialmente candidabili a chirurgia non deve essere antecedente di 30 giorni rispetto all'inizio del trattamento.*

▪ **RM del torace e del diaframma:** rappresenta una metodica complementare che può fornire ulteriori informazioni diagnostiche e una migliore definizione dell'estensione della neoplasia specie alla parete toracica e al diaframma. In particolare, la RM multiplanare può essere utile nella valutazione della parete toracica, del diaframma e di un eventuale coinvolgimento del mediastino e delle strutture vascolo-nervose del plesso brachiale in pazienti accuratamente selezionati con mesotelioma suscettibile di resezione.

*La RM del torace e del diaframma, se giudicata utile e non ancora disponibile, non deve essere antecedente di 30 giorni rispetto all'inizio del trattamento.*

## 5.2 Procedure di stadiazione invasive

▪ **Toracosopia:** effettuata in fase diagnostica è la procedura standard che consente una buona visualizzazione dell'anatomia endotoracica con giudizio dell'estensione tumorale locoregionale.

▪ **EBUS/TBNA:** l'ecoendoscopia consente il campionamento (agoaspirato transbronchiale) dei linfonodi intratoracici e, in alcuni casi, della sede primitiva. Rappresenta una metodica meno invasiva rispetto alla mediastinoscopia e alla mediastinotomia.

▪ **Mediastinoscopia:** tecnica diagnostica che consiste nell'inserire un endoscopio attraverso un'incisione a livello del giugulo per giungere direttamente nel mediastino ed effettuare un'esplorazione con eventuale biopsia dei linfonodi paratracheali e carenali. Eseguita in anestesia generale, viene effettuata in casi selezionati, qualora vi sia una indicazione chirurgica e linfonodi mediastinici sospetti (a scopo diagnostico e stadiativo) nonostante i campionamenti meno invasivi.

▪ **Mediastinotomia:** permette l'accesso ai linfonodi della finestra aorto-polmonare e pre-aortici inaccessibili alla mediastinoscopia. Viene effettuata, in casi selezionati, quando vi sia una indicazione chirurgica e linfonodi sospetti a scopo diagnostico e stadiativo.

*La mediastinoscopia e/o mediastinotomia vengono effettuate da un chirurgo toracico nei pazienti potenzialmente candidabili a chirurgia con intento curativo e non devono essere antecedenti di 30 giorni rispetto all'inizio del trattamento.*

▪ **Laparoscopia:** è indicata nei pazienti candidabili a chirurgia con intento curativo quando si sospetti una estensione addominale della malattia.

*La laparoscopia viene effettuata da un chirurgo generale nei pazienti potenzialmente candidabili a chirurgia con intento curativo e non deve essere antecedente di 30 giorni rispetto all'inizio del trattamento.*

## 5.3 Stadi clinici

La Classificazione TNM, modificata nell'VIII edizione, rappresenta attualmente la classificazione di riferimento.

### T (tumore primitivo)

**Tx:** il tumore primitivo non può essere definito

**T0:** assenza di evidenza del tumore primitivo

**T1:** il tumore è limitato alla pleura parietale omolaterale, con o senza coinvolgimento di:

- pleura viscerale
- pleura mediastinica

- pleura diaframmatica

**T2:** il tumore coinvolge ciascuna delle superfici della pleura omolaterale (parietale, mediastinica, diaframmatica e viscerale) con almeno uno dei seguenti:

- coinvolgimento del muscolo diaframma
- invasione del parenchima polmonare

**T3:** il tumore coinvolge tutte le superfici della pleura omolaterale (parietale, mediastinica, diaframmatica e viscerale) con almeno uno dei seguenti:

- invasione della fascia endo-toracica
- estensione nel grasso mediastinico
- focus solitario, completamente resecabile che invade i tessuti molli della parete toracica
- coinvolgimento non trans-murale del pericardio

**T4:** il tumore coinvolge tutte le superfici della pleura omolaterale con almeno uno dei seguenti:

- diffusa o multifocale invasione della parete toracica
- qualsiasi coinvolgimento costale
- invasione del peritoneo attraverso il diaframma
- invasione di qualsiasi organo mediastinico
- diretta estensione alla pleura controlaterale
- invasione della colonna vertebrale o del plesso brachiale
- invasione transmurale del pericardio (con o senza versamento pericardico) o invasione del miocardio

#### **N (linfonodi regionali)**

- **NX:** Linfonodi locoregionali non valutabili
- **NO:** Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
- **N1:** Metastasi ai linfonodi omolaterali broncopolmonari, ilari o mediastinici (inclusi i mammari interni, peri-diaframmatici, del cuscinetto grasso pericardico o gli intercostali)
- **N2:** Metastasi ai linfonodi controlaterali broncopolmonari, ilari o mediastinici oppure ai sovraclaveari omolaterali o controlaterali

#### **M (metastasi a distanza)**

- **Mx:** presenza di metastasi a distanza non valutabile
- **M0:** Assenza di metastasi a distanza
- **M1:** Presenza di metastasi a distanza

Di seguito vengono riportati gli stadi secondo il TNM:

Stadio	T	N	M
--------	---	---	---

IA	T1	N0	M0
IB	T2, T3	N0	M0
II	T1, T2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T1, T2	N2	M0
	T1 - T3	N2	M0
	T4	N0 - N2	M0
IV	Ogni T4	Ogni N	M1

## 6.0 FASE TERAPEUTICA

Sulla base dell'istologia e dello stadio di malattia, considerate comorbidità, età e performance status viene impostato dal gruppo multidisciplinare il programma terapeutico.

### 6.1 Pleurodesi con talco

La pleurodesi con talco è indicata in caso di versamento recidivante e di versamento massivo. Rappresenta la tecnica ottimale per ottenere l'obliterazione dello spazio pleurico. Vengono utilizzate 2 tecniche:

- tecnica "slurry" cioè 4 grammi di talco diluiti in 100-200 ml di fisiologica e 10-20 ml di naropina iniettati attraverso un drenaggio pleurico e distribuiti in tutto il cavo mediante variazioni di decubito del paziente.
- tecnica "spray" mediante 3-6 grammi (1-2 flaconi) di talco spray nebulizzati in toracosopia.

Il talcaggio può essere effettuato da pneumologi o da chirurghi toracici.

### 6.2 Posizionamento di drenaggio a permanenza (PleurX)

Consiste nel posizionare un drenaggio a permanenza in silicone tunnellizzato tipo PleurX in caso di versamento non controllato dalla pleurodesi o anche in caso di polmone intrappolato, gestibili a domicilio anche per lunghi periodi di tempo.

Il posizionamento può essere effettuato da pneumologi o da chirurghi toracici.

### 6.3 Chirurgia

Il ruolo della chirurgia del mesotelioma nel MPM si è modificato negli anni. Dal paradigma della chirurgia come trattamento con finalità curative a un trattamento con obiettivo primario il miglioramento della qualità della vita e l'aumento della sopravvivenza, in un percorso terapeutico integrato con chemioterapia e radioterapia. Si è passati da una chirurgia estensiva di asportazione della pleura, pericardio e diaframma insieme al polmone (extra-pleural pneumonectomy - EPP) a una chirurgia di risparmio del parenchima polmonare (pleurectomia-decorticazione - P/D).

Partendo da questo presupposto, la selezione dei pazienti candidati a chirurgia è cambiata e avviene in base alla possibilità di raggiungere una resezione macroscopica della malattia (MCR), definita come rimozione di tutta la malattia macroscopicamente palpabile o visibile o per alcuni gruppi residuo macroscopico inferiore ad 1 cm. La resezione chirurgica, inoltre, in molti studi è indipendente dallo stadio clinico e in particolare dalla presenza di sospetto clinico linfonodale mediastinico, che in passato rappresentava uno dei criteri di esclusione per la chirurgia. L'obiettivo è ridurre la dispnea da versamento, il dolore da infiltrazione della parete, il fibrotorace e il cosiddetto trapped lung (TL). Sulla base dell'istologia l'indicazione chirurgica si limita al mesotelioma epitelioide o bifasico con prevalenza della componente epitelioide e, all'interno di studi clinici, è estesa anche alle forme sarcomatoidi.

Nella valutazione multidisciplinare è proponibile un trattamento chirurgico nei centri di riferimento a pazienti affetti da MPM epitelioide o bifasico con componente epiteliale  $\geq 80\%$  stadio I-III, non bulky mediastinico, in pazienti con buon performance status/PS (ECOG PS 0-1). La valutazione di eleggibilità al trattamento e le relative procedure terapeutiche sono effettuate nei centri competenti.

Le opzioni chirurgiche sono le seguenti:

- **Pleurectomia e decorticazione:** exeresi en-bloc della pleura viscerale e parietale, comprendente la pleura diaframmatica e mediastinica, i tramiti toracoscopici e linfadenectomia.
- **Pleurectomia e decorticazione estesa associata a linfadenectomia ed asportazione dei tramiti toracoscopici:** exeresi di pleura parietale e viscerale. Può essere associata ad asportazione dell'emidiaframma e/o del pericardio qualora vi sia una infiltrazione trans-murale di queste strutture che vengono sostituite con protesi in materiale sintetico o biologico. Nei casi in cui vi sia infiltrazione localizzata del parenchima polmonare può essere associata a resezione atipica.
- **Pneumonectomia extrapleurica (EPP)** in casi altamente selezionati e preferibilmente nell'ambito di studi clinici: asportazione en-bloc di pleura parietale e viscerale, pericardio, emidiaframma e di tutto il polmone + tramite di pleurotomia di precedente drenaggio o toracosopia e linfadenectomia di tutte le stazioni. Ricostruzione di pericardio e diaframma con materiale sintetico o biologico. Protezione del moncone bronchiale con lembo muscolare.

La pleurectomia/decorticazione (P/D), ovvero la rimozione macroscopica della malattia dalla pleura viscerale e parietale con risparmio di diaframma e pericardio, rappresenta oggi l'intervento più diffuso per il trattamento del MPM. L'aggiunta di chemio-ipertermia intracavitaria (HITHOC), nonostante in alcuni studi osservazionali abbia mostrato un potenziale beneficio in termini di sopravvivenza, non è sostenuta da alcun trial ed è soggetta a potenziali rischi (16,7-62,9%) che potrebbero impattare negativamente sulla qualità di vita, e pertanto non può essere considerata all'interno dello standard di cura.

I pazienti potenzialmente candidabili a chirurgia nell'ambito di programmi multimodali (bi o trimodali) vengono sottoposti a ulteriori esami diagnostici finalizzati a stabilire la fattibilità della chirurgia:

- Valutazione della funzionalità cardiaca con ECG ed ecocardiogramma bidimensionale
- Valutazione delle prove di funzionalità respiratoria con prove spirometriche e scintigrafia polmonare
- $^{18}\text{F}$ FDG-TC-PET per escludere la presenza di lesioni a distanza
- EBUS/TBNA e/o Mediastinoscopia e/o mediastinotomia in caso di linfonodi N2-N3 sospetti alla TAC e/o alla  $^{18}\text{F}$ FDG-TC-PET
- Laparoscopia in caso di sospetta estensione addominale.

Alla luce degli esiti degli esami effettuati, in assenza di controindicazioni alla chirurgia, viene definito il programma terapeutico che può consistere in:

- **trattamento bimodale: chemioterapia (pre e/o post-chirurgia) + chirurgia**

▪ **trattamento trimodale: chemioterapia (pre e/o post-chirurgia) + chirurgia + radioterapia**

La selezione chirurgica per operabilità e resecabilità di pertinenza chirurgica deve avvenire nell'ambito di una valutazione multidisciplinare.

*La chirurgia nel trattamento bimodale viene effettuata entro 40 - 50 giorni lavorativi dalla fine del trattamento chemioterapico neoadiuvante quando previsto.*

### 6.3. Terapia medica

#### 6.3.1. Terapia medica con finalità palliative

La terapia medica sistemica con finalità palliative è indirizzata ai seguenti gruppi di pazienti: MPM sarcomatoide e bifasico con prevalente componente sarcomatosa (>20%) in stadio I-IV; MPM epitelioidi e bifasico con prevalente componente epiteliale in stadio IV; MPM epitelioidi e bifasico con prevalente componente epiteliale <80% in stadio III – N2 bulky; MPM epitelioidi e bifasico con prevalente componente epiteliale in stadio I-II-III con ECOG-PS 2.

I pazienti richiedono una valutazione da parte del gruppo multidisciplinare, che definisce il tipo di trattamento palliativo più idoneo che può comprendere terapia farmacologica e/o chirurgia e/o radioterapia. La combinazione e la sequenza di tali trattamenti è correlata alla problematica clinica prevalente e alle condizioni generali del paziente. Nei pazienti con malattia avanzata e compromissione delle condizioni cliniche l'unica possibilità terapeutica è palliativa e finalizzata a controllare il dolore e migliorare la dispnea. Quando nessun trattamento specifico è indicato il paziente rimane in carico unicamente agli specialisti delle cure palliative e della terapia antalgica. E' indicata al momento della presa in carico l'attivazione delle cure palliative e della psico-oncologia.

In questo setting è auspicabile l'inserimento dei pazienti in studi clinici sperimentali attivi in regione, il cui elenco aggiornato dovrebbe essere messo a disposizione sul sito regionale della Rete Oncologica ed Emato-oncologica. Se il paziente non rientra nei criteri di eleggibilità di studi sperimentali si può procedere ai trattamenti consolidati. Nei pazienti con MPM e istologia epitelioidi la chemioterapia prevede la somministrazione per 4-6 cicli di un regime contenente un derivato del platino (carboplatino o cisplatino) e pemetrexed ripetuti ogni 21 giorni e preceduti da opportuna premedicazione con acido folinico e vitamina B12 come da scheda tecnica. Il paziente che presenta controindicazioni per la chemioterapia a base di platino può ricevere monochimioterapia. Per quanto riguarda le istologie sarcomatoide e bifasica la prima linea di trattamento è rappresentata dalla combinazione di nivolumab ogni 3 settimane associato ad ipilimumab ogni 6 settimane, fino ad un massimo di due anni di trattamento.

Dopo i primi 2-3 cicli di terapia il paziente esegue una TC torace addome con mdc e/o la PET se era stata effettuata prima di iniziare il trattamento di rivalutazione e successivamente una visita oncologica per valutare la risposta. In caso di risposta favorevole (risposta parziale/completa o stabilità di malattia) per l'istologia epitelioidi si prosegue con ulteriori 2-3 cicli di chemioterapia con lo stesso schema (fino al numero totale di 6 cicli di chemioterapia), e successivamente con il follow up. Per le istologie sarcomatoide e bifasica, si procede con il trattamento immunoterapico fino a progressione o tossicità inadeguate, o fino ad un massimo di 2 anni di trattamento, programmando rivalutazione ogni 12 settimane. In caso di progressione di malattia o di intolleranza al trattamento viene valutata la fattibilità di una seconda linea. Per le istologie epitelioidi per i pazienti con una PFS ≥6 mesi dopo la I linea di chemioterapia un "re-challenge" a base di un derivato del platino e pemetrexed può essere considerato. Qualora ciò non sia possibile, potranno essere utilizzati schemi di terapia con gemcitabina o vinorelbina. Per le istologie bifasiche e sarcomatoidi se trattate con immunoterapia, alla

progressione è indicato trattamento con platino e pemetrexed o in alternativa con gemcitabina o vinorelbina. Pur esistendo dati che confermano l'attività della gemcitabina in combinazione con ramucirumab in pazienti pretrattati in tutti gli istotipi (epitelioide, bifasico e sarcomatoide), questa combinazione terapeutica non è ad oggi rimborsata, ed è attualmente accessibile solo con uso nominale, con attivazione secondo legge 648. Pur esistendo alcune evidenze circa la potenziale efficacia dell'immunoterapia in pazienti pretrattati, questa opzione terapeutica non è approvata e pertanto un suo utilizzo in pazienti non sottoposti ad immunoterapia e in progressione dopo trattamento con platino-pemetrexed deve essere considerata *off-label*.

Se il paziente non è eleggibile a ulteriori trattamenti prosegue con la sola terapia antalgica e di supporto. I pazienti sintomatici e in grado di affrontare ulteriori trattamenti vengono ridiscussi nel gruppo multidisciplinare e a seconda del sintomo prevalente viene valutata la fattibilità di chirurgia palliativa o RT palliativa.

*La chemioterapia palliativa viene iniziata entro 28 giorni lavorativi dalla diagnosi istologica.*

*La TC torace addome con mdc e/o <sup>18</sup>FDG-TC-PET di rivalutazione viene effettuata entro 21 giorni lavorativi dall'ultimo ciclo di chemioterapia.*

*La visita oncologica di rivalutazione viene effettuata entro 7 giorni lavorativi dalla TC di rivalutazione.*

### **6.3.2. Terapia medica peri-operatoria**

La chemioterapia viene generalmente effettuata per prima sia nell'ambito del trattamento bimodale che trimodale. E' preferibile che prima di iniziare il trattamento chemioterapico venga posizionato un accesso venoso centrale. Il trattamento chemioterapico consiste in 3-4 cicli con derivati del platino (preferenzialmente cisplatino) e pemetrexed ripetuti ogni 21 giorni e preceduti da premedicazione con acido folico (350-1000 mcg) per os a partire dai 7 giorni che precedono la prima dose e fino a 21 giorni dopo l'ultima dose di pemetrexed e vitamina B12 im (1 mg) nella settimana precedente la prima dose e poi ogni tre cicli fino al termine del trattamento. Dopo 3-4 cicli di chemioterapia viene effettuata la TC torace addome con mdc e/o la PET se era stata effettuata prima di iniziare il trattamento di rivalutazione e successivamente il Paziente viene rivalutato al gruppo multidisciplinare. In caso di risposta favorevole (MS o RP/RC) prosegue con il trattamento chirurgico. In caso di progressione di malattia (P) di malattia si sospende il trattamento multimodale e il Paziente prosegue con un trattamento palliativo (chemioterapia di II linea e/o RT palliativa e/o chirurgia palliativa) o con la sola terapia antalgica e di supporto.

*La chemioterapia preoperatoria viene iniziata entro 21 giorni lavorativi dalla diagnosi istologica.*

*La TC torace addome con mdc e/o <sup>18</sup>FDG-TC-PET di rivalutazione viene effettuata entro 21 giorni lavorativi dall'ultimo ciclo di chemioterapia.*

Nei casi in cui la chirurgia viene effettuata come primo trattamento la chemioterapia viene somministrata con le stesse modalità con intento adiuvante.

*La chemioterapia adiuvante viene iniziata entro 40 giorni lavorativi dalla chirurgia (in assenza di complicanze post-chirurgiche che possano ulteriormente posticipare tale limite temporale).*

### **6.3.3 Ulteriore terapia**

Non sono disponibili studi clinici, né vi è indicazione a linee di terapia ulteriori, salvo situazioni cliniche rare ed eccezionali (pazienti giovani, molto motivati e informati, con buon Performance Status, senza comorbidità e tossicità significative nel corso di precedenti terapie). In queste situazioni va valutata in prima istanza la possibilità di accesso a studi clinici anche di fase I. In pratica clinica vengono impiegati gli stessi farmaci non ancora utilizzati precedentemente e le stesse modalità già indicate per la seconda linea.

## 6.4 Valutazione della risposta

La valutazione della risposta al trattamento medico è un punto molto critico in questa patologia per le modalità di presentazione e crescita del tumore stesso. La TC torace e addome con mdc è l'esame standard per la misurazione della risposta. I criteri bidimensionali WHO e i criteri RECIST forniscono risultati discordanti fino al 50% dei casi. Dal 2004 sono stati introdotti i criteri RECIST modificati per il MMP che si basano sulla misurazione dello spessore tumorale perpendicolare alla parete toracica o al mediastino in due punti a tre distinti livelli del torace. La somma delle sei misurazioni definisce un'unica misura pleurica. Ai controlli TC successivi, la pleura viene misurata negli stessi punti e agli stessi livelli di TC. Se sono presenti linfonodi o noduli sottocutanei questi vengono misurati nella loro dimensione maggiore e sommati alla misura pleurica. Si definisce:

- *Remissione completa* la scomparsa di ogni lesione e l'assenza di tumore in altre sedi.
- *Remissione parziale* la riduzione di almeno il 30% della dimensione totale tumorale.
- *Progressione di malattia* l'incremento di malattia di almeno il 20% della misura tumorale precedente o la comparsa di nuove lesioni.
- *Stabilità di malattia* tutte le situazioni che non soddisfano le precedenti definizioni.

La <sup>18</sup>FDG-TC-PET non è validata come criterio di risposta, ma può essere utilizzata come metodica complementare. Nei casi in cui si decida di utilizzare la PET nella valutazione della risposta (ad es. allergia al mdc) è indispensabile ottenere un esame basale, prima di iniziare il trattamento chemioterapico. Importante tenere presente che dopo il talcaggio la PET potrebbe dare risultati falsi positivi.

## 6.5 Radioterapia

Il ruolo della radioterapia (RT) nel MPM è in continua evoluzione in particolar modo alla luce delle continue recenti innovazioni delle varie specialità coinvolte nella gestione multidisciplinare di questa malattia.

La RT può trovare indicazione nel trattamento di pazienti affetti da MPM nelle seguenti situazioni cliniche: in casi selezionati come parte integrante di un trattamento multimodale (RT ad alte dosi); in casi selezionati con conferma istologica di MPM dopo chirurgia con sospetto/certezza di inasprimento dei trapianti chirurgici; nella palliazione di sintomi; e in casi selezionati di oligoprogressione in pazienti precedentemente trattati o in corso di trattamento.

- **Radioterapia adiuvante dopo pneumonectomia extrapleurica (EPP).** L'utilizzo della RT adiuvante può essere giustificato dall'elevata probabilità di residuo di malattia dopo chirurgia. Per i pazienti con MPM reseccabili sottoposti a EPP e in precedenza discussi in ambito multidisciplinare nell'ottica di un approccio multimodale, la RT adiuvante può essere considerata in pazienti selezionati (buon PS, istologia epitelioide) al fine di migliorare il controllo locale di malattia, e preferibilmente nell'ambito di studi clinici. Tale procedura dovrebbe essere eseguita con tecniche altamente conformate (IMRT, VMAT). La RT nel trattamento multimodale dopo EPP dovrebbe essere effettuata entro 60 giorni dall'intervento chirurgico (in assenza di complicanze post-chirurgiche che possano posticipare tale limite temporale).
- **Radioterapia adiuvante dopo pleurectomia/decorticazione (P/D).** La RT adiuvante dopo P/D può essere considerata, previa discussione nel gruppo multidisciplinare nell'ambito di un approccio curativo multimodale per pazienti selezionati e preferibilmente in un centro con una elevata expertise patologia specifica. Nell'ambito della RT dopo P/D, la dose di prescrizione dovrà essere, compatibilmente col rispetto dei *constraints* di dose, di almeno 50-50,4 Gy in 25-28 frazioni consecutive da 1,8-2 Gy/die, poiché uno studio di fase II ha dimostrato un tasso di fallimenti locali significativamente maggiore per



dosi inferiori (11% versus 30-40% per dosi sotto i 50 Gy). Nel caso di malattia R1 o R2 è possibile prendere in considerazione un sovradosaggio fino a 54-60 Gy, se i parametri dosimetrici lo consentono. La radioterapia a intensità modulata, nelle sue varianti rotazionali, guidata dalle immagini è la metodica di scelta. Qualora disponibile, dovrebbe essere supportata da una 4D-TC di centraggio, specie nei casi post-P/D ove l'*organ motion* può essere significativo, ed eventualmente da imaging PET 18 FDG e/o RM per una definizione più accurata del target. E' preferibile iniziare il trattamento radioterapico entro 40-60 giorni dall'ultimo ciclo di chemioterapia.

- **Radioterapia dopo terapia sistemica.** La RT del cavo pleurico con polmone in sede in pazienti non operati e sottoposti a chemioterapia non rappresenta attualmente la pratica clinica e può essere valutata in casi altamente selezionati in centri specializzati, preferibilmente all'interno di studi clinici.
- **Radioterapia dei tramiti chirurgici.** La RT sul tramite chirurgico non ha un ruolo nella pratica clinica. Può essere presa in considerazione, dopo discussione multidisciplinare, solo in pazienti selezionati ad alto rischio di recidiva locale o con evidenza all'esame istologico dopo chirurgia di insembramento dei tramiti.
- **Radioterapia palliativa.** La RT palliativa ipofrazionata (dosi giornaliere > 3-5 Gy) ha un ruolo consolidato nel controllo del dolore da infiltrazione della parete toracica e dovrebbe essere proposta a tutti i pazienti sintomatici che non rispondano in maniera ottimale alla terapia antidolorifica di natura farmacologica. Può essere eseguita in qualunque centro di radioterapia.
- **Radioterapia stereotassica in pazienti con oligoprogressione.** Nonostante il livello di evidenza molto basso, la RT stereotassica può essere presa in considerazione in casi selezionati di progressione limitata a poche sedi (<3 sedi), anche allo scopo di ritardare la terapia sistemica fino a ulteriore progressione. Tale trattamento può essere eseguito in qualunque centro di radioterapia oncologica dotato di acceleratori di ultima generazione che consentano trattamenti stereotassici.

## 7.0 FOLLOW-UP

Non è disponibile uno schema di follow-up standard per il paziente affetto da MMP. Al termine dei trattamenti specifici il paziente prosegue con controlli clinici periodici nei centri di I livello presso la UO di Oncologia di riferimento. RX torace o TC torace/addome vengono effettuati ogni 3-4 mesi nel corso del primo anno o comunque all'insorgenza di sintomi sospetti per recidiva. Successivamente la cadenza con cui vengono ripetuti gli accertamenti strumentali e la tipologia degli stessi viene valutata per ogni singolo paziente sulla base delle condizioni cliniche e dei sintomi.

Il paziente che in corso di follow-up presenta un aggravamento delle condizioni cliniche o una progressione di malattia non suscettibili di un trattamento specifico rimane in carico unicamente agli specialisti delle cure palliative e della terapia antalgica. Per la gestione delle complicanze vengono attivati gli specialisti di settore.

## 8.0 CURE PALLIATIVE

Le persone affette da MPM e i loro caregivers hanno una vasta gamma di bisogni di cure palliative, riferibili a cinque aspetti: organizzazione e coordinamento dei servizi, bisogni di comunicazione e informazione, gestione dell'assistenza e della complessità della sintomatologia, impatto delle procedure per il riconoscimento di malattia professionale e di esposizione ambientale, esigenze di caregiving. Inoltre, per i caregiver è stata descritta la necessità di un supporto individuale di tipo psicologico e informativo.

La normativa nazionale e regionale individua la Rete quale modello organizzativo capace di rispondere ai bisogni del paziente e della sua famiglia e con il Decreto Ministeriale 77/2022 viene riconosciuto che: *“La rete delle cure palliative è costituita da servizi e strutture in grado di garantire la presa in carico globale dell’assistito e del suo nucleo familiare, in ambito ospedaliero, con l’attività di consulenza nelle diverse unità operative, ambulatoriale, domiciliare ed in hospice. Le cure palliative sono rivolte a malati di qualunque età e non sono prerogativa della fase terminale della malattia. Possono infatti affiancarsi alle cure attive fin dalle fasi precoci della malattia cronico-degenerativa, controllare i sintomi durante le diverse traiettorie della malattia, prevenendo o attenuando gli effetti del declino funzionale”*.

In questa cornice operano le otto Reti Locali di Cure Palliative (RLCP) della Regione Emilia-Romagna. L’accesso alla RLCP è garantito da un unico punto di governo della domanda (Punto d’Accesso alla RLCP-PA RLCP) che individua il setting (Nodo) assistenziale più appropriato per il bisogno espresso anche attraverso l’Unità di Valutazione Multiprofessionale di cure palliative (UVM CP).

La UVM CP, in integrazione con le figure mediche e infermieristiche che hanno in carico la persona malata, valuta e verifica le condizioni cliniche e i bisogni clinico-socio-assistenziali. La UVM CP verifica la presenza dei criteri di eleggibilità e la congruità degli stessi per l’inserimento nei nodi della RLCP, concorda l’eventuale coinvolgimento di altri professionisti (es. assistenti sociali, psicologi) necessari all’individuazione del setting assistenziale più idoneo per la formulazione e attuazione del Piano Assistenziale Individuale (PAI), illustra le finalità e l’organizzazione della RLCP e, al termine, compila il referto di valutazione.

I pazienti con MPM possono beneficiare di cure palliative nei seguenti Nodi della RLCP: NODO ambulatorio, NODO ospedale – consulenza, NODO domicilio, e NODO hospice.

L’accesso ai nodi della RLCP può essere richiesto per:

- bisogni di cure palliative e ottimale gestione di sintomi incluso il dolore e la sofferenza psicologica (dolore globale);
- accompagnamento dei pazienti e familiari nel percorso di consapevolezza di diagnosi e prognosi, accettazione della fase avanzata di malattia, sostegno e aiuto nelle scelte terapeutiche, inclusi la rimodulazione e ridefinizione degli obiettivi terapeutici;
- supporto al Medico di Medicina Generale o delle CRA, all’equipe della UO Ospedaliera/Casa di Cura convenzionate nelle strategie per la rimodulazione e ridefinizione degli obiettivi terapeutici e sulle problematiche etiche;
- valutazione per l’individuazione del setting assistenziale più adeguato nella RLCP per garantire la continuità ospedale-territorio.

Il Nodo Ambulatorio è il setting assistenziale privilegiato per l’avvio di cure palliative precoci o simultanee, per garantire il graduale passaggio dalla fase di cura attiva a quella delle cure palliative propriamente dette, per contribuire a contenere il ricorso a terapie inappropriate e ad approcci di ostinazione diagnostico-terapeutica negli ultimi mesi di vita. Sono eleggibili alle cure palliative in Ambulatorio pazienti in grado di accedere autonomamente al servizio.

All’interno delle strutture ospedaliere (sia pubbliche che private accreditate) le cure palliative (Nodo Ospedale-Consulenza) saranno erogate da consulenti specialisti in cure palliative per pazienti in regime di ricovero con bisogni complessi nella fase avanzata di malattia e nel fine vita.

Sono eleggibili al Nodo Domicilio persone malate con breve aspettativa di vita (di norma presumibile  $\leq 3$  mesi), con impossibilità o difficoltà a raggiungere i luoghi di cura autonomamente, sostenuti da un care giver capace di garantire un’idonea assistenza. Cure palliative domiciliari vengono erogate attraverso l’Unità di Cure Palliative Domiciliari (UCPD). Possono essere “di base o specialistiche” in funzione della complessità, che

potrebbe aumentare con l'avvicinarsi del fine vita, per instabilità clinica, sintomi di difficile controllo, inclusa la sofferenza psicologica e spirituale, problematiche socioeconomiche, nonché gestionali e organizzative.

Il Nodo Hospice garantisce le cure palliative in regime residenziale a pazienti che non possono essere assistiti temporaneamente o in via continuativa al proprio domicilio, attraverso equipe dedicate e specificatamente formate. L'accesso all'Hospice prevede l'inserimento in lista d'attesa al ricovero, ed è regolato da criteri di eleggibilità e priorità propri di ogni struttura.

## **9.0 RIABILITAZIONE E SUPPORTO PSICOLOGICO**

### **9.1. Riabilitazione**

Le problematiche sintomatiche, in particolare respiratorie, possono trarre vantaggio nei pazienti, con o senza trattamento chirurgico, da un programma di riabilitazione fisica che va considerato in tutte le fasi di presa in carico.

### **9.2. Valutazione e intervento di supporto psicologico**

La diagnosi di MPM comporta rilevanti risvolti di sofferenza psichica sia negli individui direttamente colpiti dalla malattia che nei loro familiari. Gli studi in letteratura documentano come il disagio psicologico che le persone affette da questa patologia possano sperimentare sia legato sia all'influenza dei sintomi fisici sulla quotidianità e sugli aspetti psicologici e relazionali della qualità di vita, sia all'impatto legato alla consapevolezza degli aspetti prognostici e dell'inguaribilità. Inoltre, la storia di esposizione professionale o ambientale all'asbesto di molti di questi pazienti si connette spesso a reazioni emotive complesse, caratterizzate da vissuti di vergogna e colpa, oppure di rabbia e senso di ingiustizia, spesso difficili da condividere, soprattutto con i familiari. Questi ultimi possono sperimentare sintomi di distress di tipo ansioso e depressivo legati al carico dell'assistenza, alle preoccupazioni per la prognosi della malattia del loro caro e molti possono, inoltre, sperimentare il timore di ricevere la stessa diagnosi, in caso di avvenuta esposizione all'asbesto.

Tutti questi aspetti devono essere precocemente valutati e, se necessario, gestiti da personale competente. Per questo motivo, sin dalla prima segnalazione al centro di I livello, deve essere proposta al paziente una valutazione psicologica. In base all'esito della valutazione, potrà essere concordato con il paziente un intervento psicologico specifico finalizzato ad affiancarlo durante una o più fasi dell'iter diagnostico e terapeutico.

La proposta della valutazione deve essere fatta anche al caregiver familiare o ai familiari significativi del paziente, ed eventualmente rinnovata in corrispondenza di eventuali cambiamenti del percorso di cura o della vita del paziente, anche su richiesta del paziente o del familiare stesso.

## **10.0 RICERCA**

La possibilità di aderire a uno studio clinico/traslazionale rappresenta per i pazienti con MPM un'importante opportunità per accedere a nuovi e innovativi trattamenti e insieme permettere di sviluppare conoscenze e migliorare le cure. In quest'ambito un ruolo fondamentale è quello della biobanca, come riportato in precedenza.

Il gruppo multidisciplinare che ha in carico il paziente deve implementare l'accesso dei pazienti agli studi clinici e traslazionali disponibili in ambito regionale e nazionale, anche utilizzando e ottimizzando le competenze nelle

attività scientifiche, pre-cliniche e cliniche, al fine di sviluppare e/o migliorare i percorsi diagnostico e terapeutici nel breve e medio termine.

### 11.0 INDICATORI

- Percentuale di pazienti con diagnosi di mesotelioma con accesso al PDTA regionale (>90%)
- Percentuale di pazienti residenti con diagnosi di MPM registrati nel Registro Regionale con ricostruzione della storia espositiva (100%)
- Percentuale di denuncia di malattia professionale quando indicato (100%)
- Percentuali di pazienti con materiale biologico archiviato in biobanca dopo la sua attivazione (>60%)
- Tempo intercorso tra presa in carico dalla Pneumologia e definizione della diagnosi <30 giorni (>90%)
- Tempo intercorso tra data della biopsia diagnostica e inizio del percorso terapeutico <40 giorni (>90%)
- Percentuale di pazienti che hanno effettuato diagnostica con toracosopia (>80%)
- Complicanze post-operatorie maggiori per gli interventi di pleurectomia/decorticazione (<10%)
- Mortalità a 30 gg dopo intervento di pleurectomia/decorticazione (<5%)
- Numero di pazienti con mesotelioma con accesso alla RLCP (>80%)

### 12.0 ADEMPIMENTI MEDICO-LEGALI E MISURE DI TUTELA

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

Un primo obbligo che, ai sensi dell'art. 244 del D.Lgs. 81/08, vige indipendentemente dall'eziologia professionale della malattia, riguarda la segnalazione di tutti i casi incidenti di mesotelioma maligno al Registro Nazionale Mesoteliomi, inviando la specifica scheda al Centro Operativo Regionale registro mesoteliomi (COR ReNaM), istituito presso l'Azienda USL di Reggio Emilia IRCCS.

Se l'origine del MPM è correlabile con un'esposizione di natura professionale all'agente causale, si configura la fattispecie della malattia professionale (MP) ed entrano in gioco, per il sanitario che per primo accerta entrambe le condizioni (malattia + esposizione professionale), gli ulteriori seguenti obblighi:

- Referto per l'Autorità Giudiziaria (ai sensi dell'art. 356 c.p. e art. 334 c.p.p.) territorialmente competente per il luogo dove il soggetto ha subito l'esposizione professionale all'agente causale cancerogeno. Questo obbligo ha finalità di giustizia penale in quanto, in base all'articolo 590 del c.p., tutti i fatti che determinano una malattia professionale cui consegue una lesione grave o gravissima presentano il carattere di un delitto perseguibile d'ufficio e, pertanto, soggetto all'obbligo di referto. L'invio del referto alle U.O. Prevenzione e Sicurezza Ambienti di Lavoro (UO PSAL) delle Aziende USL, il cui personale è in possesso della qualifica di Ufficiale di Polizia Giudiziaria, assolve all'obbligo di comunicazione all'Autorità Giudiziaria;
- Primo certificato medico INAIL di malattia professionale (Art. 53, DPR 1124/65), da inviare alla sede INAIL territorialmente competente per residenza del paziente, che ha finalità assicurativo-previdenziale di accesso alla tutela privilegiata dei danni da lavoro ed è un atto necessario che consente all'INAIL di avviare l'istruttoria per l'erogazione delle prestazioni nei confronti dell'assicurato;
- Denuncia/segnalazione di malattia professionale da trasmettere, ai sensi dell'art. 139 del DPR 1124/65, così come modificato dalle disposizioni dettate all'art. 10 dal D.Lgs. 38/2000, all'Ispettorato del Lavoro e all'UO

PSAL dell'AUSL dove si è verificata l'esposizione professionale. Tale obbligo discende dal fatto che il MPM professionale è compreso nelle tabelle delle malattie professionali per le quali vi è obbligo di denuncia. Tale denuncia, la cui trasmissione alle UO PSAL può avvenire con modulistica unica insieme al referto, ha finalità statistico-epidemiologica.

Oltre alle misure di tutela previste dall'INAIL per i casi di malattia professionale, 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 MPM, a seguito di istanza redatta dall'avente diritto, corredata di adeguata certificazione sanitaria.

### **11.1 Applicazione degli obblighi medico-legali alla ReMPM RER**

L'UO di Pneumologia del centro di I livello che ha preso in carico il paziente da provenienza esterna (MMG, accesso spontaneo, altri specialisti, ecc.), dopo avere accertato la diagnosi di mesotelioma, adempie al primo obbligo medico-legale, che consiste nella segnalazione del caso incidente al Registro Regionale Mesoteliomi (COR ReNaM dell'AUSL di Reggio Emilia) e all'ambulatorio di medicina del lavoro. Quindi, tenendo conto delle condizioni cliniche del paziente, si raccorda nella maniera più adeguata con l'ambulatorio di medicina del lavoro territorialmente competente per residenza per la ricostruzione dell'esposizione professionale. L'adempimento degli altri tre obblighi medico legali (referto, 1° certificato INAIL e denuncia/segnalazione di MP) sarà in capo al primo sanitario che verrà in possesso dei due elementi necessari perché si configuri la malattia professionale, vale a dire diagnosi certa associata ad esposizione professionale. In allegato 1 è riportato uno schema di sintesi degli adempimenti medico legali e delle relazioni tra l'ambulatorio di medicina del lavoro e centri di I livello. Considerata la complessità di tali obblighi si raccomanda l'attivazione di un contatto diretto tra il centro di I livello e l'ambulatorio di medicina del lavoro.

## 12.0 BIBLIOGRAFIA

- AIOM, *Linee Guida Mesotelioma Pleurico*, 2021
- AIOM - AIRTUM, *I numeri del cancro in Italia*, 2022
- AIOM-SICP, *Cure palliative precoci e simultanee*, 2015
- Arber A, Spencer L. *I't's All Bad News": The First 3 Months Following a Diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma*. *Psychooncology* 2013; 22: 1528-33
- Barsky AR, Yegya-Raman N, Katz SI, et al. *Managing oligoprogressive malignant pleural mesothelioma with stereotactic body radiation therapy*. *Lung Cancer* 2021; 157: 163-64
- Bayman N, Appel W, Ashcroft L, et al. *Prophylactic irradiation of tracts in patients with pleural mesothelioma: an open-label, multicentre, phase III randomized trial*. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1200-08
- Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. *First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*, *Lancet* 2021; 397: 375-86
- Bergamin S, Tlo M, Stevens MJ. *Prophylactic procedure tract radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis*. *Clinical Trans Radiat Oncol* 2018; 13: 38-43
- Bonafede M, Ghelli M, Corfiati M, et al. *The psychological distress and care needs of mesothelioma patients and asbestos-exposed subjects: A systematic review of published studies*. *Am J Ind Med*. 2018; 61: 400-12
- Breen LJ, Huseini T, Same A, et al. *Living with Mesothelioma: A Systematic Review of Patient and Caregiver Psychosocial Support Needs*. *Patient Educ Couns* 2022; 105: 1904-16
- Brims F, Gumatilake S, Lawrie I, et al. *Early Specialist Palliative Care on Quality of Life for Malignant Pleural Mesothelioma: A Randomised Controlled Trial*. *Thorax* 2019; 74: 354-61
- Byrne MJ, Nowak AK. *Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma*. *Ann Oncol* 2004; 15: 257-60
- Chance WW, Rice DR, Allen PK, et al. *Hemithoracic intensity modulated radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: toxicity, patterns of failure and a matched survival analysis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91: 149-56
- Clive AO, Taylor H, Dobson L, et al. *Prophylactic radiotherapy for the prevention of proceduretract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*. 2016; 17:1094-1104
- Decreto Ministeriale 77/2022, *Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel SSN*
- de Perrot M, Feld R, Leighl NB, et al. *Accelerated hemithoracic radiation followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma*. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 151: 468-73
- DGR 560, 18 maggio 2015, *Riorganizzazione della rete locale di cure palliative*
- DGR 1770, 31 ottobre 2016, *Requisiti specifici per l'accreditamento della rete Locale di Cure Palliative*
- Ejegi-Memeh S, Sherborne V, Harrison M, et al. *Patients' and informal carers' experience of living with mesothelioma: A systematic rapid review and synthesis of the literature*. *Eur J Oncol Nurs*. 2022; Jun; 58: 102122. doi: 10.1016/j.ejon.2022.102122
- Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. *Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update*. *J Clin Oncol* 2016; 35: 96-112
- Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. *Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135: 620-26

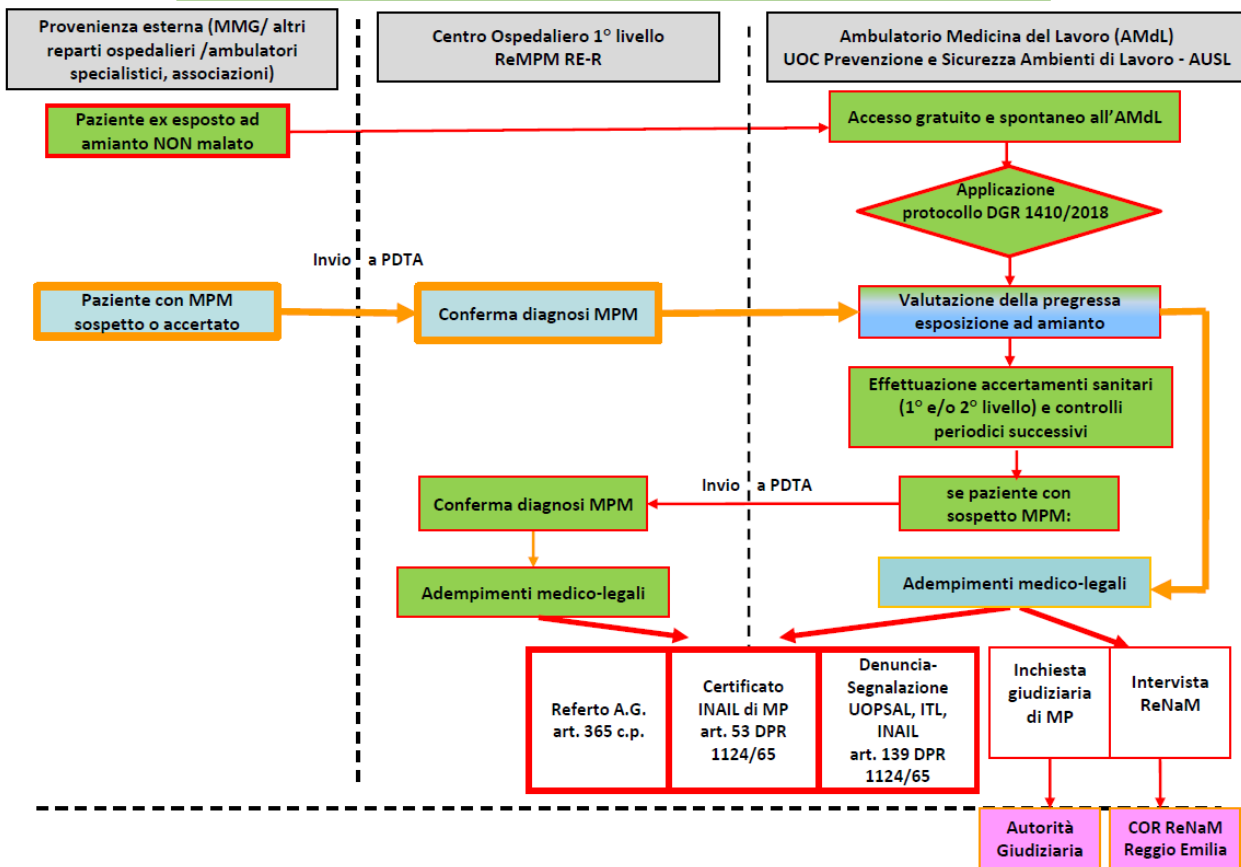
- Fodor A, Broggi S, Incerti E, et al. Moderately Hypofractionated Helical IMRT, FDG-PET/CT guided, for Progressive Malignant Pleural Mesothelioma in Patients with Intact Lungs. *Clin Lung Cancer*. 2018; Jan;20(1):e29-e38.doi: 10.1016/j.clcc.2018.08.019. Epub 2018 Sep 3
- Franceschini D, De Rose F, Cozzi S, et al. Volumetric Modulated Arc Therapy after lung sparing surgery for malignant pleural mesothelioma: a single institution experience. *Clin Lung Cancer* 2020; 21: 86-93
- Ghirardelli P, Franceschini D, D'Aveni A, et al. Salvage radiotherapy for oligo-progressive malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2021; 152: 1-6
- Gomez DR, Hong DS, Allen PK, et al. Patterns of failure, toxicity, and survival after extrapleural pneumonectomy and hemithoracic intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2013; 8: 238-45
- Gomez DR, Rimmer A, Simone CB 2nd, et al. The Use of Radiation Therapy for the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: Expert Opinion from the National Cancer Institute Thoracic Malignancy Steering Committee, International Association for the Study of Lung Cancer, and Mesothelioma Applied Research Foundation. *J Thorac Oncol*. 2019; 1: 1172-83
- GU Serie Generale n. 65 del 19 marzo 2010, Legge 15 marzo 2010, n.38, Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore
- Harrison M, Gardiner C, Taylor B, et al. Understanding the Palliative Care Needs and Experiences of People with Mesothelioma and Their Family Carers: An Integrative Systematic Review. *Palliat Med* 2021; 35: 1039-51
- Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al: Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017 update of the Consensus Statement from International mesothelioma Interest Group. *Arch Path Lab Med* 2018; 142: 89-108
- IARC Monographs: Arsenic, metals, fibres and dusts. Vol. 100 C, Lyon, France 2012
- Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, et al: Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1343-73
- Kostron A, Friess M, Cramer O, et al. Relapse pattern and second-line treatment following multimodality treatment for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 1516-23
- MacLeod N, Chalmers A, O'Rourke N, et al. Radiotherapy useful for treating pain in mesothelioma? A phase II trial. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 944-50
- Magnani C, Bianchi C, Chellini E, et al: III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of The Pleura. *Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues. Med Lav* 2015; 106: 325-32
- Minatel E, Trovo M, Polesel J et al. Radical pleurectomy/decortication followed by high dose of radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Final results with long-term follow up. *Lung Cancer* 2014; 83:78-82
- Minatel E, Trovo M, Bearz A, et al. Radical radiation therapy after lung sparing surgery for malignant pleural mesothelioma: survival, pattern of failure and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 606-13
- NCCN Guidelines for Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). 2023, online at [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- 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
- Nowak AK, Chansky K, Riuze DC, et al: The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2089-99
- O'Rourke N, Garcia GC, Paul J et al. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2000; 84: 18-22
- E Parisi, A Romeo, A Sarnelli et al. High dose irradiation after pleurectomy/decortication or biopsy for pleural mesothelioma treatment. *Cancer Radiother*. 2017; 21: 766-73
- 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

- Pinto C, Zucali PA, Pagano M, et al. Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1438-47
- Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, et al. Malignant Pleural Mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol* 2022, 33: 129-42
- Price A. What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *Oncologist* 2011; 16: 359-365
- ReNAM, VII Rapporto Registro Nazionale Mesoteliomi, 2021
- Rice D, Rusch V, Pass H, et al: Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1304-12
- Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 122: 788-95
- Rimmer A, Zauderer MG, Gomez DR, et al. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 2761-68
- Romanelli A, Storchi C, Mangone L. Il mesotelioma maligno in Emilia-Romagna. Incidenza ed esposizione ad amianto Registro Mesoteliomi dell'Emilia-Romagna, 31/12/2022
- Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleural intensity modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1278-83
- Rusch VW et al: The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2112-19
- Schröder C, Opitz I, Guckenberger M, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) as Salvage Therapy for Oligorecurrent Pleural Mesothelioma After Multi-Modality Therapy. *Front Oncol.* 2019 S5ep 26;9:961. doi: 10.3389/fonc.2019.00961. eCollection 2019
- Sherborne V, Seymour J, Taylor B, et al. What are the psychological effects of mesothelioma on patients and their carers? A scoping review. *Psycho-Oncology* 2020; 29: 1464-73.
- Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 1651-58
- Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 472-80
- Thieke C, Nicolay NH, Sterzing F, et al. Long-term results in malignant pleural mesothelioma treated with neoadjuvant chemotherapy, extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2015 Dec 30;10:267. doi: 10.1186/s13014-015-0575-5
- Tinkler, M et al. Palliative Care for Patients with Mesothelioma. *Br J Hosp Med* 2017; 78: 219-25
- Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extrapleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011; 12:763-72
- Trovo M, Franceschini D, Furlan C, et al. Extra-pleural pneumonectomy in the era of image-guided intensity-modulated radiotherapy. *Radiol Med.* 2019; 124: 854-59
- Vigneswaran WT, Kircheva DY, Rodrigues AE, et al: Influence of Pleurectomy and decortication in health-related quality of life among patients with malignant pleural mesothelioma. *World J Surg.* 2018; 42: 1036-45
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. Chapter 2: Tumours of the pleura and pericardium. IARC, Lyon, 2021



## Allegato 1

## PDTA MPM: relazioni tra gli ambulatori di medicina del lavoro e i centri ospedalieri di 1° livello



**ALLEGATO 2: Diagramma di flusso: Accesso ai Nodi della Rete Locale di Cure Palliative (RLCP)**