

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 (*cfr. 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
MM CERTO	2.870	Istologia presente con quadro morfologico caratteristico, immuno- istochimica caratteristica/suggestiva/assente + conferma diagnostica per immagini/diagnosi clinica di dimissione
MM PROBABILE	174	Istologia presente con quadro morfologico dubbio o citologia conquadro caratteristico + conferma diagnostica per immagini/diagnosi clinica di dimissione
MM POSSIBILE	313	Istologia/citologia assente , dati clinici e radiologici indicativi + diagnosi di dimissione CC di MM; DCO con dizione "mesotelioma"
MM da DEFINIRE	-	"Contenitore provvisorio" per casi che non rientrano in nessun livello precedente
Non Mesotelioma	175	Casi deceduti da almeno due mesi che non hanno i requisiti per poter essere inclusi nei primi tre livelli
Totale	3.532	

Tab. 2 Distribuzione dei casi per sede ed anno di diagnosi													<i>(aggiornata al 31/12/2022)</i>	
<i>Sede</i>	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
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	-
Totale	73	80	83	73	86	96	114	105	120	119	107	115	132	122

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

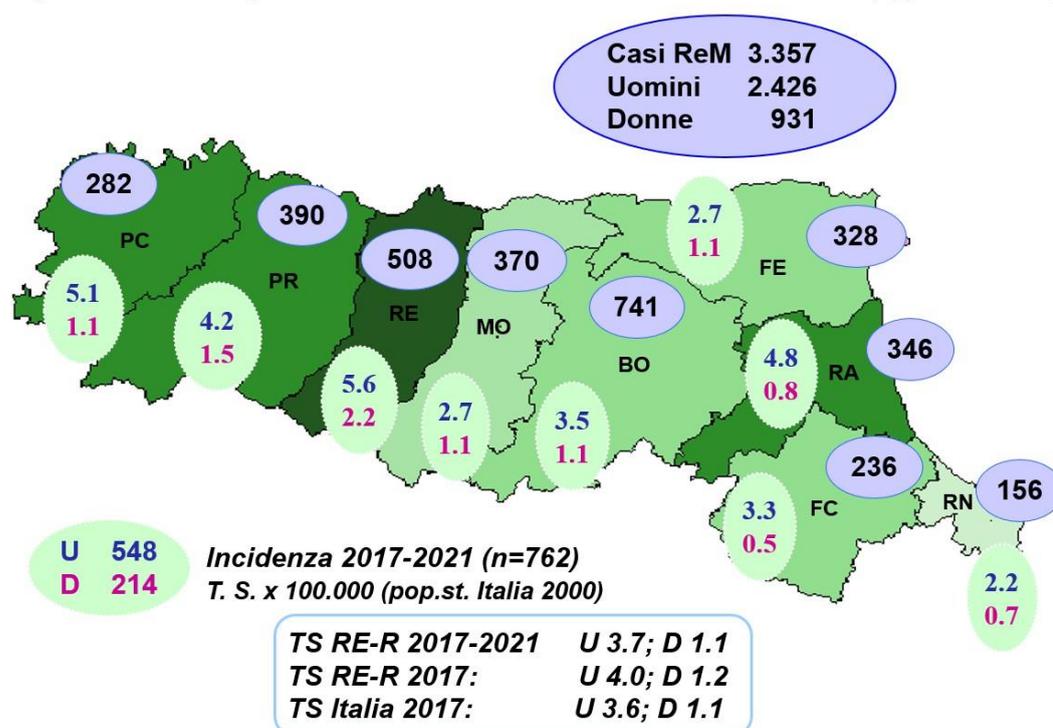
Il trend di incidenza è in aumento, dai 73 casi del 1996 fino ai 160 del 2016, negli anni successivi ha subito un calo sino al 2020 con 144 casi per poi registrare nel 2021, ultimo anno a incidenza completa, 158 casi, dato simile a quello rilevato nel 2016, che potrebbe essere, almeno in parte, correlato 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
Totale	2.261	820	139	106	5	5	21	3.357

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).

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

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

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

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

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

Le 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 (¹⁸FDG-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 biotico.

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 toracoscopio. 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 epitelioidei 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 mesotelioma 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 epitelioide (con diversi pattern architettureali e aspetti citologici e stromali)
 - Variante sarcomatoide (con diversi aspetti citologici e stromali)
 - Variante bifasica
- Mesotelioma localizzato:
 - Variante epitelioide (con diversi pattern architettureali 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 **¹⁸FDG-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
- **N0:** 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
- $^{18}\text{FDG-TC-PET}$ 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 $^{18}\text{FDG-TC-PET}$
- 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 reseccabilità 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 ¹⁸FDG-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 viene 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 ¹⁸FDG-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 ¹⁸FDG-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 taccaggio 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 inseminamento dei tramiti 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 ≤ 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 ReMPPM 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

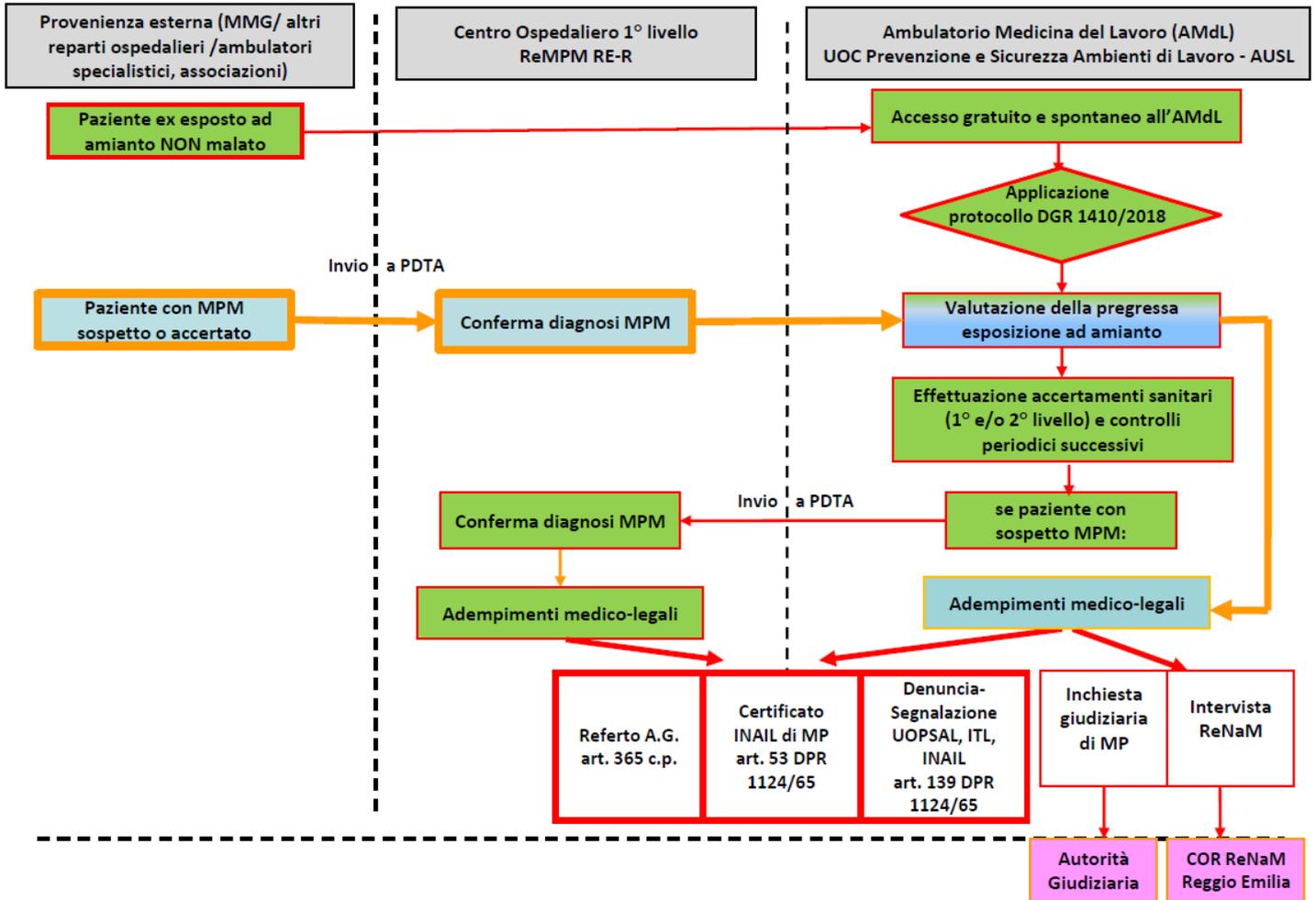
- AIOM, *Linee Guida Mesotelioma Pleurico*, 2021
- AIOM - AIRTUM, *I numeri del cancro in Italia*, 2022
- AIOM-SICP, *Cure palliative precoci e simultanee*, 2015
- Arber A, Spencer L. *I't's All Bad News": The First 3 Months Following a Diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma*. *Psychooncology* 2013; 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 procedure tract 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, Trovò 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
- 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
- Rimner 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)

