

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

**Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)
per il Mesotelioma Maligno della Pleura**

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

Gruppo di lavoro regionale

Alberto Cavazza, Fausto Barbieri, Mara Bernardini, Anselmo Campagna, Rossana De Palma, Paolo Galli, Adriana Giannini, Maurizio Leoni, Marco Lodi, Carmine Pinto, Roberto Piro, Antonio Romanelli, Maria Stroppa, Marcello Tiseo, Rocco Trisolini

INDICE

PREMESSA

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

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 questa delibera vengono definiti i centri afferenti al PDTA per il mesotelioma pleurico maligno e le relative funzioni.

Il presente documento, elaborato da un gruppo di esperti, definisce il PDTA per il mesotelioma pleurico maligno, gli aspetti operativi e i criteri di raccordo tra i soggetti componenti la rete (ReMPPM RER).

1.0 LA RETE PER LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON MESOTELIOMA MALIGNO DELLA PLEURA IN EMILIA ROMAGNA

1.1 Finalità

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

La ReMPPM RE-R si prefigge di:

- assicurare in tutte le Province della Regione l'accesso al percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale
- garantire gli standard sulla base delle linee guida e evidenze scientifiche disponibili
- migliorare i tempi di attesa dell'iter diagnostico-terapeutico, fissando degli standard interaziendali
- garantire una rilevazione dei dati espositivi per l'attivazione dei riconoscimenti come previsti dalla normativa vigente
- migliorare gli aspetti informativi e comunicativi con i pazienti
- ottimizzare e monitorare 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
- sviluppare progetti di ricerca clinica e traslazionale al fine di migliorare le strategie di controllo e gli strumenti di cura e garantire l'accesso di tutti i pazienti della Regione Emilia-Romagna ai protocolli di ricerca disponibili in regione.

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

Riguardo l'etiologia, è ormai universalmente riconosciuto che tutti i tipi di amianto sono in grado di indurre il MM. In particolare, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), ha aggiornato la monografia sull'amianto ed ha stabilito che l'esposizione a crisotilo, amosite, crocidolite,

tremolite, actinolite e antofillite è cancerogena per l'uomo. Esiste una "sufficiente evidenza" di cancerogenicità umana per mesotelioma maligno (MM), cancro del polmone, laringe ed ovaio, mentre è stata osservata una "limitata evidenza" per l'insorgenza di cancro della faringe, stomaco e colon retto. Anche altri materiali di natura fibrosa, sono stati classificati come cancerogeni certi per l'uomo per la loro capacità di indurre MM. 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 allungata, 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, pubblicate per l'Italia, indicano un picco di MPM di circa 800-1.000 decessi all'anno tra il 2010 e il 2020 o tra il 2012 e il 2025. Il MM si configura, pertanto, nonostante la sua relativa rarità, come una questione rilevante di Sanità Pubblica per la sua gravità e per i tempi di latenza molto lunghi, con mediana di $48 \pm 11,3$ anni, tra esposizione alla sostanza e manifestazione clinica della malattia.

La necessità di una sorveglianza epidemiologica nazionale per questa patologia era già stata sancita dal legislatore fino dal 1991. Sono successivamente seguiti provvedimenti normativi che hanno istituito il Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM) e disposto la segnalazione obbligatoria dei MM (cfr. DPCM 308/02; artt. 244, 261, DLgs 81/08).

1.2.2 La sorveglianza epidemiologica del mesotelioma maligno in Italia

Il ReNaM rileva i casi mesotelioma maligno (MM) incidenti su tutto il territorio nazionale ed è articolato in Centri Operativi Regionali (COR). Il VI Rapporto del ReNaM pubblicato nel 2018 riferisce dei casi di mesotelioma rilevati dalla rete dei COR del ReNaM con una diagnosi compresa nel periodo 1993 - 2015. In questo Rapporto sono state riportate informazioni relative a 27.356 casi di mesotelioma maligno (MM) con diagnosi fino al 31/12/2015. Oltre il 90% dei casi di mesotelioma registrati è risultato a carico della pleura; sono stati registrati inoltre 1.769 casi mesoteliomi a sede peritoneale (6,5%), 58 e 79 casi rispettivamente a carico del pericardio e della tunica vaginale del testicolo. L'età media alla diagnosi è stata di 70 anni senza differenze apprezzabili per genere. Il rapporto di genere (casi di genere maschile per ogni caso di genere femminile: M/F) è pari a 2,5. Il tasso standardizzato (casi per 100.000 residenti) per il mesotelioma maligno della pleura (certo, probabile e possibile) nel 2014 è stato di 3,26 negli uomini e di 0,87 nelle donne. Per la sede peritoneale il tasso passa a 0,17 e 0,10 rispettivamente negli uomini e nelle donne. Le modalità di esposizione sono state approfondite per 21.387 casi (78,2%) e, fra questi, il 70,0% ha presentato un'esposizione professionale (certa, probabile, possibile), il 4,9% familiare, il 4,4% ambientale, l'1,5% per un'attività di svago o hobby. Per il 20% dei casi l'esposizione è risultata improbabile o ignota. Globalmente 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 hobbies, è stata dell'80,1%.

L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e l'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM) hanno prodotto stime di incidenza del MM in Italia per il 2019 sulla scorta del pool dei dati di incidenza AIRTUM. Si tratta di 1.800 casi stimati per l'anno 2019, di cui 1.300 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 ed anamnestiche espositive necessarie per la definizione diagnostica e la classificazione dell'esposizione. Le informazioni espositive, professionali ed extra lavorative, sono raccolte direttamente dal paziente o dai suoi familiari più prossimi, a cura dei referenti della Rete Regionale di Rilevazione. Detta rete comprende tutti gli Istituti ed i Servizi di Anatomia Patologica, operanti sul territorio regionale, i reparti ospedalieri ove elettivamente confluiscono i pazienti affetti da MM, nonché i Dipartimenti di Sanità Pubblica delle 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 SDO) e scambi informativi con i Registri Tumori di popolazione regionale e la rete nazionale dei COR.

Al 31 dicembre 2018, risultano archiviati 3.417 casi, tra cui 172 sospetti, risultati alle successive indagini non mesoteliomi (165 con data diagnosi successiva al 1995) e 3.245 mesoteliomi maligni. Tra questi, 108 risultano incidenti in epoca anteriore al 01/01/1996, data di inizio della rilevazione dell'incidenza su base regionale, e 385 diagnosticati in persone non residenti nella nostra Regione, la cui documentazione è stata per intero trasmessa al COR di residenza.

L'analisi dei dati, pertanto, è stata condotta sui 2.752 casi di mesotelioma maligno incidenti in cittadini effettivamente residenti in Emilia-Romagna alla data della diagnosi.

Per quanto attiene alla definizione diagnostica, 2.348 soggetti sono stati classificati come casi certi (85,3%); 150 casi probabili e 254 possibili (Tabella 1).

Tab. 1 Distribuzione dei casi per Definizione Diagnostica, casi 1996-2018 (aggiornata al 31/12/2018)

	Casi	DEFINIZIONE
MM CERTO	2.348	Istologia presente con quadro morfologico caratteristico, immunohistochimica caratteristica/suggestiva/assente + conferma diagnostica per immagini/diagnosi clinica di dimissione
MM PROBABILE	150	Istologia presente con quadro morfologico dubbio o citologia con quadro caratteristico + conferma diagnostica per immagini/diagnosi clinica di dimissione
MM POSSIBILE	254	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 nessuno dei livelli precedenti
Non Mesotelioma	165	Casi deceduti da almeno due mesi che non hanno i requisiti per poter essere inclusi nei primi tre livelli
Totale	2.917	

La distribuzione per anno e sede è riportata nella Tabella 2.

Tab. 2 Distribuzione dei casi per sede ed anno di diagnosi (aggiornata al 31/12/2018)

Sede	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Pleura	63	70	77	67	76	88	98	97	110	107	100	101
Peritoneo	8	7	4	6	9	6	15	6	8	10	7	14
Pericardio	-	3	1	-	-	-	-	1	2	-	-	-
Testicolo	2	-	1	-	1	2	1	1	-	2	-	-
Totale	73	80	83	73	86	96	114	105	120	119	107	115

Sede	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Tot. '96-'18
Pleura	122	111	117	144	142	147	122	140	149	146	124	2.518
Peritoneo	9	11	12	10	10	5	10	11	10	11	9	208
Pericardio	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	9
Testicolo	1	-	-	1	2	1	1	-	-	1	-	17
Totale	132	122	130	155	155	153	133	151	159	158	133	2.752

Il numero dei nuovi casi registrati dal 1996 è in aumento, con 73 casi nel 1996, 159 casi nel 2016, 158 nel 2017 e 133 nel 2018. La sede colpita prevalentemente è quella pleurica (>90%), ma non sono pochi i casi a carico del peritoneo (7-8%), né eccezionali quelli a sede pericardica e testicolare (<1%).

La distribuzione per Provincia di residenza è riportata nella Tabella 3.

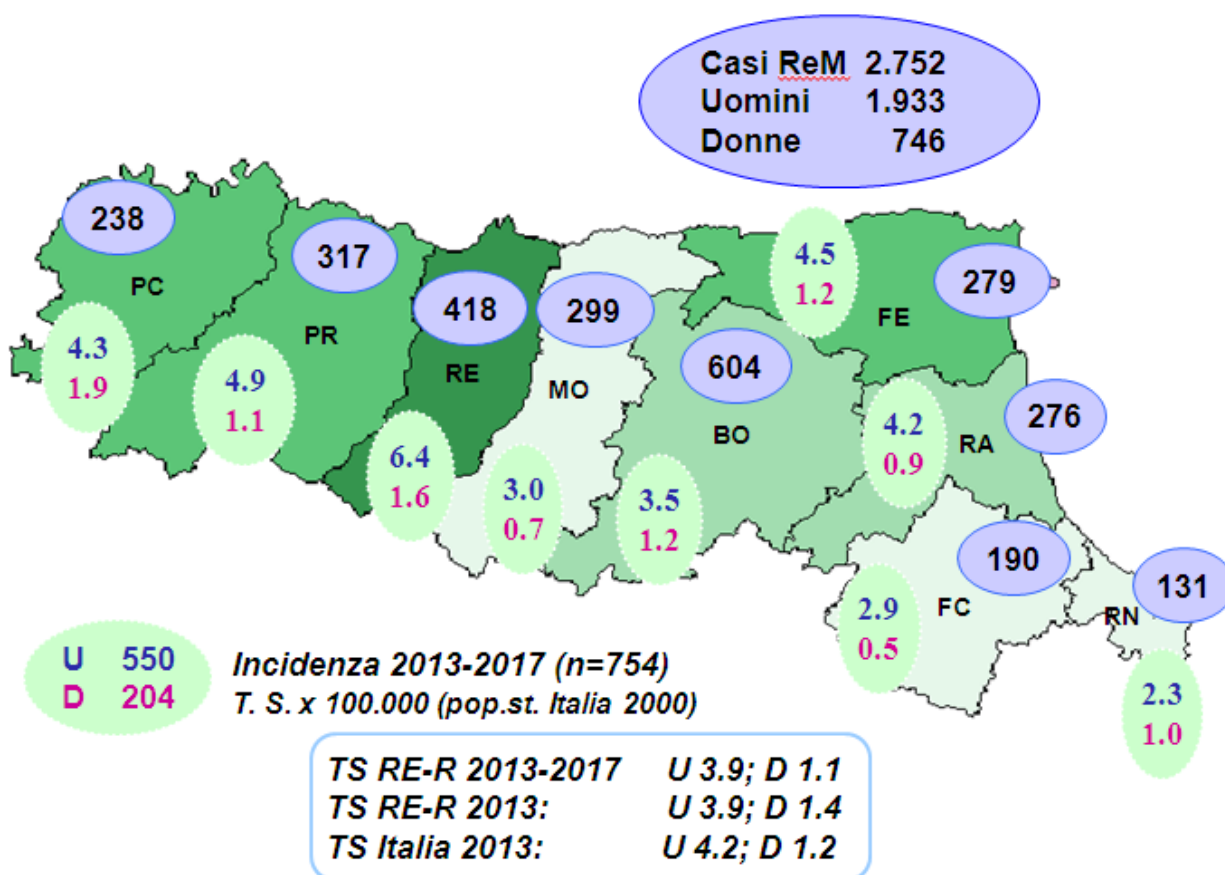
Tab. 3 Distribuzione dei casi per Provincia di residenza ed anno di diagnosi (aggiornata al 31/12/2018)										
	PC	PR	RE	MO	BO	FE	RA	FC	RN	R E-R
1996	5	12	13	8	18	7	7	1	2	73
1997	9	9	10	3	24	7	5	7	6	80
1998	8	8	13	11	20	7	7	6	3	83
1999	7	6	10	6	14	9	7	8	6	73
2000	7	10	10	8	17	13	8	11	2	86
2001	9	13	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	18	11	4	153
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	21	33	12	11	13	14	159
2017	17	14	27	20	35	13	15	11	6	158
2018	10	14	35	15	21	9	13	6	10	133
Totale	238	317	418	299	604	279	276	190	131	2.752

Il rapporto di genere U/D, per la totalità dei casi, è 2,6:1; questo dato si ripete sostanzialmente per la sede pleurica (2,7:1) e tende alla parità per quella peritoneale (1,3:1). Il 77,0% dei casi è stato diagnosticato dopo i 64 anni, l'1,6% prima dei 45 anni e il restante 21,4% nella fascia d'età 45-64 anni (Tabella 4).

Tab. 4 Distribuzione dei casi per sede ed età alla diagnosi (aggiornata al 31/12/2018)								
Età	Pleura		Peritoneo		Pericardio		Testicolo	Totale
	Uomini	Donne	Uomini	Donne	Uomini	Donne	Uomini	
<45	17	9	9	5	-	-	4	44
45-54	83	35	9	9	-	1	3	140
55-64	320	85	21	19	-	2	2	449
65-74	636	215	39	28	4	1	3	926
75+	789	329	40	29	1	-	5	1.193
Totale	1.845	673	118	90	5	4	17	2.752

Il tasso di incidenza regionale per 100.000 (TIS), calcolato per il periodo 2013-2017 e standardizzato con il metodo diretto con la popolazione italiana 2000, è pari a 3,9 negli uomini e 1,1 nelle donne (Fig. 1). Il tasso più alto negli uomini è stato registrato a Reggio Emilia (6,4) e nelle donne a Piacenza (1,9). Sono risultati superiori alla media regionale anche i TIS, per uomini e donne, a Piacenza, Reggio Emilia e Ferrara; per le sole donne a Bologna e per i soli uomini a Ravenna e Parma. La provincia di Rimini registra il tasso più basso per gli uomini (2,3), e quella di Forlì-Cesena il tasso più basso per le donne (0,5).

Fig. 1 Distribuzione per residenza: casi incidenti tutte le sedi 1996-2018 (agg. 31/12/2018)



Per valutare l'esposizione ad amianto, sono stati finora indagati 2.511 casi: 221 sono risultati non classificabili per rifiuto od impossibilità a contattare paziente o familiari, mentre, per i rimanenti 2.290 sono state raccolte informazioni standardizzate, in 939 casi direttamente dal soggetto interessato (41,0%). Questo dato è particolarmente rilevante e suscettibile di miglioramento, in quanto la rete di rilevazione, fondata sulla diffusa e capillare presenza dei Servizi Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro (SPSAL), è stata concepita proprio per raccogliere informazioni anamnestiche dalla viva voce del paziente al fine di ricostruire la storia lavorativa con elevata accuratezza. Attualmente la tempestività nella rilevazione di queste informazioni è piuttosto diversificata nelle varie province.

In 1.594 casi, l'esposizione è stata classificata come professionale (1.105 certa, 278 probabile e 211 possibile), in 219 casi come non professionale (135 familiare, 55 ambientale e 29 legata ad attività extra lavorative) e in 477 casi l'esposizione è risultata improbabile-ignota.

I 219 soggetti con esposizione non professionale sono rappresentati da 160 donne e 59 uomini.

Per le donne, l'esposizione è stata di natura familiare in 121 casi, in quanto congiunte di persone professionalmente esposte, ambientale in 28 casi, per avere abitato in vicinanza di aziende con utilizzo di quantità rilevanti di amianto ed in 11 casi per esposizioni extra lavorative. Negli uomini, 14 soggetti hanno subito un'esposizione familiare, 27 ambientale e 18 per attività comportanti la manipolazione di materiali contenenti amianto in attività extra lavorative.

Un'esposizione ad amianto è, dunque, presente in 1.813 casi su 2.290 (79,2%); negli uomini la quota sale a 86,6%, mentre nelle donne è stata rilevata nel 58,4% (Fig. 3). Quello delle costruzioni edili è risultato il settore maggiormente coinvolto (235 casi), seguito da costruzione/riparazione di materiale rotabile ferroviario (171 casi) e da industria metalmeccanica (140 casi). Rilevanti sono anche gli zuccherifici/altre industrie alimentari (132 casi), la produzione di manufatti in cemento/amianto (115 casi), e la produzione di prodotti chimici/materie plastiche (84 casi). I rimanenti 717 soggetti sono risultati addetti in numerosi altri settori di attività economica, dato che l'amianto è stata una sostanza con diffusione pressoché ubiquitaria per le sue caratteristiche coibenti e antincendio.

1.3 Strutturazione del ReMPM RE-R

La ReMPM RE-R prevede due livelli di attività per la fase diagnostica e la fase terapeutica, l'integrazione con il Registro Mesoteliomi regionale, la bio-banca, la rete delle cure palliative ed i progetti di ricerca. I professionisti coinvolti sono riportati nella Tabella 5.

Tabella 5. Aree e settori professionali interessati al ReMPM RE-R

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
Cure palliative	Cure palliative ospedaliere e territoriali MMG
Riabilitazione e supporto psicologico	Terapia fisica e Riabilitativa Psico-Oncologia

Le diverse figure professionali andranno a definire in ambito multidisciplinare i diversi livelli e interrelazioni della ReMPM RE-R (Tabella 6). Altre figure professionali specialistiche potranno essere coinvolte in relazione a specifiche esigenze cliniche.

Tabella 6. Livelli organizzativi e interazioni della ReMPM RE-R

Livello/Interazione	Funzioni	Ambito/Sede
Ambulatori di Medicina del Lavoro (ex-esposti ad amianto) (vedi allegato 1)	<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) 	In tutte le Province
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 (Chemioterapia, Chirurgia per Pleurectomia-Decorticazione P/D*, Radioterapia palliativa) 	In tutte le Province *Chirurgia per P/D: Parma, Reggio Emilia, Modena, Bologna, Ferrara, Forlì
Centri di II livello	<ul style="list-style-type: none"> • Terapie sperimentali non disponibili nei centri di I livello • Trattamenti complessi nell'ambito di una strategia trimodale 	Area Vasta (AVEN, AVEC, Are Vasta Romagna), Regionale
Rete delle cure palliative	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia dei sintomi 	In tutte le Province
Rete di ricerca	<ul style="list-style-type: none"> • Biobanca • Registro Regionale • Studi traslazionali • Studi clinici 	Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Aziende Ospedaliere - Universitarie (AOU) Aziende USL (AUSL)

1.3.1 Coordinamento regionale e Comitato tecnico-scientifico per la ricerca

Il governo clinico assistenziale della rete ReMPM RE-R è affidato a un Coordinamento regionale composto da rappresentanti dei Servizi regionali competenti, dei Centri di II livello e di I livello, dal responsabile del registro mesoteliomi, da professionisti delle diverse discipline coinvolte nel percorso (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:

- il governo clinico assistenziale della rete con particolare attenzione all'omogeneità dei comportamenti professionali nelle singole realtà provinciali;
- le relazioni con il livello nazionale per gli ambiti di competenza;
- la promozione del raccordo tra le interfacce organizzative peculiari del PDTA;
- la definizione e valutazione dei percorsi dei pazienti nei diversi setting di intervento, l'uniformità di intervento e la condivisione delle strategie diagnostico-terapeutico-assistenziali;
- la collaborazione con il Coordinamento di rete oncologica e oncoematologica e con i sottogruppi di lavoro;
- il monitoraggio del percorso regionale definito nel presente documento;
- la valutazione degli indicatori di attività definiti.

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 ad una presenza di esperti nelle discipline specifiche, la partecipazione delle Aziende Ospedaliere-Universitarie e degli IRCCS oncologici della regione.

1.3.2 Accesso alla rete

L'accesso alla rete avviene su richiesta dei medici di medicina generale, degli ambulatori di medicina del lavoro, delle strutture/servizi ospedalieri e extra-ospedalieri e dei patronati delle aree interessate. Il Paziente che presenta sintomi o quadri clinici suggestivi per MMP viene indirizzato e preso in carico dai centri di I livello individuati su base provinciale di almeno uno per provincia. Il punto di accesso alla rete e di coordinamento viene identificato nelle 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 ed il punto cruciale del percorso. Il gruppo multidisciplinare strutturalmente richiede la presenza dell'oncologo medico, del radioterapista, del chirurgo toracico, dello pneumologo, del radiologo, dell'anatomo-patologo e del palliativista. Altre figure professionali quali quella del medico nucleare,

del chirurgo addominale e di altri specialisti d'organo, verranno coinvolte sulla base delle richieste cliniche e organizzative. I gruppi multidisciplinari sono attivi nei centri di I e II livello.

1.3.4 Centri di I livello – Diagnosi, stadiazione e terapie non complesse

Nel centro di I livello, presente in tutte le nove Province, avverrà la prima valutazione da parte del gruppo multidisciplinare. Nella fase di diagnosi si procederà con: la raccolta dei dati anamnestici clinici e di esposizione professionale/ambientale, la programmazione degli esami richiesti dal processo diagnostico e di stadiazione, la segnalazione al registro regionale mesoteliomi, l'attivazione dell'iter di denuncia/riconoscimento di malattia professionale se previsto, e la definizione del programma terapeutico e la gestione delle terapie non complesse: talcaggio, chemioterapia, chirurgia per pleurectomia/decorticazione (solo in alcune sedi, quali Parma, Reggio Emilia, Modena, Bologna, Ferrara e Forlì), radioterapia con intento palliativo. In questi centri è prevista l'assistenza psico-oncologica per il paziente ed i familiari e l'attivazione della rete delle cure palliative (ospedaliere/territoriali). Nei centri di I livello viene implementata l'adesione agli studi clinici e traslazionali e la raccolta dei campioni per la bio-banca. Per tutti gli aspetti organizzativi e di informazione/comunicazione è prevista la presenza di un infermiere case manager di percorso. 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 nelle seguenti sedi ospedaliere per le tre aree vaste regionali:

Area Vasta Emilia Nord (AVEN)

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

Area Vasta Emilia Centro (AVEC)

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

Area Vasta Romagna

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

1.3.4 Centri di II livello. Terapie complesse e ad alta tecnologia

Nei centri di II livello, definiti per area vasta, avverrà la valutazione da parte del gruppo multidisciplinare per terapie complesse e ad alta tecnologia (terapie mediche sperimentali non disponibili nei centri di I livello, trattamento multimodale). I centri di I livello indirizzeranno i pazienti ai rispettivi centri riferimento per Area Vasta (ed in alcuni ambiti di terapia anche in un unico centro regionale o extra-regionale). Nei centri di II livello viene implementata l'adesione agli studi clinici e traslazionali e la raccolta dei campioni per la bio-banca. Il coordinamento dei centri di II livello viene attribuita all'oncologo medico.

I centri di II livello, uno per area vasta, sono individuati nelle seguenti sedi ospedaliere:

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

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

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

1.3.5 Cure palliative

Viene prevista nell'ambito dei centri di I e II livello l'attivazione precoce delle cure palliative, territoriali e/o ospedaliere, sia per supporto in fase di cura e di riabilitazione, che per l'assistenza dei pazienti nelle fasi avanzate di malattia. In questo processo, è richiesto il coordinamento con i MMG, i distretti territoriali e gli hospice.

1.3.6 Ricerca

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

1.3.7 Assistenza psico-sociale e riabilitazione

L'attività di psico-oncologi è richiesta nei centri di I e di II livello con assistenza rivolta sia al paziente stesso che ai suoi familiari. Viene prevista un'assistenza sociale per tutte le problematiche amministrative, compresa quelle relative alla natura professionale della malattia e all'accesso al fondo vittime dell'amianto. Viene prevista e valutata un'attività di riabilitazione presso l'UO di Terapia fisica e riabilitativa di riferimento. In relazione al quadro clinico e programma terapeutico.

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 della Rete e dei professionisti delle diverse specialità coinvolte la stesura di raccomandazioni operative per tutti i settori diagnostici e terapeutici, con aggiornamento periodico.

1.3.9 Formazione

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

1.3.10 Informatizzazione

Un elemento fondamentale per un adeguato funzionamento della ReMPM RE-R è rappresentato dalla disponibilità di un sistema informatico unico regionale con scheda specifica per ogni fase del processo che permetterà la registrazione in linea di tutti i casi e la possibilità di valutazioni congiunte quando richieste. L'informatizzazione deve consentire a tutti i centri della rete di accedere alle principali informazioni caratterizzanti la storia del paziente e dati clinici e, attraverso, un sistema "dedicato" di prenotazione degli esami e prestazioni sanitarie richieste assicurare la regia di tutti i momenti del percorso. La definizione di un "pacchetto di indagini" per la diagnosi, la stadiazione, i controlli in corso di terapia ed il "follow-up", può rendere più appropriata, tempestiva ed economica la loro esecuzione. Va assicurata la disponibilità di un diario clinico informatizzato, da implementare ad ogni accesso, che contribuisca ad alimentare il registro tumori clinico che si aggiorna negli episodi di cura.

2.0 IL 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 tra medici e operatori sanitari 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, tenendo conto delle risorse umane e delle tecniche disponibili all'atto della stesura del documento.

Il percorso si prefigge inoltre, come obiettivi specifici, di:

- migliorare i tempi di attesa dell'iter diagnostico terapeutico, fissando degli 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 Delibera regionale 1410/2018

La multidisciplinarietà e la continuità assistenziale tra ospedale e territorio si sta affermando sempre di più anche in Oncologia come una necessità ed un fattore cruciale nel caratterizzare il livello qualitativo della prestazione. I recenti avanzamenti tecnico scientifici comportano la necessità di una strategia ottimale di trattamento in cui le diverse figure specialistiche intervengano secondo una sequenza predefinita per raggiungere il migliore risultato.

La Giunta Regionale della Regione Emilia-Romagna con Delibera N.1410 del 03/09/2018 approva “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 costituzione della Rete della Regione Emilia-Romagna per la presa in carico dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno”. Nell’ambito di questa delibera vengono definiti i centri afferenti al PDTA e le relative funzioni.

2.3 Gruppi multidisciplinari, percorso e data base

Il gruppo multidisciplinare per il MMP è formato da specialisti delle differenti discipline, come già riportato, che valutano collegialmente il caso alla diagnosi, definendo un programma terapeutico che viene illustrato al paziente. Al momento della diagnosi di mesotelioma nel centro di I livello i dati del paziente vengono registrati su uno specifico data base regionale a cui accedono tutte le strutture coinvolte nel percorso. Gli specialisti individuati per la fase diagnostica che prendono in carico il paziente al primo accesso registrano i dati sul data-base e dopo l'accertamento della diagnosi 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 di area vasta e/o regionali, o anche se richiesti extra-regionali. Nel data base vengono raccolte tutte le informazioni relative alla diagnosi, alla terapia e al follow-up. Queste

informazioni vengono aggiornate dai medici della struttura che hanno in carico il paziente per la specifica fase diagnostica e terapeutica. 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 che li giustifichino, 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 della rispettiva Provincia che lo prenderà in carico. Le Unità Operative (UO) di Pneumologia identificate per singola provincia, rappresentano il punto di accesso.

3.2 Anamnesi ed esame clinico

Il Paziente è preso in carico dagli specialisti pneumologi del centro individuati 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, perciò la diagnosi di mesotelioma non può basarsi sulla sola Rx del torace.

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 e' 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 10 giorni lavorativi dal primo accesso del Paziente.

3.4.3 Tomografia ad emissione di positroni (¹⁸FDG-TC-PET)

La ¹⁸FDG-TC-PET è esame in grado di fornire importanti elementi utili alla stadiazione (parametro N e M) e di indirizzare e aiutare i campionamenti cito-istologici e, per questa ragione, la sua esecuzione (quando indicata) precede i campionamenti invasivi.

3.5 Diagnostica invasiva

Possono essere presenti differenti situazioni cliniche, ed in particolare presenza di versamento pleurico o di ispessimenti pleurici in assenza di versamento, che possono richiedere un differente approccio diagnostico.

3.5.1 Toracentesi

La toracentesi è la manovra attraverso la quale viene prelevato il liquido dalla cavità pleurica. Il paziente che si presenta con versamento pleurico viene sottoposto a toracentesi a scopo sia

palliativo sui sintomi che diagnostico con esame citologico sul liquido pleurico. La citologia sul liquido pleurico può essere suggestiva ma in presenza di un quadro microscopico di proliferazione mesoteliale è difficilmente conclusiva sulla sua natura reattiva o neoplastica e richiede una correlazione con il quadro istologico fornito da un campione tessutale bioptico.

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

3.5.2 Toracosopia

La toracosopia consente una buona visualizzazione dell'anatomia endotoracica con possibilità di ottenere una diagnosi istologica, un giudizio di estensione tumorale locoregionale e di praticare, ove necessario, una efficace pleurodesi chimica.

La toracosopia è la procedura preferenziale per la diagnosi istologica. 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 sia nei casi in cui sia presente versamento pleurico che nei casi senza versamento. Nel caso, invece, di cavi pleurici complessi in cui non sia possibile effettuare la toracosopia medica (es. impossibilità di indurre adeguato pneumotorace) viene preferita la toracosopia videoassistita in sala operatoria (VATS) che consente di praticare altre pleurotomie.

La VATS è una procedura che viene effettuata da un chirurgo toracico, pertanto il paziente viene preso in carico dalla SC Chirurgia Toracica di riferimento. 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.**

La toracosopia viene effettuata entro 10 giorni lavorativi dall'accesso nelle strutture individuate per la fase diagnostica.

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

I pazienti che presentano ispessimento pleurico in assenza di versamento vengono sottoposti a biopsie toraciche trans-parietali sotto guida TC o sotto guida ecografica. Dati recenti riportano una sensibilità diagnostica superiore all'80% nei pazienti sottoposti a biopsia TC guidata con ago tranciante. La biopsia eco-guidata offre il vantaggio (rispetto alla procedura TAC guidata) di potere visualizzare il campionamento in "real time".

La biopsia trans-parietale viene effettuata da un radiologo interventista o da uno pneumologo entro 7 giorni lavorativi dall'accesso 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 7 giorni lavorativi dall'accesso nelle strutture individuate per la fase diagnostica.

4.0 DIAGNOSI PATOLOGICA

4.1 Protocollo per l'esame dei campioni biologici da pazienti con MMP

Le linee guida e raccomandazioni delle Società Scientifiche e le Consensus Conference suggeriscono di non formulare una diagnosi di MMP basandosi esclusivamente sul materiale citologico (toracentesi o FNAB percutanea). **Un sospetto citologico di MMP deve sempre essere seguito dalla conferma su campione tessutale**, rappresentativo del tumore, quantitativamente sufficiente per consentire l'adozione di tecniche ancillari (immunocito-istochimica), nonché in coerenza con il contesto clinico/radiologico e/o chirurgico.

Le riprese di malattia e le metastasi possono invece essere documentate anche mediante soltanto citologia agoaspirativa.

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 (inclusi dati su: anamnesi lavorativa passata e, eventualmente, attuale; esposizione all'amianto; esposizione a terapia radiante; pregresse patologie; pregresse terapie; data di esordio del versamento; quadro radiologico con particolare riferimento a presenza di placche o ispessimenti pleurici)

B. Il materiale perviene fissato (con indicazione del fissativo usato) oppure non fissato (ad uso banca biologica del MMP e in questo caso consegnato al laboratorio immediatamente dopo il prelievo) e viene preparato per l'esame microscopico che viene eseguito su:

- citocentrifugato o strato sottile/citocentrifugato, (colorazione di Papanicolau)
- citoincluso (colorazione in ematossilina-eosina) (allestito se dopo citocentrifugazione il sedimento è abbondante)

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 (generalmente in formalina) oppure non fissato (in questo caso consegnato al laboratorio immediatamente dopo il prelievo), viene misurato e descritto, e poi preparato per l'esame microscopico che viene eseguito, se possibile, sull'intero campione con aggiunta di tecniche ancillari immunohistochimiche (vedi nota A)

C. L'esame microscopico valuta

la neoplasia:

- tipo istologico (Nota B)
- grado istologico
- estensione dell'invasione

l'eventuale co-presenza di

- corpi dell'amianto
- placche pleuriche
- lesioni polmonari

e

- i risultati delle colorazioni immunohistochimiche (Nota A)
- la correlazione con altri campioni biologici e con i dati clinico-strumentali (se disponibili)

4.1.3 Materiale istologico chirurgico

A. Il pezzo operatorio (pleurectomia/decorticazione; pneumonectomia extra-pleurica) 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; quadro macroscopico operatorio; sede anatomica del campione tessutale

B. Il pezzo operatorio perviene fissato (generalmente in formalina) oppure non fissato (in questo caso consegnato al laboratorio immediatamente dopo il prelievo), viene misurato e descritto nel suo aspetto esterno (estensione della resezione), per quanto riguarda la neoplasia [sede, dimensioni, aspetto localizzato/diffuso e in quest'ultimo caso spessore massimo della pleura, aspetti macroscopici (colore, consistenza), estensione dell'invasione] e per quanto riguarda le altre strutture se presenti (polmone, linfonodi eccetera). Il pezzo viene poi prelevato campionando la neoplasia nei punti di massima infiltrazione e in rapporto con le altre strutture se presenti, i margini [in caso di resezioni a scopo chirurgico curativo: bronco, vasi polmonari, pleura parietale (parete toracica, pleura mediastinica), diaframma, parete toracica extra-pleurica (inclusa la sede dell'incisione toracoscopica), eventuali aree con punti di repere chirurgico], il

restante parenchima polmonare e i linfonodi regionali se presenti; il materiale prelevato viene quindi preparato per l'esame microscopico con aggiunta di tecniche ancillari immunoistochimiche (Nota A)

C. L'esame microscopico valuta

la neoplasia:

- tipo istologico (Nota B)
- grado istologico
- sede (pleura viscerale/parietale, pericardio)
- dimensione (dalla descrizione macroscopica, diffuso/localizzato)
- estensione dell'invasione

i restanti tessuti (se presenti):

- restante pleura: eventuale presenza di placche pleuriche, eccetera
- polmone: eventuale presenza di lesioni e/o di corpi dell'asbesto
- linfonodi regionali: sede(i) (inclusi nel pezzo operatorio e/o inviati separatamente), numero (numero totale e numero 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 toracoscopia), eventuali aree con punti di repere chirurgico

metastasi a distanza (specificando la sede)

i risultati delle colorazioni immunoistochimiche (Nota A)

la correlazione con altri campioni biologici e con i dati clinico-strumentali (se disponibili)

Nota A: *Colorazioni immunoistochimiche*

Colorazioni immunoistochimiche dovrebbero sempre essere 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 e WT1) e due anticorpi positivi nel carcinoma (i principali sono

CEA, BER-EP4 e MOC-1), ampliando il numero di anticorpi nei casi difficili e quando i primi risultati immunohistochimici sono ambigui.

Gli scenari più frequenti sono i seguenti:

- Mesotelioma epitelioide vs iperplasia mesoteliale reattiva: BAP-1 (sempre positivo nel mesotelio reattivo, negativo nell'80% dei mesoteliomi epitelioidi).
- Mesotelioma epitelioide vs adenocarcinoma del polmone: calretinina e uno a scelta tra cheratina 5, D2-40 e WT1; due a scelta tra 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.
- 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: *Tipo istologico*

- Epiteliale (epitelioide)
- Fibroso/Sarcomatoso (sarcomatoide)
- Misto (bifasico)

4.2 Bio-banca

La bio-banca 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. La finalità di tale raccolta è in parte scientifica (definizione di meccanismi molecolari di cancerogenesi, identificazione di marcatori diagnostici o di targets terapeutici), ma anche clinico-diagnostica (identificazione di marcatori di risposta a specifiche terapie che venissero ad essere disponibili in futuro o identificazione di marcatori di rischio di malattia in consanguinei).

Ogni qualvolta sia possibile, in fase diagnostica il medico della UO di Pneumologia o delle UO di Chirurgia Toracica al momento della prima toracosopia invia un campione di tessuto tumorale, di sangue intero, di plasma, di siero e di liquido pleurico alla Banca Biologica del mesotelioma maligno collocata presso la UO di Anatomia Patologica dell'AUSL-IRCCS di Reggio Emilia. Un campione tessutale è nuovamente inviato in Banca Biologica nel caso in cui il Paziente venga sottoposto ad intervento chirurgico sia con intento palliativo che con intento curativo.

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 dall'UOC di Pneumologia del centro di I livello che ne coordina il successivo percorso fino al gruppo multidisciplinare. La stadiazione è 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 talcaggio 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 ad elevato metabolismo. La TC-PET è in grado di evidenziare la presenza di metastasi a distanza non sospettate con altre metodiche. Tale metodica può fornire sia informazioni anatomiche che 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 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 è 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:** la toracosopia già 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 (stazioni mediastiniche, ilari, interlobari) 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. Viene 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:** ingresso chirurgico nel mediastino attraverso un'incisione al II spazio intercostale a sx permettendo accesso ai LN 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:** tecnica diagnostica che consiste nell'inserire un endoscopio nella cavità peritoneale per esaminare la cavità stessa. E' indicata nei pazienti candidabili a chirurgia con intento curativo quando si sospetti una estensione addominale della malattia.

La laparoscopia viene effettuate 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 La stadiazione

La Classificazione TNM modificata nell'VIII edizione, che ha compendiato e aggiornato le precedenti diverse classificazioni, derivata da un ampio Progetto dell'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), rappresenta attualmente la classificazione di riferimento.

T (Estensione tumore primario)

T1: Tumore che interessa solamente la pleura parietale o viscerale omolaterale

T2: Tumore che interessa la pleura omolaterale (parietale o viscerale) con invasione che interessa almeno una dei seguenti

- muscolo diaframmatico
- parenchima polmonare

T3: Tumore che interessa la pleura omolaterale (parietale o viscerale) con invasione che interessa almeno una dei seguenti

- fascia endotoracica
- grasso mediastinico
- parete toracica, associato con o senza distruzione costale (solitario, resecabile)
- pericardio (invasione non trasmurale)

T4: Tumore che interessa la pleura omolaterale (parietale o viscerale) con invasione che interessa almeno una dei seguenti

- parete toracica associato con o senza distruzione costale (diffuso o multifocale, non resecabile)
- peritoneo (via diretta per estensione transdiaframmatica)
- pleura controlaterale
- organi del mediastino (esofago, trachea, cuore, grandi vasi)
- vertebre, neuroforamen, corda spinale o plesso brachiale)
- pericardio (invasione trasmurale con o senza versamento pericardico)

N (linfonodi regionali)

- **NX:** Linfonodi locoregionali non valutabili
- **N0:** Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
- **N1:** Metastasi ai linfonodi intratoracici omolaterali (inclusi i broncopulmonari, ilari, sottocarenali, paratracheali, aorto-polmonari, para-esofagei, peri-diaframmatici, pericardici, intecostali, mammari interni omolaterali)
- **N2:** Metastasi ai linfonodi intratoracici controlaterali, ai linfonodi sovraclaveari omolaterali e controlaterali, sottocarenali o mediastinici omolaterali o linfonodi mammari interni omolaterali

M (metastasi a distanza)

- **M0:** Assenza di metastasi a distanza
- **M1:** Presenza di metastasi a distanza

Qui 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 viene impostato dal gruppo multidisciplinare il programma terapeutico.

6.1 Radioterapia del tramite

Alla luce delle recenti evidenze anche di studi randomizzati non è indicata la radioterapia del tramite delle procedure endoscopiche.

6.2 Trattamento con finalità palliativa

Tale trattamento è destinato al seguente gruppo di pazienti:

- MMP sarcomatoso e bifasico con prevalente componente sarcomatosa (>20%) – stadi I-IV
- MMP epiteliale e bifasico con prevalente componente epiteliale - stadio IV
- MMP epiteliale e bifasico con prevalente componente epiteliale - stadio III – N2
- MMP epiteliale e bifasico con prevalente componente epiteliale - stadio I-II-III con PS 2

Il paziente con una delle condizioni sopra riportate viene valutato dal gruppo multidisciplinare che definisce il tipo di trattamento palliativo più idoneo che può comprendere chemioterapia e/o chirurgia e/o radioterapia. La combinazione e la sequenza di tali trattamenti è variabile a seconda della problematica clinica prevalente.

Nei pazienti con malattia avanzata e le cui condizioni cliniche sono compromesse l'unica possibilità terapeutica è palliativa e finalizzata a controllare il dolore ed 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.

6.2.1 Chemioterapia

In questo setting di pazienti è auspicabile l'inserimento in studi clinici sperimentali attivi nelle diverse sedi regionali. L'elenco degli studi clinici attivi presso i centri della rete regionale deve essere disponibile in rete e continuamente aggiornato. Se sono disponibili studi clinici sperimentali il medico oncologo che ha in carico il paziente lo informa, e qualora egli esprima il consenso alla partecipazione, si prosegue con le procedure di screening richieste dai singoli studi per valutarne l'eleggibilità. Se il paziente è eleggibile per lo studio clinico, dopo aver firmato il consenso nella sede dove è attivo, viene inserito in studio e prosegue il proprio percorso terapeutico secondo le modalità operative previste dal protocollo. Qualora il paziente sia potenzialmente eleggibile per uno studio clinico attivo in centro non dell'Emilia-Romagna viene informato circa questa opportunità e se acconsente l'oncologo lo riferisce alle strutture oncologiche in cui lo studio è attivo.

Se il paziente non può essere inserito in uno studio clinico, il medico oncologo prenota presso l'UO di Oncologia di riferimento l'inizio della chemioterapia presso il day service oncologico o in caso il paziente necessiti di ricovero presso il reparto di degenza dell'Oncologia. E' preferibile che prima di iniziare il trattamento chemioterapico venga posizionato un accesso venoso centrale tipo PICC o tipo port a cath. La chemioterapia (CT) standard prevede 4-6 cicli con un derivato del platino (carboplatino o cisplatino) e pemetrexed ripetuti ogni 21 giorni. Il Paziente che presenta controindicazioni per la chemioterapia a base di platino riceve pemetrexed in monoterapia. La chemioterapia con pemetrexed necessita di una premedicazione 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 i.m. (1 mg) nella settimana precedente la prima dose e poi ogni tre cicli fino al termine del trattamento. Dopo i primi 2-3 cicli di chemioterapia il medico oncologo 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 (SD o RP/RC) si prosegue con ulteriori 2-3 cicli di CT con lo stesso schema e successivamente con il follow up. In caso di progressione di malattia (P) o di intolleranza al trattamento viene valutata la fattibilità di una seconda linea di chemioterapia con gemcitabina o vinorelbina. Per i pazienti con una PFS ≥ 6 mesi dopo la I linea di chemioterapia un "re-challenge" a base di pemetrexed può essere considerato. Se il paziente non è giudicato in grado di tollerare 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 ^{18}F FDG-TC-PET di rivalutazione viene effettuata entro 21 giorni lavorativi dall'ultimo ciclo di chemioterapia.

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

6.2.2 Radioterapia

Il paziente con dolore da infiltrazione della parete toracica o i rari casi in cui siano presenti metastasi cerebrali è candidato alla radioterapia. La dose raccomandata per i trattamenti palliativi sul dolore toracico è di almeno 4 Gy per frazione per un totale di 20-40 Gy.

Al termine del trattamento radioterapico i pazienti in grado di affrontare ulteriori trattamenti vengono ridiscussi al gruppo multidisciplinare dove viene valutata la fattibilità di una chemioterapia palliativa o di una chirurgia palliativa. I pazienti non in grado di affrontare ulteriori trattamenti proseguono con la sola terapia antalgica e di supporto.

La radioterapia palliativa viene attivata alla necessità e i tempi variano in base alla gravità dei sintomi dalle 24 ore ai 14 gg lavorativi.

6.2.3 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.

6.2.4 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.

6.2.5 Chirurgia palliativa

Il Paziente che presenta versamento recidivante o massivo o intrattabile o l'intrappolamento del polmone è candidato a chirurgia palliativa. Nell'ambito del gruppo multidisciplinare verrà definito il migliore approccio.

Pleurectomia (P) e decorticazione (D) +/- resezione atipica parenchimale: per trattare i versamenti intrattabili, anche dopo pleurodesi infruttuosa, e l'intrappolamento del polmone in tutti gli stadi, anche avanzati, quando vi sia una indicazione di necessità. Nell'ambito del gruppo multidisciplinare verrà definito il migliore approccio valutando i singoli casi. La P/D va considerata in casi selezionati o all'interno di studi clinici.

La presa in carico del Paziente da parte della Chirurgia Toracica di riferimento viene attivata alla necessità e i tempi variano in base alla gravità dei sintomi dalle 24 ore ai 7-10gg.

Dopo la chirurgia palliativa i pazienti in grado di affrontare ulteriori trattamenti vengono ridiscussi al gruppo multidisciplinare per valutare la fattibilità di una chemioterapia palliativa o di una radioterapia palliativa. I Pazienti non in grado di affrontare ulteriori trattamenti proseguono con la sola terapia antalgica e di supporto.

6.3 Trattamento con finalità curativa

Tale trattamento è destinato al seguente gruppo di pazienti:

- **Trattamento del MMP epiteliale o bifasico con componente epiteliale $\geq 80\%$ stadio I-II con PS 0-1 e età ≤ 75 anni.**

La valutazione di eleggibilità al trattamento e le relative procedure terapeutiche sono effettuate nei centri competenti.

Questi pazienti sono potenzialmente candidabili a chirurgia con finalità curativa nell'ambito di programmi multimodali (bi o trimodali). Per valutare l'effettiva eleggibilità a tali trattamenti il paziente viene sottoposto ad ulteriori esami diagnostici (*superstadiazione*) finalizzati a stabilire la fattibilità della chirurgia.

Tali esami sono:

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

I primi due esami punti devono essere eseguiti entro i 40 giorni antecedenti alla chirurgia. Tutti gli altri possono essere già stati effettuati in fase di stadiazione e in caso contrario vengono effettuati prima della chirurgia.

Alla luce degli esiti degli esami effettuati, se il Paziente non presenta 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

6.3.1 Chemioterapia

La chemioterapia viene generalmente effettuata per prima sia nell'ambito del trattamento bimodale che trimodale. E' preferibile che prima di iniziare il trattamento chemioterapico venga posizionato un accesso venoso centrale. Il trattamento chemioterapico consiste in 3-4 cicli con derivati del platino (preferenzialmente cisplatino) e pemetrexed ripetuti ogni 21 giorni e preceduti da premedicazione con acido folico (350-1000 mcg) per os a partire dai 7 giorni che precedono la prima dose e fino a 21 giorni dopo l'ultima dose di pemetrexed e vitamina B12 (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).

6.3.2 Trattamento bimodale

Stadio I e stadio II selezionati (T2)

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 +/- frenectomia +/- pericardiectomia +/- resezione parenchimale atipica 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 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.

La decisione se effettuare questa procedura in alternativa alla EPP viene presa sulla base della possibilità o meno di eseguire la decorticazione della pleura viscerale, associata magari ad alcune resezioni atipiche, lasciando un polmone indenne da lesioni. Tale procedura, qualora oncologicamente corretta, offre il vantaggio di un decorso post-operatorio con minori complicanze e un assetto cardiorespiratorio tardivo meno compromesso. Tale procedura esclude però la possibilità della radioterapia.

La chirurgia nel trattamento bimodale viene effettuata entro 50 giorni lavorativi dalla fine del trattamento chemioterapico.

6.3.3 Trattamento trimodale

Questo trattamento può essere valutato per casi altamente selezionati e preferibilmente nell'ambito di studi clinici

Pneumonectomia extrapleurica (EPP): 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 chirurgia nel trattamento bimodale/trimodale viene effettuata entro 50 giorni lavorativi dalla fine del trattamento chemioterapico.

Radioterapia dopo EPP: la finalità è quella di ridurre la recidività locoregionale. Il volume irradiato deve comprendere oltre al letto chirurgico toracico anche la cicatrice chirurgica cutanea ed eventuali tramiti biotici, questi ultimi se non precedentemente già irradiati. Per la copertura

del volume bersaglio, spesso la tecnica 3 D Conformazionale non risulta sufficiente e viene raccomandato l'uso di tecniche d'avanguardia quali 4 DCRT (che tiene conto dei movimenti respiratori del torace), IMRT, IGRT, Tomotherapy, Protontherapy, che possano meglio salvaguardare la tolleranza dei tessuti normali circostanti. La criticità della dose agli organi a rischio (rene, fegato, cuore, intestino, midollo spinale, esofago, polmone controlaterale) rende, comunque, la tecnica non sempre attuabile in tutti i pazienti.

La dose della radioterapia adiuvante deve posizionarsi fra i 50 e i 60 Gy in 1,8-2 Gy per frazione, in base allo stato dei margini. Può considerarsi discretamente tollerabile una dose di 54 Gy all'intero emitorace e alla cicatrice toracotomica. Un eventuale sovradosaggio fino a 60 Gy verrà somministrato su volumi più piccoli in caso di margini positivi o residui macroscopici.

La dose della radioterapia adiuvante sembra influenzare significativamente la prognosi: i pazienti irradiati con dosi superiori ai 40 Gy hanno avuto sopravvivenze più lunghe di quelli trattati con dosi inferiori. L'IMRT è una tecnica di radioterapia che può fornire una dose più alta e più conformata, migliorando la copertura dell'emitorace a rischio.

L'impiego di IMRT richiede la stretta osservanza di apposite linee-guida per il contornamento di organi a rischio e target. Particolare attenzione va posta a minimizzare la dose al polmone controlaterale poiché il rischio di polmonite fatale è molto elevato quando non vengono applicati adeguati limiti nella prescrizione. La dose media al polmone deve essere la più contenuta possibile, preferibilmente sotto gli 8.5 Gy. Il volume di polmone controlaterale che riceve le basse dosi (ad es. 5 Gy) deve essere altrettanto minimizzato. Il clinical target volume (CTV) dovrebbe essere rivisto con il chirurgo toracico per garantire l'adeguata copertura di tutti i volumi a rischio.

La radioterapia nel trattamento bimodale/trimodale viene effettuata entro 60 giorni lavorativi dalla data della chirurgia (in assenza di complicanze post-chirurgiche che possano ulteriormente posticipare tale limite temporale) o dal termine della chemioterapia adiuvante.

6.4 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 ed informati delle scarse chances che la terapia proposta in linee successive può apportare, pazienti con buon PS, senza comorbidità e senza tossicità significative nel corso delle precedenti terapie).

In queste situazioni vengono impiegati gli stessi farmaci non ancora utilizzati precedentemente e le stesse modalità già indicate per la seconda linea.

Al peggioramento delle condizioni cliniche e/o nella impossibilità di gestione ambulatoriale il paziente potrà essere gestito in regime di ricovero presso la degenza dell'oncologia o presso la degenza degli specialisti delle cure palliative.

6.5 Valutazione della risposta

La valutazione della risposta 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, basati sulla TC torace/addome con mdc, che vengono adottati per la valutazione della risposta alla chemioterapia. Tali criteri 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.

Le immagini delle lesioni parametro con le relative misurazioni vengono salvate nell'archivio informatico ad ogni esame TC che il Paziente effettua e rese disponibili per la visualizzazione.

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 TC) è indispensabile ottenere un esame basale, prima di iniziare il trattamento

chemioterapico. Importante tenere presente che dopo il talcaggio la PET potrebbe dare dei risultati falsi positivi.

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 presso la UO di Oncologia di riferimento che aggiornerà il data base regionale ad ogni successivo controllo. Durante il follow-up il paziente continua ad essere in carico anche agli specialisti delle cure palliative e terapia antalgica che seguono specificamente la terapia del dolore e gestiscono i sintomi associati alla malattia.

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 peggioramento delle condizioni cliniche e che non può essere sottoposto a trattamenti specifici rimane in carico unicamente agli specialisti delle cure palliative e della terapia antalgica. Per la comparsa delle complicanze vengono attivati gli specialisti appropriati (es. Pneumologo per l'insufficienza respiratoria). Qualora non sia possibile la gestione ambulatoriale il paziente viene gestito in regime di ricovero presso la degenza dell'oncologia, della Pneumologia o di altre strutture idonee.

8.0 CURE PALLIATIVE

Il paziente con MMP può presentare sin dall'esordio sintomi che tendono ad aumentare e a peggiorare nelle fasi avanzate della malattia e che richiedono di essere gestiti nella maniera più appropriata lungo tutto il percorso diagnostico e terapeutico. Per questo motivo il paziente con sospetto mesotelioma può essere indirizzato dal gruppo multidisciplinare del centro di I livello già dalla fase diagnostica alle cure palliative provinciali (ospedaliere/territoriali) che interverranno in maniera integrata e coordinata con le differenti figure specialistiche che avranno

in carico il paziente nelle diverse fasi secondo le modalità riportate. In questa patologia neoplastica è raccomandata l'attivazione precoce delle cure palliative per tutti gli stadi.

9.0 RIABILITAZIONE E SUPPORTO PSICOLOGICO

Le problematiche sintomatiche ed in particolare respiratorie possono trarre vantaggi nei pazienti sottoposti o meno a chirurgia da un programma di riabilitazione fisica deve essere considerato in tutte le fasi di presa in carico del paziente.

- Inoltre, la diagnosi di mesotelioma ha generalmente dei rilevanti risvolti di sofferenza psichica sia negli individui direttamente colpiti dalla malattia che nei loro familiari. Nelle persone affette da questa patologia si rileva la presenza di sintomi come umore depresso, ansia, pensieri fissi e intrusivi e disturbi del sonno. Tutti questi aspetti devono essere 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 che può tradursi in un percorso psicologico specifico che affianca ogni fase dell'iter diagnostico e terapeutico.

10.0 INDICATORI

- Percentuale di pazienti con diagnosi di mesotelioma con accesso alla rete regionale (>90%)
- Percentuale di pazienti residenti con diagnosi di MMP registrati nel ReM RE-R (100%)
- Percentuali di pazienti con materiale biologico archiviato in biobanca (=>80%)
- Tempo intercorso tra accesso al Centro di I livello per sospetto diagnostico e definizione della diagnosi <28 giorni lavorativi (>90%)
- Tempo intercorso tra data del referto patologico e inizio del percorso terapeutico <28 giorni lavorativi (>90%)
- Percentuale di pazienti che hanno effettuato diagnostica con toracosopia (>80%)
- Numero di prese biottiche in toracosopia ≥ 5
- Tempo intercorso tra biopsia e referto istologico definitivo ≤ 21 giorni lavorativi (>80%)
- Tempo intercorso tra diagnosi istologica e inizio della chemioterapia palliativa ≤ 28 giorni (>90%)
- Aderenza ai protocolli chemioterapici standard (>90%)
- Percentuale pazienti inseriti in studi clinici (se presenti) ($\geq 30\%$)

- Complicanze post-operatorie per gli interventi di pleurectomia/decorticazione (<10%)
- Mortalità a 30 gg dopo intervento di pleurectomia/decorticazione (<5%)

11.0 ADEMPIMENTI MEDICO-LEGALI E MISURE DI TUTELA

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

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

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

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

professionali per le quali vi è obbligo di denuncia. Tale denuncia, la cui trasmissione alle UO PSAL può avvenire con modulistica unica insieme al referto, ha finalità statistico-epidemiologica.

Oltre alle misure di tutela previste dall'INAIL per i casi di malattia professionale, di recente è stato istituito in via sperimentale e regolamentato un Fondo a favore delle Vittime dell'Amianto (FVA) che prevede un indennizzo una tantum per tutti i soggetti affetti da MPM, a seguito di istanza redatta dall'avente diritto, corredata di adeguata certificazione sanitaria.

11.1 Applicazione degli obblighi medico-legali alla ReMPM RER

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

12.0 BIBLIOGRAFIA

AIOM, Linee Guida Mesotelioma Pleurico, 2019

AIOM - AIRTUM, I numeri del cancro in Italia, 2019

Baas P et al: Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2015; 16 Suppl 5: v31-9

Byrne MJ, and Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol 2004; 15: 257-60

Husain AN 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 et al: Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. J Clin Oncol 2018; 36: 143-73

Magnani et al: III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of The Pleura. Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues. Med Lav 2015; 106: 325-32

Marinaccio et al: Registro Nazionale dei Mesoteliomi, VI Rapporto, INAIL, 2018

NCCN Guidelines for Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). 2019, online at www.nccn.org

Novello S 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, 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

Pinto C et al: Second Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma: State of art and recommendations. Cancer Treat Rev 2013; 39: 328-39

Rice D 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

Rice D et al: The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. J Thorac Oncol 2016; 11: 2100-11

Romanelli et al: Il mesotelioma maligno in Emilia-Romagna. Incidenza ed esposizione ad amianto Registro Mesoteliomi dell'Emilia-Romagna, 31/12/2018

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: 2112-9

Allegato 1

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

