

**ASSESSORATO REGIONALE DELLA SALUTE**

**RETE ONCOLOGICA SICILIANA**



***PDTA MESOTELIOMA PLEURICO E PERITONEALE***

## Sommario

<b>LA RETE ONCOLOGICA SICILIANA. CONTESTO NORMATIVO ED OBIETTIVI.</b>	<b>4</b>
---	----------

### **1. IL Mesotelioma Pleurico. PARTE PRIMA: ASPETTI METODOLOGICI**

<b>1.0 INTRODUZIONE</b>	<b>5</b>
<b>1.1 OBIETTIVI DEL PDTA.</b>	<b>5</b>
<b>1.2 EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO DELLA STESURA DEL PDTA.</b>	<b>6</b>
<b>1.3 A CHI E' DESTINATO IL PDTA.</b>	<b>6</b>
<b>1.4 METODOLOGIA</b>	<b>6</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>7</b>

### **2. IL Mesotelioma Pleurico. PARTE SECONDA: ASPETTI CLINICI E PRINCIPI DI TRATTAMENTO**

<b>2.0 EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>8</b>
<b>2.1 DATI ANAMNESTICI DELLA ATTIVITA' LAVORATIVA E DEL CONTESTO AMBIENTALE.</b>	<b>8</b>
<b>2.3 ASPETTI CLINICI</b>	<b>9</b>
<b>2.4 DIAGNOSTICA</b>	<b>9</b>
2.4.1 IMAGING	9
2.4.2 MEDICINA NUCLEARE	12
2.4.3 TECNICHE BIOPTICHE	12
2.4.4 ANATOMIA PATOLOGICA	14
2.4.5 STADIAZIONE	16
2.4.6 ONCOLOGIA MOLECOLARE	17
<b>2.5 PRINCIPI DI TRATTAMENTO</b>	
2.5.1 TRATTAMENTO SISTEMICO	19
2.5.2 CHIRURGIA	23
2.5.2.1 Chirurgia in protocollo di trattamento bimodale	24
2.5.2.2 Chirurgia in protocollo di trattamento trimodale	25
2.5.2.2.1 Criteri di scelta del trattamento chirurgico	25
2.5.2.3 Chirurgia palliativa	26
2.5.3 RADIOTERAPIA	28
2.5.3.1 Integrazione della radioterapia nel trattamento multimodale con finalità radicale	28
2.5.3.1.1 Radioterapia adiuvante dopo pneumonectomia extrapleurica (EPP)	28
2.5.3.1.2 Radioterapia adiuvante dopo pleurectomia/decorticazione (P/D)	29
2.5.3.1.3 Radioterapia neoadiuvante	30
2.5.3.2 Radioterapia profilattica dei tramiti chirurgici	30
2.5.3.3 Radioterapia palliativa	30
2.5.4 FOLLOW UP	32

### **3. Il Mesotelioma Pleurico. PARTE TERZA: PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI**

3.1 Tabella: Mesotelioma pleurico maligno. Algoritmo diagnostico iniziale	33
3.2 Tabella: Mesotelioma pleurico maligno. Stadiazione e valutazione terapeutica	33
3.3 Tabella: Trattamento multimodale	33
3.4 Tabella: Sommario tipologie di trattamento approvato sulla base delle evidenze	36

### **4. IL Mesotelioma Peritoneale**

### **5. IL MESOTELIOMA: Supporto psicologico**

### **6. INDICATORI DI PERFORMANCE**

6.1 Indicatori di organizzatori della Struttura (O)	44
6.2 Diagnosi e stadiazione (D)	44

6.3 Trattamento (T) .....	44
6.4 Efficienza/efficacia (E) .....	44
6.5 Il Mesotelioma Peritoneale: indicatori di struttura .....	45

ALLEGATO 1 – Scheda PSICO-ONCOLOGICA MULTIDIMENSIONALE.....	
---	--

## LA RETE ONCOLOGICA SICILIANA. CONTESTO NORMATIVO ED OBIETTIVI.

Il protocollo di intesa della Conferenza Stato/Regioni n. 59/CSR del 17.4.2019 ha dato mandato a ciascuna Regione ed alle PPAA di costituire la propria Rete Oncologica Regionale (ROR) per garantire le finalità espresse nel documento al capitolo 1.1

Per garantire omogeneità al processo di creazione della Rete, l'Assessorato Regionale alla Salute della regione Sicilia, con DA 20.9.2019, ha costituito il Coordinamento della Rete Oncologica Siciliana (REOS), affidando a questo organismo, il compito di

1. Predisporre il Piano di Rete Oncologica (PRO)
2. Proporre le azioni tecnico-scientifiche che rendono possibile l'omogeneità ed equità di accesso alle cure oncologiche (PDTA)
3. Promuovere sinergie ed investimenti nel campo delle innovazioni tecnologiche e della ricerca nel campo oncologica

Il coordinamento ReOS, al momento del suo insediamento, si è dotato di un apposito regolamento attraverso il quale realizzare i compiti che gli sono stati affidati.

### La RETE

In particolare, per la costituzione della rete oncologica si è deciso di adottare il modello Comprehensive Cancer Center Network (CCCN), che consente la massima penetrazione dei PDTA nel tessuto sanitario pubblico e privato della regione Sicilia e, quindi, la massima diffusione territoriale, attraverso la quale sarà possibile realizzare uno dei due obiettivi fondamentali della rete: l'equità dell'accesso alle cure.

La rete è costituita da due tipologie di struttura:

1. *Centro Specialistico* (CS) o *User*, per i tumori rari, che possiede tutti i requisiti strutturali, organizzativi e di attività previsti per il trattamento della patologia oncologica
2. *Centro Erogatore* (CE) o *Provider*, per i tumori rari, nel quale deve essere presente almeno una disciplina di cura oncologica; tuttavia, affinché il Centro Erogatore o Provider possa ottenere l'autorizzazione alla erogazione delle prestazioni oncologiche, deve obbligatoriamente assicurare l'appropriatezza delle proposte terapeutiche costituendo, attraverso una apposita convenzione con altri centri del network oncologico siciliano, il team oncologico multidisciplinare, presupposto ineludibile per l'erogazione di cure oncologiche. In definitiva, la presenza, certificata, del team multidisciplinare consentirà anche ad un centro monospecialistico di ottenere l'autorizzazione ad erogare il trattamento proposto dal team di appartenenza. A questo proposito, sarà consentita l'erogazione di cure oncologiche che siano state prescritte da un CS regionale o extraregionale, purchè la proposta sia maturata al termine di comprovata discussione in seno al team multidisciplinare.

### IL TEAM MULTIDISCIPLINARE

Un altro principio ineludibile perché espressamente previsto dal documento della conferenza Stato/Regioni e richiamato dal DA 20.9.2019 è che la proposta di trattamento di ogni malato oncologico deve maturare in seno ad un team multidisciplinare oncologico.

Le strutture erogatrici le prestazioni sanitarie pubbliche e private dovranno quindi organizzarsi in network nel quale siano presenti, per la discussione collegiale di ogni paziente, almeno le figure dei principali titolari del trattamento: oncologo medico, radioncologo, chirurgo.

La partecipazione al decision making process è obbligatoria e deve essere formalizzata con apposito documento che deve essere inserito in cartella clinica e consegnato al paziente.

La discussione dei casi clinici può avvenire in presenza o attraverso modalità di collegamento in remoto, purchè sia rispettata la contemporaneità e la collegialità del processo di esame della documentazione.

Ovviamente, il team multidisciplinare sarà coadiuvato dalla presenza di tutte le figure professionali che si ritengono necessarie o indispensabili (in questo caso lo specialista parteciperà anche alla discussione collegiale) ai fini della formulazione della best option terapeutica.

#### IL GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA DEL PDTA

Per l'elaborazione dei PDTA, il coordinamento ReOS ha deciso di avvalersi del contributo degli specialisti che a vario titolo sono coinvolti nelle varie fasi del processo di cura di un malato di cancro.

Per quanto riguarda il Mesotelioma, nelle sue localizzazioni pleurica e peritoneale, il gruppo di lavoro proposto dalla ReOS è il seguente, formalizzato dopo l'accettazione dei professionisti invitati alla partecipazione.

Coordinatore: Prof Antonio Russo (Palermo)

Referenti: Prof Hector Soto Parra (Catania), dott. Giuseppe Casablanca (Messina)

Membri:

- Oncologia: prof Hector Soto Parra (Catania)
- Chirurgia: dott Alessandro Bertani (Palermo), Prof. Antonio Macrì (Messina), dott. Giuseppe Casablanca (Messina)
- Epidemiologia, Clinica e diagnostica invasiva Giuseppe Casablanca (Messina)
- Radiologia: Prof. Massimo Midiri, dott.ssa Patrizia Toia (Palermo)
- Medicina Nucleare: Prof. Sergio Baldari (Messina)
- Anatomia Patologica: Prof Antonio Ieni (Messina)
- Radioterapia: dott. Gianluca Mortellaro (Palermo), dott. Gianluca Ferini (Viagrande-CT)
- Biologia Genetica: dott.ssa Alessandra Santoro (Palermo)
- Psico-oncologia (REOS dottoressa Provvidenza Ferrante)

## **IL Mesotelioma Pleurico. PARTE PRIMA: ASPETTI METODOLOGICI**

### **1.0 INTRODUZIONE**

Il Mesotelioma Pleurico Maligno (MPM) è un tumore raro che è diventato un problema di portata internazionale per la sua prognosi infausta e per il costante incremento dell'incidenza.

La dimostrazione del nesso eziologico fra esposizione ad amianto e malattia ha reso possibile l'adozione di adeguate misure di prevenzione primaria, basate sulla eliminazione dell'amianto dai lavoratori e semilavorati che erano stati per decenni ampiamente utilizzati nel campo industriale ed ambientale per le proprietà coibentanti di questo minerale.

Tuttavia, l'incidenza rimane in progressivo incremento perché è parimenti dimostrata la lunga latenza fra il periodo di esposizione all'amianto e lo sviluppo della malattia, intervallo che può giungere anche a 25-30 anni.

Il crescente interesse per questa malattia, e soprattutto la conoscenza dei suoi meccanismi patogenetici, ha condotto a considerevoli miglioramenti della prognosi, grazie allo sviluppo di nuove e più efficaci strategie di cura, che si basano sulla multidisciplinarietà nell'approccio clinico-diagnostico, sul trattamento multimodale e sulla disponibilità di nuove frontiere terapeutiche che si sono registrate in questi ultimi anni sia nel campo chirurgico (Pleurectomia/decorticazione vs pleuropneumonectomia), oncologico medico (nuovi farmaci, in primo luogo le terapie target e l'immunoterapia) e radioterapico (tomoradioterapia).

La crescente incidenza nel panorama epidemiologico siciliano e la crescente complessità dell'approccio clinico e terapeutico hanno condotto i membri del coordinamento per la Re.O.S. ad inserire il MPM fra le patologie oncologiche per le quali si è ritenuto necessario costituire una specifica rete assistenziale secondo il modello CCCN, applicando gli stessi principi definiti per le altre neoplasie e che saranno oggetto di pubblicazione nel Decreto Assessoriale del presente PDTA.

### **1.1 OBIETTIVI DEL PDTA.**

Il presente PDTA intende progettare un percorso dedicato alla diagnosi e cura del MPM, supportato da specifici protocolli clinico-organizzativi per ogni fase del percorso, dalla presa in carico al follow up, con particolare focus su:

- equità nell'accesso alle strutture sanitarie
  - sintomatologia di allerta al fine di assicurare una presa in carico tempestiva ed appropriata,
  - criteri di presa in carico e gestione del paziente in funzione del livello di criticità della patologia, comorbidità, età e dei relativi setting assistenziali
- omogeneità delle procedure diagnostiche e stadiative
  - Eliminare/contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriately nell'offerta assistenziale
  - Offrire ad ogni paziente l'approccio diagnostico iniziale più appropriato, standardizzare i comportamenti medici nella scelta delle indagini, ridurre lo "spreco" prescrittivo, ridurre l'over-treatment diagnostico
- omogeneità di trattamento

- Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi
- Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica tra setting di cura differenti con particolare riguardo ai bisogni/livelli assistenziali ed alla umanizzazione delle cure
- comparabilità di risultati
  - Identificare e monitorare specifici indicatori di processo e di risultato strettamente riconducibili alla patologia
  - Diffondere la cultura dell'auditing continuo per verificare l'efficacia e la corretta applicazione delle "regole"
  - Contenere i rischi di natura clinico organizzativa correlati al percorso
  - Migliorare gli outcomes
  - Ottimizzare le risorse

## 1.2 EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO DELLA STESURA DEL PDTA

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESTS, EACTS, ESMO, NCCN, ASTRO), unitamente alla letteratura scientifica e relative EBM.

### 1.3 A CHI E' DESTINATO IL PDTA.

Il presente PDTA è destinato a tutte le strutture sanitarie che sono dotate dei requisiti minimi per la diagnosi e cura del mesotelioma pleurico.

### 1.4 METODOLOGIA

Il gruppo di lavoro è adeguatamente eterogeneo per garantire la necessità della presenza, al suo interno, di professionisti esperti nelle discipline che, a vario titolo, sono coinvolte nel processo di cura.

Ciascun professionista è stato chiamato a redigere la sezione di propria competenza (epidemiologia, clinica, imaging, anatomia patologica, oncologia molecolare, oncologia medica, chirurgia, radioterapia, cure palliative)

Invece, gli algoritmi che sintetizzano tempistica e modalità delle singole prestazioni sono stati discussi insieme e condivisi in sedute plenarie.

Nella stesura degli elaborati, sia che riguardino la singola sezione che gli algoritmi di applicazione, e con la finalità di conferire al PDTA la massima diffusione ed autorevolezza scientifica, i professionisti del gruppo di lavoro hanno fatto riferimento agli studi più rilevanti presenti in letteratura (linee guida e PDTA delle maggiori società scientifiche nazionali ed internazionali), agli obiettivi definiti dal protocollo di intesa Stato/Regioni 59/CSR del 17-4-2019, al DA del 20-9-2019 col quale è stato istituito il coordinamento della Rete Oncologica Siciliana (ReOS), al DA di riordino della Rete Assistenziale della Regione Sicilia.

Senza quest'ultimo fattore, risulterebbe irrealizzabile la contestualizzazione nella realtà sanitaria, geografica e sociale della regione Sicilia e l'elaborato finale, seppure perfetto sotto il profilo tecnico, sarebbe incapace di tradursi in azioni concrete che migliorino davvero la qualità dell'assistenza erogata nelle nostre strutture.

Non appare superfluo sottolineare che tale processo di contestualizzazione ha tenuto presente dei requisiti minimi strutturali, tecnologici e di know-how che un centro di diagnosi e cura per il MPM deve necessariamente possedere.

## BIBLIOGRAFIA

- Linee guida AIOM edizione 2019
- Malignant pleural mesothelioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. ANN ONCOL 2015 suppl 5
- ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. EJCTS 2020; 58: 1-24
- NCCN clinical practice guidelines in oncology: Malignant pleural Mesothelioma. Versione 02.2021



## **IL Mesotelioma Pleurico. PARTE SECONDA: ASPETTI CLINICI E PRINCIPI DI TRATTAMENTO**

### **2.0 EPIDEMIOLOGIA**

Il MPM è oggetto di una specifica attività di rilevazione epidemiologica da parte del Registro Nazionale Mesotelioma (ReNaM).

In Sicilia, tale attività è stata istituita con DA 25681 del 24-6-98 ed il compito della raccolta ed elaborazione dei dati è stato assegnato all'Osservatorio Epidemiologico Regionale ed al Registro Tumori di Ragusa.

Nel periodo 1998-2020, in Sicilia sono stati rilevati 1872 casi di MPM, dei quali 1471 certi, ma le casistiche relative al 2019 ed al 2020 non sono ancora definiti e quindi utilizzabili ai fini statistici.

Nel periodo 1998-2018, il tasso grezzo di incidenza è di 1,51/100.000 (1,94 nel sesso maschile e 0,54 nel sesso femminile), inferiore a quello nazionale, che è di 3,2/100.000. Il 78% dei casi ha interessato il sesso maschile ed il 22% quello femminile. La fascia di età più colpita è fra 70-79 anni.

A causa della presenza di attività produttive ad alto rischio, in Sicilia, sono stati identificati 4 Siti di Interesse Nazionale (SIN), ed esattamente a Gela, Milazzo, Augusta-Priolo e Biancavilla.

L'incidenza è risultata più alta nelle province di Siracusa (2,94), Palermo (1,73) e Caltanissetta (1,67)

### **2.1 DATI ANAMNESTICI DELLA ATTIVITA' LAVORATIVA E DEL CONTESTO AMBIENTALE.**

Nel corso della visita dev'essere data particolare importanza all'ottenimento di informazioni relative alla attività lavorativa ed all'ambiente di residenza del paziente; inoltre devono sempre essere indagate eventuali eventualità di esposizione passiva.

L'ambiente di lavoro, anche pregresso dato il lungo intervallo di latenza della malattia fra l'inizio dell'esposizione e l'esordio, deve essere accuratamente riportato e descritto in cartella.

Devono essere rilevati e riportati in cartella la sede dell'attività professionale, il tipo di lavoro trattato/prodotto, il rapporto diretto/indiretto con amianto nell'ambiente di lavoro, l'uso di specifici DPI, la durata presunta dell'esposizione (sia nel corso della giornata di lavoro che nell'intero periodo lavorativo), l'inizio e la fine dell'attività esposta ad amianto.

Inoltre andranno registrati anche i dati relativi all' ambiente nel quale risiede o ha risieduto il paziente (ad es. residenza in area SIN, in zone ad elevata esposizione dove sono presenti strutture contenenti amianto, residenza in aree prossime a tratti ferroviari dove il treno attiva la frenata, come si verifica nei tratti di ferrovia prima dell'ingresso delle stazioni)

Per i casi di esposizione passiva, bisogna rilevare la condizione che ha portato alla esposizione (grado di parentela, prossimità ambientale, ecc)

Il rilevamento di questi dati è fondamentale perché andranno inviati al Registro Siciliano Mesoteliomi di Ragusa.

### **Bibliografia**

- Valutazione dell'impatto dei mesoteliomi nelle popolazioni residenti nei SIN della Sicilia con riferimento alle esposizioni di tipo lavorativo. Atti 40.mo congresso annuale AIE; Torino 2016
- RENAM (registro nazionale mesoteliomi) rapporto 2018; pubblicazione INAIL
- Rapporto Registro regionale dei mesoteliomi al 31-12-2018 (Atti Assessorato reg.le Salute prot. 58157

- Atlante Sanitario della Sicilia edizione 2020: Incidenza, Prevalenza, Sopravvivenza, Mortalità, Ospedalizzazione della patologia oncologica. Pubblicazione Assessorato Regionale della Salute

### 2.3 ASPETTI CLINICI

Dal punto di vista clinico, la sintomatologia di esordio del MPM è quasi sempre la dispnea progressiva, talora ingravescente, in seguito a sforzi di intensità via via più modesti, che compare in maniera subdola e mai accessionale.

Un altro sintomo frequentemente osservato è il dolore toracico. Si tratta di un dolore sordo, terebrante, continuo, che risponde al trattamento antalgico/analgesico ma tende sempre a ripresentarsi con le stesse modalità e nella stessa sede.

Il dolore è sempre segno di interessamento della fascia endotoracica e rappresenta un fattore prognostico negativo.

Nel MPM avanzato prevalgono i sintomi sistemici (astenia, dimagrimento, scadimento delle condizioni generali) e quelli legati alle sedi delle metastasi, se presenti.

L'esame obiettivo del torace evidenzia un versamento pleurico monolaterale, di entità variabile da una semplice ottusità medio basale a quella massiva del lato interessato.

Un ulteriore segno clinico locale è la riduzione del volume dell'emittoce interessato nella forme scirrose, a "corazza", nelle quali si verifica la progressiva restrizione della gabbia toracica.

### 2.4 DIAGNOSTICA

#### 2.4.1 IMAGING.

Il mesotelioma maligno è una neoplasia rara e insidiosa con una prognosi spesso infausta.

Esso nasce dalle superfici mesoteliali della cavità pleurica o peritoneale, della tunica vaginale o del pericardio.

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è il tipo più comune, e può essere difficile da trattare perché spesso i pazienti hanno una malattia in stadio avanzato già alla prima diagnosi (1). Tuttavia, una migliore sopravvivenza e una diminuzione della morbidità e della mortalità sono state dimostrate quando la diagnosi venga posta nelle prime fasi della malattia e siano implementate strategie di trattamento specifiche (2).

La tomografia computerizzata (TC) rimane la modalità di imaging principale utilizzata per la valutazione del mesotelioma pleurico maligno e dimostra in modo efficiente l'estensione del tumore primario, la linfadenopatia intratoracica e la diffusione extratoracica, permettendo uno staging di patologia accurato per definire il miglior percorso terapeutico. Negli ultimi anni sono emerse modalità di imaging aggiuntive, come la risonanza magnetica (RM) del torace e la tomografia a emissione di positroni (PET) / TC con fluorodeossiglucosio, che sono complementari alla TC nel perfezionare la stadiazione di malattia (3).

Per caratterizzare il MPM è stato ideato un sistema di stadiazione TNM da parte dell'International Mesothelioma Interest Group. La valutazione appropriata dei descrittori T, N e M è cruciale per decidere le strategie di trattamento. I primi stadi di tale classificazione sono caratterizzati dal coinvolgimento isolato della pleura parietale e/o viscerale; gli stadi più avanzati comprendono il coinvolgimento del diaframma, dei lobi polmonari, fino alle metastasi linfonodali e a distanza (4).

Le manifestazioni di imaging più comuni di MPM includono il versamento pleurico, l'ispessimento pleurico, l'invasione locale, le linfadenopatie e i secondarismi a distanza. Sebbene i risultati di

imaging individuali possano essere aspecifici per il MPM, la presenza di una o più di queste caratteristiche dovrebbe sollevare sospetti, specialmente in un quadro clinico appropriato (1).

La radiografia del torace è spesso l'esame iniziale e può consentire la visualizzazione di (1):

- Versamento pleurico monolaterale e/o ispessimento radiopaco della pleura;
- Perdita di volume dell'emittothorace colpito, con elevazione dell'emidiaframma e attrazione mediastinica omolaterale, con restringimento degli spazi intercostali;
- Alterazioni costali.

Data la limitata sensibilità e specificità della radiografia, deve far seguito la TC del torace senza e con mezzo di contrasto iodato per via endovenosa, più comunemente utilizzata per definire estensione e caratteristiche di malattia, permettendo la visualizzazione di reperti quali (3):

- Massa pleurica o ispessimento nodulare con attenuazione dei tessuti molli che tende a provocare una retrazione toracica e fenomeni di attrazione mediastinica;
- Coinvolgimento progressivo di tutta la pleura adiacente, fino ad avvolgere tutto il polmone: "pleural rind" o "scorza pleurica";
- Placche pleuriche calcificate associate si osservano nel 20% dei pazienti: possono indicare la rara differenziazione osteocartilaginea del mesotelioma maligno, in particolare la variante sarcomatoide, che si presenta come focolai di mineralizzazione grossolani o puntiformi all'interno della massa pleurica;
- Tendenza all'invasione locale delle strutture adiacenti con infiltrazione della parete toracica e del diaframma;
- Possibilità di estensione nell'adipe mediastinico con la presenza di versamento pericardico, suggestivo un'infiltrazione neoplastica transpericardica;
- Presenza di metastasi linfonodali, in particolare i linfonodi paratracheali, ilari, sottocarenali, paraesofagei e paraaortici, di dimensioni pari o superiori a 10 mm sono considerati patologici.

Le caratteristiche iconografiche del mesotelioma maligno potrebbero essere imitate dall'adenocarcinoma polmonare metastatico. Tuttavia l'imaging TC, con la sua elevata risoluzione spaziale, permette di determinare il sito corretto di campionamento per la caratterizzazione istologica.

Dopo il prelievo di tessuto mediante biopsia toracoscopica video assistita (VATS) e la successiva analisi istologica, la valutazione TC diviene utile per definire la gravità della malattia attraverso i reperti sopraelencati (2).

La risonanza magnetica, sebbene non utilizzata di routine, può avere un ruolo in scenari specifici, come nei candidati a chirurgia resettiva, data la sua maggiore sensibilità rispetto alla TC per definire l'invasione della parete toracica.

Il mesotelioma maligno può originare molto meno frequentemente del rivestimento peritoneale, con caratteristiche epidemiologiche (come l'esposizione ad amianto) e patologiche analoghe alla sua controparte pleurica. Alla TC, il mesotelioma peritoneale maligno si manifesta tipicamente come una massa solida all'interno del mesentere, dell'omento o del peritoneo. Il tumore può anche apparire come una massa infiltrante o come nodulazione peritoneale diffusa. Data l'origine delle cellule mesoteliali, il tumore può svilupparsi in qualsiasi posizione all'interno dell'omento, del mesentere e delle pieghe peritoneali. Esso inoltre diffonde lungo le superfici sierose invadendo gli organi intra-addominali. Più comunemente coinvolti, sono il colon e il fegato. All'inizio della progressione della malattia, possono essere identificate masse peritoneali e omentali nodulari. All'evolvere della malattia, i noduli tendono alla confluenza, e alla fine si osserva un quadro di "omental cake" (5).

La definizione di un trattamento per il mesotelioma pleurico continua a essere complessa e la sopravvivenza a lungo termine è scarsa. Un approccio multidisciplinare consente di migliorare il management diagnostico-terapeutico con migliori risultati attesi in termini di sopravvivenza.

La terapia multimodale con impatto positivo su soggetti che hanno ricevuto una diagnosi precoce, prevede (4):

- pneumonectomia extrapleurica;
- chemioterapia adiuvante;
- radioterapia.

L'imaging TC, assume particolare importanza anche per il follow-up del mesotelioma, per definire la risposta terapeutica o la progressione di malattia. Le linee guida suggeriscono la valutazione TC del torace e dell'addome ogni 3-6 mesi dopo il trattamento (2).

La valutazione radiologica del mesotelioma pleurico maligno è parte integrante del percorso diagnostico pre e post-trattamento. Una descrizione dettagliata della distribuzione del tumore e del coinvolgimento della parete toracica, del diaframma e delle strutture mediastiniche adiacenti, permette di determinare la resecabilità chirurgica (4). L'aspetto radiologico del MPM tuttavia risulta talvolta aspecifico; in tali scenari un approccio multidisciplinare migliora la resa diagnostica aiutando nella pianificazione terapeutica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nickell LT Jr, Lichtenberger JP 3rd, Khorashadi L, Abbott GF, Carter BW. Multimodality imaging for characterization, classification, and staging of malignant pleural mesothelioma. *Radiographics*. 2014 Oct;34(6):1692-706. doi: 10.1148/rg.346130089. PMID: 25310424.
2. Sao AS, Lindwasser OW, Adjei AA, Adusumilli PS, Beyers ML, Blumenthal GM, Bueno R, Burt BM, Carbone M, Dahlberg SE, de Perrot M, Fennell DA, Friedberg J, Gill RR, Gomez DR, Harpole DH Jr, Hassan R, Hesdorffer M, Hirsch FR, Hmeljak J, Kindler HL, Korn EL, Liu G, Mansfield AS, Nowak AK, Pass HI, Peikert T, Rimner A, Robinson BWS, Rosenzweig KE, Rusch VW, Salgia R, Sepesi B, Simone CB 2nd, Sridhara R, Szlosarek P, Taioli E, Tsao MS, Yang H, Zauderer MG, Malik SM. Current and Future Management of Malignant Mesothelioma: A Consensus Report 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*. 2018 Nov;13(11):1655-1667. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.2036. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30266660.
3. Schiffman SR, Datta V, Wandtke J, Hobbs SK; Imaging features of chest wall tumors. *Contemporary diagnostic radiology (CDR)*. 2012;35:1.
4. Opitz I, Scherpereel A, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, Astoul P, Bölükbas S, Boyd J, Coolen J, De Bondt C, De Ruysscher D, Durieux V, Faivre-Finn C, Fennell DA, Galateau-Salle F, Greillier L, Hoda MA, Klepetko W, Lacourt A, McElroy P, Maskell NA, Mutti L, Pairon JC, Van Schil P, van Meerbeeck JP, Waller D, Weder W, Putora PM, Cardillo G. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020 Jul 1;58(1):1-24. doi: 10.1093/ejcts/ezaa158. PMID: 32448904.

5. Busch JM, Kruskal JB, Wu B; Armed Forces Institute of Pathology. Best cases from the AFIP. Malignant peritoneal mesothelioma. Radiographics. 2002 Nov-Dec;22(6):1511-5. doi: 10.1148/rg.226025125. PMID: 12432120.

#### 2.4.2 MEDICINA NUCLEARE.

Nell'ambito della diagnostica per immagini del mesotelioma pleurico, la PET/CT con 18F-FDG rappresenta il principale esame di pertinenza medico-nucleare.

La PET/CT con 18F-FDG, rispetto all'imaging radiologico, ha migliore capacità di differenziare le lesioni pleuriche benigne da quelle maligne, maggiore accuratezza nello staging linfonodale, maggiore sensibilità nella individuazione di lesioni metastatiche (metodica total body) e migliore capacità di valutazione della risposta alla terapia (almeno nel trattamento con doppietta chemioterapica a base di platino); la metodica ha inoltre valore prognostico e può fornire informazioni utili per la pianificazione del trattamento radioterapico.

L'imaging metabolico con 18F-FDG può tuttavia presentare falsi negativi, specie in presenza di lesioni <4-5 mm (per la stadiazione toracica definitiva il gold standard rimane la toracosopia), e falsi positivi, spesso legati a reazioni granulomatose non necrotizzanti.

Sulla base di quanto suddetto, la PET/CT con 18F-FDG trova indicazione, come esame di imaging di II livello, per la stadiazione di pazienti candidati a trattamento multimodale. In tale ambito, l'esame PET/CT di stadiazione andrebbe effettuato prima di procedure invasive come la pleurodesi per evitare eventuali falsi positivi ad esse conseguenti. L'esame può essere effettuato anche dopo la pleurodesi e prima della chirurgia per escludere la presenza di lesioni a distanza. La PET/CT nei soggetti candidati a chirurgia non dovrebbe essere stata effettuata più di un mese prima del trattamento. La PET/CT può inoltre essere utile, sempre come esame di II livello, come guida al prelievo biotico.

La PET/CT può essere utilizzata, in associazione o meno a metodiche di imaging radiologico, per la valutazione di risposta a chemioterapia, ma il suo ruolo nel follow-up dei pazienti sottoposti a trattamento multimodale è controversa a meno che non sia inserita all'interno di specifici studi clinici.

#### Bibliografia

Linee guida AIOM "Mesotelioma pleurico". Edizione 2019

Scherpereel A et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 2020

Kruse M et al. FDG PET/CT in the Management of Primary Pleural Tumors and Pleural Metastases. AJR 2013

#### 2.4.3 TECNICHE BIOPTICHE PER L'ACCERTAMENTO ISTOCITOPATOLOGICO

Il primo passo nell'accertamento diagnostico del MPM è l'esecuzione dell'esame radiologico del torace, eventualmente integrato da un esame ecografico del torace, per verificare il sospetto clinico di malattia, posto sulla base dei segni clinici e dei riferimenti anamnestici.

Una volta confermato il sospetto di MPM, viene attivato il protocollo diagnostico/stadiativo, che dovrà condurre alla proposta della best option terapeutica.

La diagnosi anatomopatologica di malattia si basa sulla esecuzione di un prelievo di tessuto, in quanto la sola diagnosi citologica è reputata del tutto insufficiente per la pianificazione del trattamento.

Tuttavia, una volta dimostrata la presenza di versamento pleurico, è possibile eseguire una toracentesi esplorativa/evacuativa (in rapporto alla necessità clinica di favorire la riespansione polmonare per risolvere un quadro di insufficienza respiratoria sintomatica).

Nella valutazione del risultato, dev'essere tenuta in considerazione la frequente negatività del reperto citologico nel caso di versamento da MPM (bassa sensibilità, basso indice di predittività negativa) e che anche nei casi CTM positivi l'esecuzione della biopsia è mandatoria.

La tecnica più efficace ad ottenere la diagnosi definitiva di MPM è la biopsia in corso di toracosopia.

La toracosopia può essere eseguita in anestesia locale, cosiddetta toracosopia medica (TM), che fornisce un risultato diagnostico nel 92% dei casi con una specificità del 100%, oppure in anestesia generale, la cosiddetta toracosopia video assistita (VTS), che raggiunge la positività nel 95% dei casi con una specificità del 100%

In ogni caso, la toracosopia dev'essere pianificata sulla base del reperto TC - che per tale finalità può essere eseguito senza la somministrazione di mdcv - che consentirà di scegliere il sito di ingresso più appropriato che coniughi sicurezza ed efficacia.

Nei casi di malattia di tipo scirroso, nei quali prevale l'ispessimento pleurico ed il versamento è pressochè nullo, la diagnosi istologica può essere ottenuta su campioni prelevati in microtoracotomia non divaricata. Questa tecnica consente di asportare un tassello di tessuto pleurico a tutto spessore, di dimensioni di almeno 3-4 cm x 2.

Contestualmente, il work up diagnostico prevede l'esecuzione delle tecniche di imaging per definire la stadiazione clinica della malattia, che avverrà secondo la 8th classificazione TNM.

Nei pazienti giudicati candidabili all'opzione chirurgica, il work up diagnostico deve includere la stadiazione patologica del mediastino per la definizione del parametro N, che può avvalersi di tecniche di prelievo minimamente invasive che utilizzano sonde ecografiche installate su comuni strumenti endoscopici; tali tecniche sono l'ecovideobroncoscopia (EBUS) e l'ecovideosofagogoscopia (EUS)

La tecnica di prelievo maggiormente usata è l'EBUS, che consente di eseguire il sampling delle stazioni linfonodali mediastiniche paratracheali (2R, 4R, 4L, 3) e sottocarenali (7); le stazioni 7, 8 e 9 possono essere campionate con l'EUS; ne deriva che usandole entrambe si può ottenere la stadiazione completa del mediastino.

Queste tecniche hanno sostituito quasi del tutto la mediastinoscopia, che, pur essendo dotata di una maggiore sensibilità e specificità, viene considerata tecnica di seconda scelta a causa della maggiore invasività e pericolosità (rischio di mortalità e morbidità) e del minore numero di stazioni linfonodali raggiungibili (paratracheali e sottocarenali anteriori)

### Bibliografia

- Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma? Interact CardioVasc Thorac Surg 2011;12:254–9.
- Greillier L, Cavailles A, Fraticelli A, Scherpereel A, Barlesi F, Tassi G et al. Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. Cancer 2007;110:2248–52.

- Pinelli V, Laroumagne S, Sakr L, Marchetti GP, Tassi GF, Astoul P et al. Pleural fluid cytological yield and visceral pleural invasion in patients with epithelioid malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012;7: 595–8.
- Rahman NM, Ali NJ, Brown G, Chapman SJ, Davies RJO, Downer NJ et al.; on behalf of the British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65:ii54–60.
- Maturu VN, Dhooria S, Bal A, Singh N, Aggarwal AN, Gupta D et al. Role of medical thoracoscopy and closed-blind pleural biopsy in undiagnosed exudative pleural effusions: a single-center experience of 348 patients. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2015;22:121–9.
- Son HS, Lee SH, Darlong LM, Jung JS, Sun K, Kim KT et al. Is there a role for a needle thoracoscopic pleural biopsy under local anesthesia for pleural effusions? *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;47:124–8.
- Haridas N, Suraj KP, Rajagopal TP, James PT, Chetambath R. Medical thoracoscopy vs closed pleural biopsy in pleural effusions: a randomized controlled study. *J Clin Diagn Res* 2014;8:MC01–4.
- Rice DC, Steliga MA, Stewart J, Eapen G, Jimenez CA, Lee JH et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2009;88:862–8.
- Nakas A, Waller D, Lau K, Richards C, Muller S. The new case for cervical mediastinoscopy in selection for radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:72–6.
- Zielinski M, Hauer J, Hauer L, Pankowski J, Nabialek T, Szlubowski A et al. Staging algorithm for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010;10:185–9.

#### 2.4.4 ANATOMIA PATOLOGICA

La diagnosi di mesotelioma pleurico richiede generalmente un approccio multidisciplinare mediante una correlazione degli aspetti cito-istologici ed immunoistochimici con i dati clinici e radiologici. La diagnosi definitiva richiede nella maggior parte dei casi la conferma biotipica, seppure in casi selezionati anche campioni citologici o citoinclusi di versamenti pleurici possono essere utilizzati a scopo diagnostico osservando i criteri recentemente approvati da un panel di esperti internazionali dell'International Mesothelioma Interest Group. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la diagnosi di mesotelioma può essere identificata direttamente sui reperti morfologici in ematossilina-eosina, in particolare l'istotipo epitelioide. Nonostante ciò, diversi gruppi raccomandano, comunque, una conferma della diagnosi morfologica con appropriate indagini immunoistochimiche, che devono però sempre tenere conto del contesto della diagnosi differenziale di ogni singolo caso.

La più recente classificazione anatomo-patologica da utilizzare è quella proposta nel 2015 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Seguendo tali parametri, i mesoteliomi possono essere suddivisi in 3 principali sottotipi: epitelioide, sarcomatoide e bifasico. L'incidenza dei vari sottotipi di mesotelioma può variare a seconda delle casistiche ma è noto che circa il 75-80% circa dei mesoteliomi è di tipo epitelioide, il 10-20% bifasico e circa il 5-10% sarcomatoide, mentre il mesotelioma desmoplastico è l'entità meno comune (<2%). Morfologicamente la *variante epitelioide* è rappresentata da elementi poligonali con ampio citoplasma eosinofilo e nucleolo prominente, abitualmente con una disposizione in aggregati solidi che tendono a formare

strutture tridimensionali, immerse in uno stroma fibroso, denso ed ipocellulato. Talvolta questa variante può presentare pattern di crescita di tipo misto (papillare, tubulo-papillare, micropapillare, trabecolare, solido, deciduoide, adenomatoide/microcistico, a cellule chiare, transizionali, ad anello con castone o a piccole cellule), rendendo difficoltosa, con le colorazioni istologiche routinarie, una diagnosi differenziale con potenziali entità metastatiche. Sono state descritte, inoltre, istotipi di difficile interpretazione diagnostica, rappresentati da cellule anaplastiche e/o giganti multinucleate, tipiche delle forme cosiddette pleomorfe ed un istotipo linfo-istiocitoide caratterizzato da un denso infiltrato infiammatorio nel cui contesto si rinvencono elementi neoplastici mesoteliali. La *variante sarcomatoide* si caratterizza per la presenza di una proliferazione a cellule fusate con pattern storiforme o fascicolato che infiltro i tessuti molli della pleura parietale o il parenchima limitrofo. La *variante desmoplastica* è generalmente la forma più insidiosa da identificare. Difatti, si tratta di una proliferazione ipocellulata, apparentemente blanda, con elementi fusati disposti in modo disordinato immersi in uno stroma collagenico. L'invasione dei tessuti molli o del parenchima polmonare è talora difficile da interpretare e le indagini immunoistochimiche sono poco utili. Infine, la *variante bifasica* prevede la combinazione del pattern epitelioide e sarcomatoide con la presenza di almeno il 10% di una delle due componenti.

Le indagini immunoistochimiche sono frequentemente utilizzate nella conferma della derivazione mesoteliale della neoplasia rispetto alla possibilità di una lesione metastatica). E' indispensabile rammentare che non esiste al momento un marcatore che sia completamente specifico per l'origine mesoteliale, così la sensibilità e la specificità dei vari anticorpi utilizzati nella diagnosi di mesotelioma può variare considerevolmente. Sulla base della loro sensibilità e specificità calretinina, CK5 (CK5/6), Wilms-tumor antigen 1 (WT-1), mesotelina e D2-40 (podoplanina) sono, ad oggi, i più efficaci marcatori per identificare un mesotelioma. Recentemente, HEG1 è stato suggerito come marcatore altamente sensibile e specifico nelle differenti varianti di mesotelioma e nella diagnosi differenziale con adenocarcinoma polmonare. Occorre ricordare che nella diagnosi differenziale tra mesotelioma epitelioide e carcinoma metastatico, le raccomandazioni da parte di panel internazionale di esperti raccomandano l'utilizzo di almeno due marcatori positivi e due negativi. Molto meno utile è l'uso delle indagini immunoistochimiche nella diagnosi differenziale tra la variante sarcomatoide e quella desmoplastica nei confronti di metastasi da carcinoma sarcomatoide di altre sedi e di alcuni sarcomi. Infatti, la maggior parte dei mesoteliomi sarcomatoidi tende a perdere l'espressione dei marcatori mesoteliali standard e mantenere solamente la positività per le citocheratine. In questo caso, la positività per citocheratine può essere utile soprattutto per evidenziare le cellule neoplastiche e l'infiltrazione di queste cellule nei tessuti molli, ma non potrà dirimere da sola la diagnosi differenziale. In sostanza, i marcatori mesoteliali risultano poco sensibili o completamente negativi nelle forme di mesotelioma sarcomatoide e desmoplastico. Ulteriore criticità diagnostica è rappresentata dalla discriminazione tra un processo mesoteliale reattivo e mesotelioma maligno. In questi casi, l'identificazione di una franca invasione nei tessuti molli limitrofi o del parenchima polmonare permette di poter indentificare con assoluta certezza un mesotelioma maligno. Tuttavia, soprattutto in biopsie di piccole dimensioni o in campioni citologici, può non essere evidente l'infiltrazione neoplastica. In questi casi, possono essere utilizzati ad alcuni marcatori immunocitochimici in grado di supportare le caratteristiche morfologiche. In particolare, è suggerito che la presenza di un pattern di espressione intensa e circonferenziale di membrana di EMA favorisce la diagnosi di mesotelioma. Inoltre, l'espressione di marcatori come GLUT-1 e IMP3 possono associarsi con la diagnosi di mesotelioma, anche se l'assenza di immunoreattività per queste proteine non può escludere in maniera precisa un mesotelioma (difatti il 4% di processi mesoteliali reattivi può presentare una positività per IMP3 e



GLUT-1). Più recentemente, è stato dimostrato che la negatività di espressione di BAP1 è stata associata a proliferazioni mesoteliali maligne e rappresenta il marcatore diagnostico più affidabile e specifico nelle proliferazioni mesoteliali dubbie anche su campioni citologici, poiché tutti i processi mesoteliali reattivi sono positivi per l'espressione di BAP1.

Nel 2020 (Nicholson et al; JTO jan 2020), è stata proposta una nuova classificazione del Mesotelioma Pleurico, che tiene conto della necessità di un impiego clinico in un setting multidisciplinare. Le modifiche sono minime e consistono nella introduzione della categoria Mesotelioma in situ ( MIS) e la modifica di alcuni termini con i quali erano comunemente denominate alcune categorie di MPM; in questo ambito, la novità più rilevante è il well-differentiated papillary mesothelioma (WDPM), una entità che deve essere differenziata dal mesotelioma maligno con architettura papillare perché può essere trattato chirurgicamente con ottimi risultati. La DD tra le due entità si basa sulla perdita di positività ai marcatori BAP1 alla IHC e del CDKNA2 alla fish.

#### 2.4.5 STADIAZIONE

La stadiazione di riferimento per il MPM è la edizione 8th del TNM, che si riporta di seguito

Classificazione TNM (Ottava Edizione)	
<b>Classificazione</b>	<b>Descrizione</b>
<b><i>T</i></b>	<b><i>Tumore primitivo</i></b>
Tx	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Assenza di evidenza del tumore primitivo
T1	Il tumore coinvolge la pleura parietale omolaterale oppure la sola pleura viscerale, con o senza coinvolgimento di pleura viscerale, mediastinica o diaframmatica.
T2	Il tumore coinvolge la pleura omolaterale (viscerale o parietale) con almeno uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coinvolgimento del muscolo diaframma</li> <li>- Invasione del parenchima polmonare</li> </ul>
T3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Il tumore coinvolge la pleura omolaterale (viscerale o parietale) con almeno uno dei seguenti: Coinvolgimento della fascia endotoracica</li> <li>- Invasione del grasso mediastinico</li> <li>- Focus solitario di tumore che invade i tessuti molli della parete toracica</li> <li>- Coinvolgimento del pericardio non trasmurale</li> </ul>

Classificazione TNM (Ottava Edizione)	
T4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Il tumore coinvolge la pleura omolaterale (viscerale o parietale) con almeno uno dei seguenti: Estensione diffusa o multifocale alla parete toracica con o senza erosione costale associata</li> <li>- Estensione diretta al peritoneo attraverso il diaframma</li> <li>- Estensione alla pleura controlaterale</li> <li>- Estensione diretta del tumore agli organi mediastinici (esofago, trachea, cuore, grandi vasi)</li> <li>- Estensione diretta del tumore alle vertebre, forami intervertebrali, midollo spinale</li> <li>- Estensione del tumore alla superficie interna del pericardio (con o senza versamento pericardico)</li> </ul>
<b>N</b>	<b>Linfonodi regionali</b>
NX	Linfonodi non valutabili
N1	Metastasi ai linfonodi intratoracici omolaterali (bronco-polmonari, ilari, sottocarinali, paratracheali, aorto-polmonari, paraesofagei, peridiaframmatici, del grasso del cuscinetto pericardico, intercostali e mammari interni)
N2	Metastasi ai linfonodi intratoracici controlaterali; metastasi ai linfonodi omolaterali o controlaterali sovraclaveari.
<b>M</b>	<b>Metastasi a distanza</b>
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

Raggruppamento in stadi			
Stadio	T	N	M
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T2,T3	N0	M0
<b>II</b>	T1,T2	N1	M0
<b>IIIA</b>	T3	N1	M0
<b>IIIB</b>	T1,T2,T3	N2	M0
	T4	Qualsiasi N	M0
<b>IV</b>	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

#### 2.4.6 ONCOLOGIA MOLECOLARE

Alla base del processo di sviluppo del MMP vi sono alterazioni molecolari che si sono accumulate per anni sino a generare la trasformazione maligna delle cellule mesotelali. Queste alterazioni tipicamente consistono in delezioni cromosomiche multiple che causano l'inattivazione di diversi geni onco-soppressori.

In particolare il coinvolgimento delle regioni cromosomiche 3p, 9p e 22q, ove sono mappati noti geni onco-soppressori, è uno step precoce e cruciale nella patogenesi molecolare del MMP, infatti le delezioni, in eterozigosi o in omozigosi, di queste regioni causano la perdita allelica rispettivamente di BRCA1- "associated protein 1" (BAP-1) che è localizzato sulla regione 3p21.31-p21.2, p16INK4A-p14ARF (CDKN2A) su 9p21 e neurofibromatosis type 2 (NF2) su 22q12. Alle delezioni, eventuale precoce nella patogenesi tumorale, si associano anche mutazioni inattivanti che interessano con maggiore frequenza i seguenti geni : CDKN2A, NF2, TP53, LATS2 e SETD2. Il

profilo mutazionale del MMP offre solo poche alterazioni molecolari potenzialmente utilizzabili come target terapeutico (actionable) ed ad oggi non sono state identificate singole mutazioni “driver”, piuttosto ogni singolo paziente mostra un profilo mutazionale specifico che potrebbe essere utilizzato per opzioni terapeutiche personalizzate.

Nel MMP non è stata dimostrata la presenza di instabilità dei microsatelliti (MSI-H) e la presenza di fusione di NTRK è aneddotica.

Le caratteristiche molecolari della neoplasia potrebbero essere utilizzate per una stratificazione prognostica dei pazienti nei gruppi di neoplasia aggressiva o indolente: la delezione in omozigosi di CDKN2A e mutazioni di LATS2 sarebbero caratteristiche di una neoplasia aggressiva, di converso un basso numero di aneuploidie (CNV) ed alterazioni di BAP-1 sono caratteristiche di un gruppo di una neoplasia indolente. L’obiettivo principale della ricerca biomolecolare in questa patologia è quello di ottenere una più chiara comprensione di quali siano i determinanti che governano il comportamento della neoplasia e che siano predittivi di cattiva prognosi del MMP.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Anders Hjerpe, Sulaf Abd Own, Katalin Dobra Integrative approach to cytologic and molecular diagnosis of malignant pleural mesotelioma. Translational Lung Cancer Research, Vol 9, No 3 June 2020
- 2) Hmeljak et al . Integrative Molecular Characterization of Malignant Pleural Mesothelioma. Cancer Discov. 2019

## 2.5 PRINCIPI DI TRATTAMENTO

### 2.5.1 TRATTAMENTO SISTEMICO

#### Chemioterapia di prima linea

La maggior parte dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno (MPM) presenta alla diagnosi una malattia in stadio avanzato e non operabile, la chemioterapia pertanto rappresenta il cardine del trattamento per questi pazienti, seppur in assenza di una dimostrazione formale della sua superiorità rispetto alla migliore terapia di supporto.

Nei pazienti affetti da MPM avanzato e candidabili ad un trattamento sistemico chemioterapico di I linea, un regime di combinazione a base di platino in associazione ad un antifolato di terza generazione è da ritenersi il trattamento chemioterapico di riferimento (1,2). Due studi randomizzati hanno fornito l’evidenza scientifica che i regimi chemioterapici di combinazione con Cisplatino ed antifolati di terza generazione (Pemetrexed o Ralitraxed) sono superiori al cisplatino in monoterapia in termini di sopravvivenza globale, contribuendo inoltre al miglioramento dei sintomi senza determinare effetti peggiorativi sulla qualità della vita dei pazienti trattati (1,2).

La combinazione di Cisplatino e Pemetrexed rispetto al Cisplatino in monoterapia è stata valutata in uno studio di fase III condotto su 456 pazienti che ha dimostrato un prolungamento

della sopravvivenza globale (12.1 vs 9.3 mesi,  $p=0.02$ ), un incremento del tasso di risposta obiettiva (41.3% vs 16.7%,  $p<0.0001$ ) ed un aumento dell'intervallo libero da progressione (5.7 vs 3.9 mesi,  $p=0.001$ ), in favore della terapia di combinazione. Tale regime è oggi il trattamento più diffusamente utilizzato nel trattamento sistemico dei MPM, e su questa base è da ritenersi il trattamento sistemico di riferimento in prima linea per tutti i pazienti con buon performance status e senza comorbidità di rilievo poiché è supportato da una superiore quantità di dati clinici e da una qualità di evidenza superiore (1). Ad oggi non vi sono elementi di certezza in merito alla durata ottimale della chemioterapia. Nella comune pratica clinica il trattamento consiste in 4-6 cicli (in assenza di progressione o tossicità severa) ed è raccomandabile interrompere il trattamento dopo il sesto ciclo.

Per quanto riguarda l'utilizzo del Carboplatino in alternativa al Cisplatino, sebbene non esista un'evidenza scientifica proveniente da uno studio randomizzato, la combinazione di Carboplatino e Pemetrexed può essere considerata un'opzione alternativa nei pazienti con malattia avanzata sulla base di due studi di fase II italiani e dei dati provenienti dall'esperienza "Real Life" sui pazienti trattati con Carboplatino e Pemetrexed nel programma di accesso allargato (Expanded Access Program, EAP). Nei pazienti anziani l'efficacia di regimi a base di Platino + Pemetrexed è paragonabile a quella osservata nei pazienti più giovani, seppur a fronte di una maggiore tossicità ematologica (3).

Nei pazienti asintomatici candidabili a chemioterapia sistemica è preferibile iniziare il trattamento antitumorale all'atto della diagnosi piuttosto che ritardare l'inizio della terapia alla comparsa dei primi sintomi (4). Esiste un unico studio pilota condotto su un campione di piccole dimensioni che ha affrontato questo argomento. In questo trial 43 pazienti con buon performance status e stabili dal punto di vista sintomatologico sono stati randomizzati alla diagnosi a ricevere chemioterapia immediata oppure alla comparsa dei sintomi (4). La chemioterapia immediata ha dimostrato un periodo di controllo dei sintomi più prolungato (25 vs 11 settimane,  $p=0.1$ ) ed un trend al miglioramento della sopravvivenza globale (14 vs 10 mesi,  $p=0.1$ ), seppure con incrementi non statisticamente significativi, rispetto ai pazienti che avevano ricevuto la chemioterapia alla comparsa dei sintomi. Va tuttavia rilevato come in gruppi selezionati di pazienti, come ad esempio soggetti anziani, paucisintomatici, con istologia epitelioide e con basso carico di malattia all'atto della diagnosi, può essere ragionevole la scelta di un attento monitoraggio clinico, sebbene questa pratica non sia supportata da dati di letteratura.

Nei pazienti non idonei a ricevere combinazioni a base di derivati del platino, la Vinorelbina o il Pemetrexed in monoterapia possono essere considerati come trattamenti di prima linea, anche se le evidenze a supporto sono limitate.

## Chemioterapia di seconda linea

In pazienti in progressione alla chemioterapia di I linea contenente Pemetrexed, può essere proposto un trattamento di II linea con Vinorelbina o Gemcitabina (5,6). Due studi suggeriscono una possibile e modesta attività della Vinorelbina come agente singolo in pazienti trattati alla recidiva/progressione di malattia. Uno studio retrospettivo ha valutato il ruolo della monoterapia con Vinorelbina in pazienti già sottoposti a trattamento di prima linea contenente Pemetrexed (5). In questo studio sono stati arruolati cinquantanove pazienti, per il 90% circa affetti da mesotelioma pleurico ad istologia epitelioide e nel 71.2% dei casi con un buon score prognostico

secondo la scala EORTC. Il controllo complessivo della malattia (Disease Control Rate - DCR) della prima linea di trattamento era dell'83.1% e circa il 56% dei pazienti aveva una PFS dalla prima linea > 6 mesi. Il trattamento con Vinorelbina rappresentava la seconda linea in 34 pazienti, mentre per i restanti 25 si trattava di una terza (o successiva) linea di trattamento. Il DCR ottenuto con la Vinorelbina è stato pari al 49.1% (PR = 15.2%, SD = 33.9%); la mPFS è stata di 2.3 mesi con una mOS di 6.2 mesi. I pazienti con un ECOG PS di 0 ed una PFS dalla prima linea superiore a 6 mesi hanno presentato una PFS ed una OS superiori. La tossicità del farmaco è stata considerata maneggevole con pochi eventi di grado 3-4, per lo più ematologici e nessun caso di neutropenia febbrile.

Nel secondo studio di fase II sono stati arruolati 63 pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia di I linea e trattati con Vinorelbina secondo una somministrazione settimanale (6). La maggior parte dei pazienti era affetto da mesotelioma epitelioide (61.9%) in stadio III o IV (64%) e con buon PS (ECOG 0-1: 78%); inoltre il tempo mediano dalla fine del trattamento di I linea e l'inizio della seconda linea era di 6 mesi, indicando pertanto una popolazione con malattia relativamente indolente. Lo studio ha evidenziato un tasso di risposte pari al 16%, mentre il 68% dei pazienti ha presentato una stabilità di malattia; la mOS è stata di 9.6 mesi (95% CI 7.3-11.8 mesi). Le principali tossicità sono state la neutropenia (55% G3-4), l'anemia (17% G3-4), la stipsi (11% G3-4), la neuropatia (8% G3-4) e le flebiti (5% G3-4).

L'attività della Gemcitabina nel MPM è stata evidenziata per la prima volta in uno studio prospettico di fase II condotto su 27 pazienti pretrattati in cui la percentuale di risposte obiettive è stata del 7% e la sopravvivenza mediana di 8 mesi (7). La analisi post hoc dello studio che ha portato all'approvazione della combinazione di Pemetrexed e Cisplatino in I linea ha mostrato una maggiore sopravvivenza globale per i pazienti che hanno ricevuto chemioterapia di II linea ed il trattamento più utilizzato è stato la Gemcitabina (8).

Uno studio di fase II italiano ha testato la associazione di Gemcitabina e Vinorelbina in seconda linea su 30 pazienti. La percentuale di risposte obiettive è stata del 10%, la mPFS di 2.8 mesi e la mOS di 10,9 mesi (9). L'attività della Gemcitabina in studi retrospettivi è paragonabile a quella della Vinorelbina (10).

Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a chemioterapia di I linea con Platino e Pemetrexed e con un intervallo libero da progressione di almeno 6 mesi ed un buon PS (11,12) un re-challenge con lo stesso farmaco, associato o meno ad un derivato del platino, può essere preso in considerazione quale trattamento di salvataggio. Uno studio retrospettivo multicentrico ha valutato il re-challenge con Pemetrexed associato o meno ad un derivato del platino (Cisplatino o Carboplatino) in 30 pazienti affetti da mesotelioma (28 epitelioidei, 1 caso della tunica vaginalis) già sottoposti a precedente trattamento con Platino e Pemetrexed e che avevano ottenuto una risposta (n=15) od una stabilità (n=15) di malattia di almeno 6 mesi (11). Il re-challenge con Pemetrexed (in 9 pazienti in monoterapia) ha determinato una stabilità di malattia in 15 pazienti e risposte parziali in altri 5 pazienti con un mTTP di 5.1 mesi ed una mOS di 13.6 mesi.

Uno studio osservazionale ha invece valutato la strategia del re-challenge in pazienti affetti da mesotelioma pleurico che avevano ottenuto un controllo di malattia di almeno 3 mesi con il precedente trattamento di I linea a base di Platino e Pemetrexed (12). Lo studio ha valutato 31 pazienti, per la maggior parte affetti da mesotelioma epitelioide, e trattati in prima linea con l'associazione Carboplatino - Pemetrexed. Diciotto pazienti hanno ricevuto il re-challenge in

seconda linea e 15 pazienti su 31 totali hanno ricevuto tale trattamento come monoterapia. Il tasso di risposte obiettive e il tasso di controllo della malattia sono stati rispettivamente il 19% ed il 48%,. Le tossicità di grado 3-4 sono state prevalentemente ematologiche. La mPFS è stata pari a 3.8 mesi e la mOS a 10.5 mesi. In pazienti con una rilevante durata di risposta alla terapia di prima linea (>12 mesi) si è osservata una sopravvivenza statisticamente superiore (1 year PFS 16.7% vs 0%,  $p=0.004$ , 1 year OS 71% vs 18.8%,  $p=0.077$ ).

Un terzo studio di carattere retrospettivo ha valutato l'impatto dei trattamenti di seconda linea in 181 pazienti seguiti in 8 diversi centri italiani (13). Centoventi pazienti erano già pre-trattati con Pemetrexed e di questi 42 avevano ricevuto un re-challenge. In questi pazienti si è osservato un controllo di malattia superiore (70.7% vs 52%;  $p=0.050$ ) così come una migliore sopravvivenza rispetto a coloro che avevano ricevuto altri farmaci (PFS: 6.2 vs 2.8 mesi,  $p=0.006$ ; OS: 10.6 vs 7 mesi,  $p=0.028$ ). All'analisi multivariata l'associazione di un derivato del platino con Pemetrexed si è associata con un incremento di sopravvivenza rispetto al re-challenge con il solo Pemetrexed.

Il ruolo della chemioterapia di seconda linea è stato valutato in uno studio di fase III randomizzato in aperto che ha confrontato Pemetrexed contro la migliore terapia di supporto (best supportive care - BSC) in pazienti che in prima linea avevano ricevuto una chemioterapia non contenente Pemetrexed (14). Lo studio ha incluso 243 pazienti e l'obiettivo principale dello studio era la sopravvivenza globale (OS) mentre gli obiettivi secondari dello studio comprendevano il tempo mediano alla progressione di malattia, la qualità di vita (valutata mediante il Lung Cancer Symptom Scale) e la tossicità. Lo studio non ha dimostrato differenze in OS tra braccio sperimentale e BSC (8.4 vs 9.7 mesi, HR 0.95; 95% CI, 0.71-1.27) tuttavia un numero superiore di pazienti ha ricevuto alla progressione un trattamento chemioterapico nel braccio di BSC rispetto a quello sperimentale (51.7% vs 28.5%,  $p=0.0002$ ) e di questi il 18.3% vs il 3.3% ha ricevuto Pemetrexed come successivo trattamento. Tale dato potrebbe aver contribuito all'assenza di vantaggio in termini di sopravvivenza. Si è evidenziato inoltre un vantaggio statisticamente significativo in PFS (3.6 vs 1.5 mesi,  $p=0.0148$ ), TTF (time to treatment failure - 3.6 vs 1.5 mesi,  $p<0.0001$ ), TTP (time to progression - 3.7 vs 1.5 mesi,  $p=0.0002$ ) e nel tasso di risposte obiettive (18.7% vs 1.7%,  $p<0.0001$ ) nel braccio sperimentale rispetto ai pazienti sottoposti a BSC. Nel braccio sperimentale infine si è osservata una maggiore tossicità, con tossicità di grado 3 o 4 prevalentemente ematologiche. Alla luce di questi risultati per i pazienti non sottoposti ad un trattamento chemioterapico di I linea contenente Pemetrexed, il trattamento con solo Pemetrexed può essere indicato.

#### Bibliografia

1. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2636–44.
2. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European organisation for research and treatment of cancer lung cancer group and the national cancer institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23:6881–9.

3. Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, et al. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer* 2008; 99:51–6.
4. O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol* 2006;17:270-5.
5. Zucali PA, Perrino M, Lorenzi E, et al. Vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;84:265-270
6. Stebbing J, Powles T, McPherson K, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2009;63:94-7.
7. van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, et al. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. Cancer*. 1999;85(12):2577–2582
8. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, et al. Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2005;16(6):923–92
9. Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I, et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer*. 2008;112(7):1555–1561.
10. Zauderer MG<sup>1</sup>, Kass SL<sup>2</sup>, Woo K<sup>3</sup>, Sima CS<sup>3</sup>, Ginsberg MS<sup>4</sup>, Krug LM<sup>5</sup>. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2014 Jun;84(3):271-4.
11. Bearz A, Talamini R, Rossoni G, et al. Re-challenge with pemetrexed in advanced mesothelioma: a multi-institutional experience. *BMC Res Notes* 2012; 5:482.
12. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2011; 72:73-77.
13. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2012; 75:360-367.
14. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008;26:1698–704.

### 2.5.2 CHIRURGIA

Il trattamento chirurgico è l'opzione terapeutica di prima scelta nel caso di neoplasie di istotipo epitelioide o bifasico in stadio I-IIIa; in tali casi l'intervento può essere anche inserito in un protocollo multimodale.

Il trattamento chirurgico può trovare indicazione in un setting di finalità curativa (radicalità) o meramente palliativa.

Il trattamento chirurgico con finalità curative è finalizzato alla rimozione di gran parte della malattia, ma una resezione completa sostanzialmente non è attuabile in quanto non è possibile rimuovere i residui microscopici della malattia, spesso presenti, che condizionano la prognosi in senso sfavorevole.

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  $\leq 70$  anni.
- Trattamento del MMP epiteliale o bifasico con componente epiteliale  $\geq 80\%$  stadio III – N0 con PS 0-1 e età  $\leq 70$  anni.
- Trattamento del MMP epiteliale o bifasico con componente epiteliale  $\geq 80\%$  stadio III – N1 con PS 0-1 e età  $\leq 70$  anni (casi selezionati).

Questi pazienti sono potenzialmente candidabili a chirurgia con finalità curativa nell'ambito di programmi multimodali (bi o trimodali). Per valutare l'effettiva elegibilità a tali trattamenti il paziente viene sottoposto ad ulteriori esami diagnostici 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.
- PET per escludere la presenza di lesioni a distanza.
- TAC recente.
- Mediastinoscopia o EBUS/EUS per escludere l'interessamento delle stazioni N2
- Laparoscopia in caso di sospetta estensione addominale.
- Ripetizione della toracoscopia videoassistita per definizione dell'estensione della malattia e pianificazione della chirurgia a discrezione del chirurgo

Se il Paziente non presenta controindicazioni alla chirurgia il programma può essere:

- Chirurgia up front esclusiva
- Trattamento bimodale: CT + chirurgia
- Trattamento trimodale: CT + chirurgia + RT

#### **2.5.2.1 Chirurgia in protocollo di trattamento bimodale (chemioterapia di induzione+chirurgia)**

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

E' riservata a pazienti in stadio I (T1a), pazienti selezionati stadio I (T1b) o stadio II (T2) con invasione parenchimale limitata ad un singolo segmento. Pleurectomia e decorticazione: exeresi en-bloc della pleura viscerale e parietale. 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. La procedura offre il vantaggio di un decorso postoperatorio con minori complicanze e un assetto cardiorespiratorio tardivo meno compromesso.

Esclude però la possibilità della radioterapia, con impatto sulla prognosi non ancora definibile..

#### **2.5.2.2 Chirurgia in protocollo di trattamento trimodale.**

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 protesi. Protezione del moncone bronchiale con lembo muscolare o grasso mediastinico.

Tale intervento, nell'ambito di una strategia trimodale, in studi clinici non controllati è stato associato ad un vantaggio prognostico seppure limitato ad un sottogruppo selezionato di pazienti con buon PS, istologia epitelioide e stadi precoci (T1 – T2, N0 - N1 e M0). Seppure teoricamente garantisca le migliori possibilità di cura in un sottogruppo super selezionato, il vantaggio prognostico va confrontato con la maggiore percentuale di complicanze e mortalità postoperatoria. La radioterapia nel trattamento trimodale viene effettuata entro 60 giorni lavorativi dalla data della chirurgia (in assenza di complicanze post-chirurgiche che possano ulteriormente posticipare tale limite temporale).

In ogni caso, è necessario che vengano osservati i principi di chirurgia oncologica che vengono di seguito elencati

- La resezione chirurgica deve essere eseguita in centri con elevata esperienza per questo tipo di intervento
- Le indicazioni all'intervento dipendono considerevolmente dalla accuratezza dell'esame istologico preoperatorio, che, oltre ad identificare l'istotipo di MPM, deve escludere con certezza che si tratti di localizzazione pleurica metastatica da neoplasia in altra sede. Pertanto il solo esame citologico è considerato insufficiente per esprimere la definitiva indicazione chirurgica
- L'iter chirurgico impone una attenta selezione dei pazienti, in particolare per quanto riguarda comorbidità e riserva funzionale cardiorespiratoria.
- In previsione di una successiva exeresi chirurgica radicale, il sito di accesso toracoscopico nella fase diagnostica dovrebbe essere incluso nella futura sede della toracotomia.
- Lo scopo della chirurgia è la massima citoreduzione possibile, cioè dovrebbe essere ottenuta la "resezione macroscopica completa". Nei casi nei quali questo risultato non può essere raggiunto l'intervento deve essere escluso o interrotto, tranne i casi nei quali l'asportazione di gran parte della malattia visibile non costituisca motivo di aumento della morbilità e mortalità.
- In linea di principio, l'EPP è un intervento potenzialmente in grado di ottenere la radicalità oncologica, ma recentemente la pubblicazione dei risultati del trial randomizzato MARS (Mesothelioma And Radical Surgery) hanno concluso che la EPP nell'ambito di un approccio multimodale non offre beneficio al paziente, ma anzi può essere detrimentalmente in termini di qualità di vita ed outcomes postoperatori. Infatti, la EPP è gravata di una elevata mortalità (5%) e morbilità (50%) anche presso i centri che eseguono routinariamente questo intervento.
- La P/D è oggetto del trial MARS 2, i cui risultati sono previsti nel 2022. Tuttavia, i dati della letteratura favoriscono la P/D rispetto alla EPP. In una recente review la sopravvivenza

mediana dopo P/D va dai 13 ai 29 mesi rispetto ai 12 -22 mesi della EPP, con una mortalità inferiore 1,7% vs 4,5%,  $p < 0,05$ . Un altro studio riporta risultati simili con una mortalità e morbilità a favore della P/D vs EPP, rispettivamente del 2,9% vs 6,8% ( $p=0,02$ ) e del 27% vs 62% ( $p < 0,0001$ )

- La scelta tra P/D e EPP deve tenere conto di numerosi fattori, quali età e stato funzionale del paziente, istologia della malattia, disponibilità di forme di trattamento RT o CHT intraoperatorio concomitante.
- Per i casi con malattia al I stadio (neoplasia limitata alla pleura N0-N1) ed istologia epitelioide, la P/D può rappresentare l'intervento di scelta, perché recenti studi hanno dimostrato gli stessi risultati in termini di sopravvivenza, ma con una significativa riduzione della mortalità operatoria e delle complicanze e consente di ottenere un ottimo controllo dei sintomi e soprattutto della recidiva di versamento pleurico
- Lo status N2 esclude il trattamento chirurgico, tranne nei casi espressamente previsti in trials clinici approvati.
- E' ancora discusso il ruolo della chemioipertermia intraoperatoria (HITOC), che può essere considerata e pianificata nell'ambito di specifici trials.
- Dopo l'intervento chirurgico deve sempre essere offerto il trattamento adiuvante chemio e/o radioterapico.

#### **2.5.2.2.1 CRITERI PER LA SCELTA DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO con intento radicale**

In mancanza di dati certi sul tipo di intervento che possa essere considerato il gold standard per il trattamento chirurgico del mesotelioma pleurico, e dato che il raggiungimento della radicalità è effettivamente più ipotetico che reale, non esistono tuttora indicazioni vincolanti sulla scelta e sul timing dell'opzione chirurgica riguardo alla sua collocazione all'interno di una delle tre categorie indicate: chirurgia upfront, trattamento bimodale, trattamento trimodale.

Chirurgia upfront: viene suggerita per il trattamento di tumori epiteliodi al I stadio T1-T2 N0, PS zero, età  $>65$  anni; assenza di comorbidità rilevanti. L'intervento potrà essere la P/D

Trattamento bimodale (neoadiuvante+P/D): il gruppo di lavoro ha deciso di adottare le stesse indicazioni per il reclutamento del trial MARS-2:

- Criteri di inclusione: età  $>16$  anni; istotipo epitelioide, sarcomatoide o bifasico; malattia confinata ad un emitorace stadio I-IIIa (anche N1); valutazione e proposta del team multidisciplinare; consenso informato.
- Criteri di esclusione: PS  $\geq 2$ ; preopFEV1 e/o DLCO  $\leq 20\%$ ; insufficienza cardiaca classe NYHA III-IV, frazione di eiezione  $<30\%$ ; Insufficienza renale cronica che richieda emodialisi; insufficienza epatica;

Trattamento trimodale: si adottano i medesimi criteri per il trattamento bimodale. La decisione viene demandata al team multidisciplinare

#### **2.5.2.3 Chirurgia palliativa**

Il Paziente che presenta versamento recidivante o massivo o intrattabile o l'intrappolamento del polmone è candidato a chirurgia palliativa. I tempi per la presa in carico dei pazienti deve essere molto ridotta.

A) 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.

B) Posizionamento di drenaggio endotoracico. Eventuale posizionamento drenaggio a permanenza con valvola unidirezionale tipo Heimlich che, in caso di versamento non controllato dalla pleurodesi o anche in caso di polmone intrappolato, risulta gestibile a domicilio anche per lunghi periodi di tempo.

C) 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. Occorre però tenere presente che il trial MESOVATS ha dimostrato l'assenza di vantaggio per il paziente in termini di OS, ottenendosi soltanto un miglioramento della QoL.

Dopo la chirurgia palliativa i pazienti in grado di affrontare ulteriori trattamenti vengono ridiscussi al GOM-M 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.

#### Bibliografia

- Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, Waller DA, Coonar AS, Bennett M et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014;384:1118–27.
- Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J 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.
- Saddoughi SA, Abdelsattar ZM, Blackmon SH. National trends in the epidemiology of malignant pleural mesothelioma: a national cancer data base study. *Ann Thorac Surg* 2018;105:432–7.  
Nelson DB, Rice DC, Niu J, Atay SM, Vaporciyan AA, Antonoff MB et al. Predictors of trimodality therapy and trends in therapy for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:960–6.
- Nelson DB, Rice DC, Niu J, Atay S, Vaporciyan AA, Antonoff M et al. Long-term survival outcomes of cancer-directed surgery for malignant pleural mesothelioma: propensity score matching analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:3354–62.
- Beebe-Dimmer J, Fryzek J, Yee C, Dalvi T, Garabrant D, Schwartz A et al. Mesothelioma in the United States: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clin Epidemiol* 2016;8:743–50.
- Damhuis RA, Khakwani A, De Schutter H, Rich AL, Burgers JA, van Meerbeeck JP. Treatment patterns and survival analysis in 9014 patients with malignant pleural mesothelioma from Belgium, the Netherlands and England. *Lung Cancer* 2015;89:212–17.
- Rosskamp M, Macq G, Nackaerts K, Praet M, Van Eycken L, Van Meerbeeck JP et al. Real-life treatment practice for malignant pleural mesothelioma in Belgium. *Lung Cancer* 2018;125:258–64.  
Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwistle J et al. Extra-pleural 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.

- Bovolato P, Casadio C, Bille` A, Ardisson F, Santambrogio L, Ratto GB et al. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma?: a multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. J Thorac Oncol 2014;9:390–96.
- Kucukoner M, Ali Kaplan M, Inal A et al. Clinical characteristics, treatment and survival outcomes in malignant pleural mesothelioma: an institutional experience in Turkey. J BUON 2014;19:164–70.
- Lim E. A feasibility study comparing (extended) pleurectomy decortication versus no pleurectomy decortication in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma: the MARS 2 study. Lung Cancer 2016;91:S71.
- Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D et al. Extra-pleural 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: 763–772.
- Cao CQ, Yan TD, Bannon PG, McCaughan BC. A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol 2010; 5: 1692–1703.
- Cao C, Tian D, Manganas C et al. Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. Ann Cardiothorac Surg 2012; 1: 428–437.

### 2.5.3 RADIOTERAPIA

Il ruolo della Radioterapia (RT) nel mesotelioma pleurico maligno (MPM) è in continua evoluzione in particolar modo nell’ambito del trattamento multidisciplinare. Questo è dovuto alla sua discreta radiosensibilità ed alla sua modalità più frequente di diffusione, confinata alla pleura omolaterale. Per tali ragioni potrebbe giovare, fra i diversi trattamenti, di un trattamento locale come la radioterapia.

La radioterapia potrebbe trovare un razionale, quindi, nel trattamento dei pazienti affetti da mesotelioma maligno pleurico nelle seguenti fattispecie:

- parte integrante della terapia trimodale nelle forme iniziali di malattia,
- nella profilassi delle ricadute parietali dopo diagnostica invasiva transparietale
- nella palliazione di sintomi tra i quali il dolore.

Premettiamo che la RT a scopo curativo nel mesotelioma non è suffragata da evidenze di elevata qualità (assenza di studi di fase III, livello di evidenza II), motivo per cui non è da proporre routinariamente. Si può prendere in considerazione nell’ambito di una gestione multidisciplinare ab initio del paziente, preferibilmente nell’ambito di trial clinici e richiede un expertise specifico. Inoltre la Radioterapia dell’emitorace, nel corso degli anni, è stata sempre una sfida per il radioterapista a causa delle notevoli dimensioni dei campi di irradiazione e delle conseguenti tossicità acute e croniche.

#### *2.5.3.1 L’integrazione della radioterapia nel trattamento multimodale del mesotelioma pleurico con finalità radicale*

La radioterapia potrebbe fornire un contributo determinante nel controllo di malattia per i pazienti candidabili, per stadio (I-III) e performance status, ad un trattamento multimodale con finalità curativa.

In tal senso tre sono i possibili scenari di impiego della radioterapia emitoracica: 1) radioterapia adiuvante dopo pneumonectomia extrapleurica (EPP), 2) radioterapia adiuvante dopo pleurectomia/decorticazione (P/D), 3) radioterapia neoadiuvante.

#### 2.5.3.1.1 Radioterapia adiuvante dopo pneumonectomia extrapleurica (EPP)

L'utilizzo della RT adiuvante sarebbe giustificato dalla elevata probabilità di residuo di malattia dopo chirurgia. L'approccio radioterapico dopo EPP è tra i 3 quello che vanta un maggior numero di esperienze, malgrado questo non può essere ad oggi considerato un approccio routinario. Evolutosi dalle forme iniziali di 3D-CRT e IMRT gravate da un alto tasso di recidiva locale in-field e di tossicità severa (polmonite fatale in  $\approx 50\%$  dei casi) [1, 2], è attualmente erogabile con un accettabile tasso di tossicità severa (5% di polmonite fatale) a fronte di un consistente controllo locale ( $> 90\%$ ) [3], grazie all'impiego di tecniche altamente conformate e guidate dalle immagini (image guided – IMRT) mirate al risparmio massimale del polmone superstite e ad una ottimale copertura del target [4, 5]. I suddetti risultati non sono stati tuttavia confermati dal trial multicentrico di fase II SAKK 17-04, in cui il braccio sottoposto a RT dopo CT neoadiuvante ed EPP non ha mostrato alcuna differenza significativa in termini di recidiva locoregionale rispetto al braccio non candidato ad RT [6]. Ciononostante alcune criticità di questo studio ne depotenziano i risultati che quindi sono da considerare insufficienti a minare la proponibilità di RT adiuvante dopo EPP, così come suggerito dal panel di esperti dell'ASCO 2018, da ESMO 2015 e da NCCN 2020 [7, 8, 9].

#### 2.5.3.1.2 Radioterapia adiuvante dopo pleurectomia/decorticazione (P/D)

Il recente proliferare di metodiche chirurgiche lung-sparing (pleurectomia/decorticazione, P/D) avanza il problema dell'irradiazione con polmone in sede dell'ex-cavità pleurica all'interfaccia con la parete toracica. Lo studio prospettico di fase II IMPRINT ha dimostrato la fattibilità della radioterapia emitoracica con metodica IMRT dopo P/D in concomitanza a chemioterapia non avendo riportato alcun caso di polmonite fatale [10]. Tuttavia la complessità di tale tecnica radioterapica ne impone l'esecuzione soltanto in centri di elevata esperienza. Nei 2 suddetti scenari la dose di prescrizione dovrà essere, compatibilmente col rispetto dei dose constraints, 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) [11]. 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. Uno studio prospettico del 2015 ha valutato un gruppo di pazienti sottoposti a RT dopo P/D estesa e parziale. Nei pazienti con residuo macroscopico è erogata una dose di 60 Gy a fronte di una dose profilattica di 50 Gy su tutta la pleura. La sopravvivenza nei due gruppi è risultata sovrapponibile indicando quindi che la RT è in grado di controllare la malattia macroscopica residua dopo chirurgia non radicale [12]. I dose constraints a cui far riferimento nelle due distinte condizioni sono quelli pubblicati dalla IASLC [13], il cui documento è di utile consultazione anche per la definizione dei volumi di trattamento. Per il contouring degli organi a rischio si faccia riferimento all'atlante RTOG. La radioterapia ad intensità modulata, nelle sue varianti rotazionali, guidata dalle immagini è la metodica di scelta e, 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 e/o RM per una definizione più accurata del target. Il trattamento radioterapico va iniziato tra le 4-8 settimane dopo la chirurgia o l'ultimo ciclo di chemioterapia.

#### 2.5.3.1.3 Radioterapia neoadiuvante

Quest'ultima eventualità prevede l'erogazione della radioterapia emitoracica prima della chirurgia (EPP) e di una chemioterapia adiuvante. Il razionale di questa sequenza deriva dal sospetto che la manipolazione chirurgica effettuata prima della radioterapia possa essere responsabile di disseminazione ed impianto di cellule clonogeniche nel campo operatorio e quindi condizionare una maggior frequenza di recidiva locoregionale che una radioterapia preoperatoria potrebbe efficacemente limitare. La fattibilità di tale approccio, concettualmente sovrapponibile alla radioterapia short-course per il carcinoma del retto, è stata effettivamente dimostrata nello studio SMART che prevede l'erogazione di un corso accelerato di radioterapia emitoracica alla dose totale di 25-30 Gy in 5 frazioni consecutive per una settimana di trattamento, seguito circa sei giorni dopo dall'intervento di EPP, prima che il paziente possa sviluppare una polmonite sintomatica [14]. Tale esperienza, seppur promettente, è comunque replicabile soltanto nell'ambito di trial clinici.

#### 2.5.3.2 Radioterapia profilattica dei tramiti chirurgici

Le procedure invasive quali la toracentesi, la biopsia TC guidata, il posizionamento di drenaggio o VATS (Toracosopia video- assistita) sono gravate da un 10% di ricaduta lungo il tramite. La radioterapia del tramite, per la prevenzione della recidiva, è stata valutata in alcuni studi, con risultati contrastanti. Boutin, 1995 ha randomizzato 40 pazienti ad eseguire o no radioterapia del tramite. La dose era di 21 Gy in 3 frazioni, somministrati 10-15 gg dopo la biopsia. I risultati furono di 0/20 ricadute nel braccio RT e di 8/20 ricadute nel braccio di osservazione,  $p < 0.001$  [15]. Un secondo studio Inglese del 2007, condotto da O'Rourke ha coinvolto 61 pazienti trattati con RT sul tramite versus osservazione: la dose era di 21 Gy in 3 frazioni entro 21 gg dalla biopsia o dal drenaggio. 4/31 pazienti nel braccio RT e 3/30 pazienti nel braccio osservazione svilupparono metastasi del tramite. I risultati in questo caso non evidenziano differenza statistica fra i 2 trattamenti. ( $p=0,748$ ) [16].

Nel 2016 sono stati pubblicati i risultati dello studio di fase III (SMART trial) [17] che ha arruolato 203 pazienti randomizzati all'esecuzione della RT a livello dei tramiti chirurgici entro 42 giorni dalla procedura erogando 21 Gy in 3 frazioni oppure la stessa dose entro 35 giorni dalla comparsa della recidiva a livello dei tramiti chirurgici. L'obiettivo primario era l'incidenza di riprese di malattia entro 7 cm dall'accesso chirurgico a un anno. La differenza tra chi eseguiva la RT immediata rispetto al gruppo della RT differita non è risultata statisticamente significativa (9% vs 16%,  $p=0,14$ ). Questo studio ha anche inoltre la qualità di vita ed i benefici avvertiti dal paziente e nessuna differenza è stata rilevata a favore del trattamento immediato. Un ulteriore trial multicentrico di fase III del 2019 ha randomizzato 375 pazienti a ricevere RT profilattica dei tramiti chirurgici (dose 21 Gy in frazioni) vs osservazione. A 12 mesi la percentuale di recidive era 8.1% vs 10.1% ( $p=0.59$ ) [18] Questi dati sono stati ulteriormente confermati da una recente metanalisi [19]. Possiamo concludere che questa procedura non ha un ruolo nella pratica clinica fatta eccezione per i pazienti con evidenza all'esame istologico dopo chirurgia di insemnamento dei tramiti. In quest'ultimo gruppo può essere proposto un trattamento radioterapico [20].

#### 2.5.3.3 Radioterapia palliativa

Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico, l'infiltrazione della parete toracica è spesso causa di dolore neuropatico. Nonostante la terapia farmacologica il controllo del dolore è spesso non ottimale [21]. La radioterapia svolge un ruolo importante consentendo, in oltre la metà dei pazienti, un'adeguata palliazione specialmente nei casi di infiltrazione della parete toracica.

Nonostante un largo utilizzo della RT palliativa le evidenze a supporto di tale trattamento sono limitate a causa della poca riproducibilità della risposta che varia dallo 0 al 69%. Sono generalmente utilizzati ipofrazionamenti della dose (singole frazioni di 3-5 Gy, dose totale 30-40 Gy). In particolare la dose di 20 Gy in 5 frazioni ha evidenziato un miglioramento del dolore nel 35% dei casi con risoluzione completa della sintomatologia nel 13% [22]. Il trattamento con radioterapia della dispnea e della disfagia non sembra altrettanto efficace.

## BIBLIOGRAFIA

- Gupta V, Krug LM, Laser B, et al. Patterns of local and nodal failure in malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy and photon-electron radiotherapy. *J Thorac Oncol.* 2009;4(6):746-750. doi:10.1097/JTO.0b013e3181a5292c.
- Rice DC, Stevens CW, Correa AM, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(5):1685-1693. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.04.076.
- Trovo M, Franceschini D, Furlan C, et al. Extra-pleural pneumonectomy in the era of image-guided intensity-modulated radiotherapy. *Radiol Med.* 2019;124(9):854-859. doi:10.1007/s11547-019-01030-y.
- 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;10:267.
- 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;8:238-245.
- 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;16:1651-1658.
- Kindler HL, Ismaila N, Armato SG 3rd, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(13):1343-1373. doi:10.1200/JCO.2017.76.6394.
- Baas P, Fennell D, Kerr KM, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v31-v39. doi:10.1093/annonc/mdv199.
- NCCN guidelines Version 1.2020 Malignant Pleural Mesothelioma.
- 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(23):2761-2768. doi:10.1200/JCO.2016.67.2675.
- 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(4):788-795. doi:10.1067/mtc.2001.116560.
- 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
- Gomez DR, Rimner 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;14(7):1172-1183. doi:10.1016/j.jtho.2019.03.030.

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(2):468-473. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.09.129.

Boutin C, Rey F, Viallat JR et al. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest;* (1995) 108: 754-8

O'Rourke N, Garcia GC, Paul J et al (2007). A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol;* 84:18-22

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.

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: 1200–1208

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

Linee guida AIOM Mesotelioma pleurico 2018

Price A. What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *Oncologist* 2011; 16:359-365

MacLeod N, Chalmers A, O'Rourke N, et al. Radiotherapy useful for treating pain in mesothelioma? A phase II trial. *J Thorac Oncol* 2015; 10:944-950

#### 2.5.4 FOLLOW UP

Il disegno di un programma di follow up dopo trattamento per MPM è scarsamente raccomandato in letteratura per la mancanza di evidenze che indichino un beneficio del trattamento precoce della recidiva in seconda linea in assenza di sintomi rispetto al trattamento differito alla comparsa di sintomatologia.

Per contro, il follow up appare invece utile nei pazienti inseriti in studi clinici controllati.

Tuttavia, esiste un accordo generale, formalizzato nelle principali linee guida nazionali AIOM 2019 ed internazionali ESTS-ERS 2020, che prevede un esame clinico periodico ogni 3-6 mesi nei primi due anni e successivamente a cadenza annuale, eventualmente associato all'esecuzione di una radiografia del torace/TC del torace in tutti pazienti candidabili ad un eventuale trattamento di seconda linea.

È importante eseguire ulteriori accertamenti nel caso in cui l'esame clinico suggerisca una possibile recidiva/progressione di malattia, in modo da poter mettere in atto trattamenti palliativi sia di tipo interventistico (toracentesi, pleurodesi, paracentesi) che medico (chemioterapia di seconda linea). In tale senso è consigliato istruire i pazienti e/o i loro caregiver circa la necessità di rivolgersi al proprio medico al momento dell'insorgere dei potenziali sintomi correlabili con la malattia di base dopo qualsiasi forma di trattamento. Tali sintomi sono innanzitutto la dispnea ed il dolore toracico, ed in minor misura tosse, anoressia perdita di peso, facile affaticamento, sudorazione e disfagia (308, 311, 312)

Non ci sono dati che definiscono un ruolo per la PET o la RM nel follow up del MPM.



Parimenti, in atto non ci sono sufficienti evidenze per l'uso routinario di biomarcatori, come la mesotelina, sia per prevedere la risposta al trattamento che la progressione di malattia. Lo sviluppo dei trattamenti target e della immunoterapia nel prossimo futuro potrà indurre gli oncologi a modificare l'attuale atteggiamento nei confronti del follow up.

## **IL Mesotelioma Pleurico. PARTE TERZA: SETTING ASSISTENZIALI E PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI**

In questo capitolo vengono delineate le varie fasi del percorso assistenziale del paziente, che ha inizio presso l'ambulatorio del medico di base, il quale deve essere in grado di riconoscere tra i suoi assistiti coloro che potenzialmente possono essere ammalati di MPM.

In presenza di sintomatologia sospetta (dispnea da sforzo da versamento monolaterale insorta in maniera subdola, dolore toracico terebrante tendente alla recidiva), soprattutto se insorgente in persona con anamnesi a rischio di esposizione all'amianto (individuo, o suo congiunto, esercitante una professione a rischio, paziente che risiede in zona a rischio ambientale), il medico di base potrà proporre un primo approfondimento diagnostico di imaging di screening (Rx torace, TC torace senza mdcv).

Qualora il sospetto clinico venisse confermato dalla presenza di un reperto che orienti verso una patologia pleurica, il medico di base dovrà inviare il paziente presso un ambulatorio specialistico (pneumologia o chirurgia toracica), con codice di priorità "urgente", dove verrà valutata l'opportunità di procedere ad approfondimento diagnostico di secondo livello (toracosopia e biopsie).

Confermato il sospetto clinico-radiologico di mesotelioma (dimostrazione istologica di malattia), il paziente deve essere gestito da un centro specialistico o comunque da un centro monospecialistico organizzato in network che sia sede di team multidisciplinare, che disporrà l'esecuzione di eventuali ulteriori accertamenti di terzo livello (stadiazione e valutazione funzionale cardiorespiratoria per intervento) ai fini della formulazione della definitiva proposta terapeutica.

Pertanto, i settings assistenziali dove devono essere gestite le varie fasi del processo di diagnosi e cura, riassunti nelle tabelle che seguono, sono:

FASE 1 – ALLARME CLINICO (sintomatologia; anamnesi personale, professionale, ambientale; imaging di base sospetto) -> MEDICO DI BASE

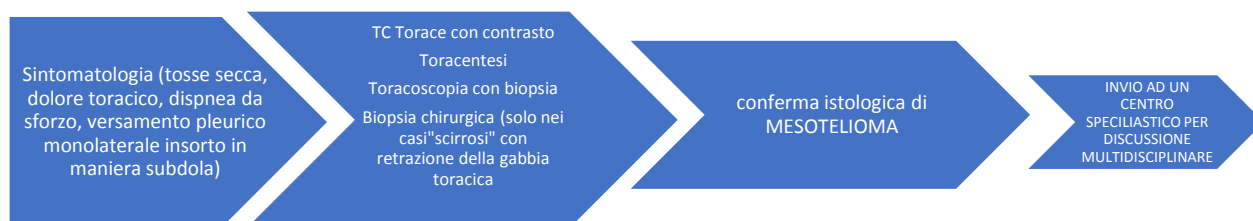
FASE 2 – ACCERTAMENTO DI MALATTIA (esame istologico) -> Pneumologia o Chirurgia Toracica per esecuzione toracosopia diagnostica

FASE 3 – TEAM MULTIDISCIPLINARE (proposta di cura) -> centro specialistico

FASE 4 – TRATTAMENTO -> centro specialistico o centro erogatore monospecialistico autorizzato

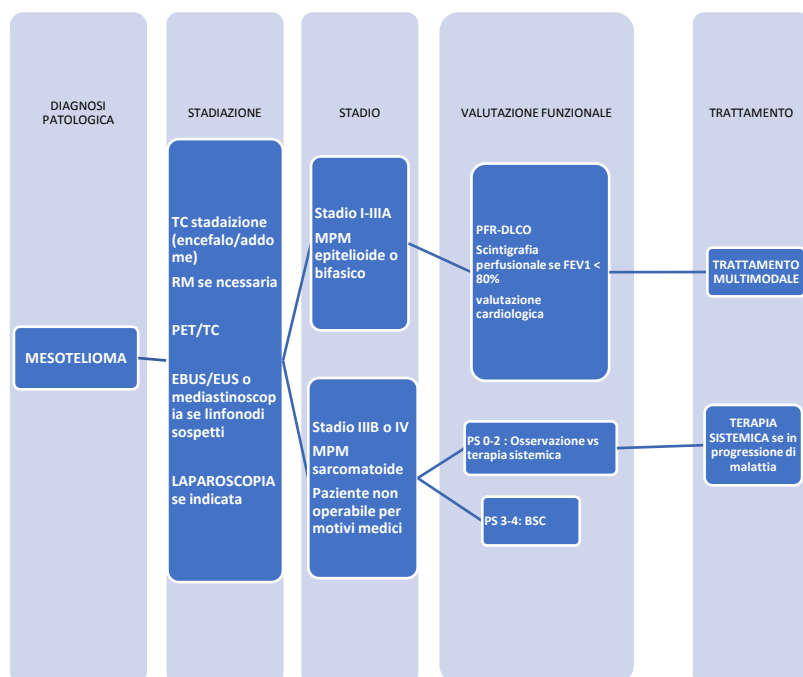
FASE 5 – FOLLOW UP -> centro specialistico o centro erogatore monospecialistico autorizzato

**TABELLA 3.1: Mesotelioma pleurico maligno. Algoritmo diagnostico iniziale**

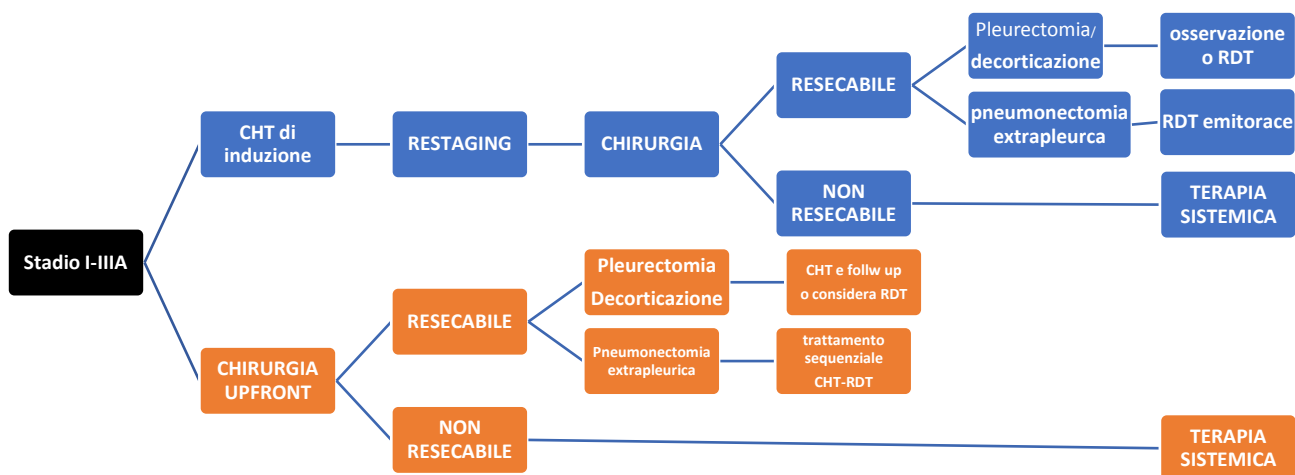


**Tabella 3.2 – Mesotelioma pleurico maligno – STADIAZIONE E VALUTAZIONE**

**TERAPEUTICA**



**Tabella 3.3 – TRATTAMENTO MULTIMODALE**



Nota: in attesa che si concluda lo studio MARS-2 sulla effettiva efficacia del trattamento bimodale (neoadiuvante+P/D) vs Chemioterapia, i criteri della scelta del trattamento sono quelli richiamati al capitolo 2.5.2.2.1

Tabella 3.4 - tipologie di trattamento approvato sulla base delle evidenze cliniche e scientifiche.

TRATTAMENTO	Setting assistenziale	INDICAZIONE	Tipo di trattamento	note
<b><u>CHIRURGIA</u></b>	PALLIATIVO	Versamento pleurico	PLEURODESI	Talcaggio superiore a decorticazione in VATS
	RADICALE/DEBULKING	Stadio I-II; MIS; WDPM; PS 0-2	PD	Prima opzione terapeutica in setting multidisciplinare
	RADICALE	Stadio I-II; MIS; WDPM; PS 0-1	EPP	eseguibile in pazienti selezionati e centri altamente specializzati
<b><u>CHEMIOTERAPIA</u></b>	NEOADJ	Stadio I-III; MIS; WDPM; PS 0-2	Cisplatino o carboplatino +/- Pemetrexed	Uso off-label: carboplatino in caso di controindicazione o intolleranza a cisplatino; Cisplatino in monoterapia
	ADJ	Stadio I-III; PS 0-2	Cisplatino o carboplatino +/- Pemetrexed	Uso off-label
	PRIMA LINEA	Malattia non resecabile; PS 0-2	Cisplatino o carboplatino +Pemetrexed	Uso off-label: carboplatino in caso di controindicazione o intolleranza a cisplatino; Cisplatino in monoterapia
	PRIMA LINEA	Malattia non resecabile; PS 0-2	Cisplatino + Pemetrexed + Bevacixumab seguito da Bevacixumab di mantenimento	Uso off-label
	PRIMA LINEA	Malattia non resecabile; PS 0-2	Gemcitabina +/- Cisplatino o Carboplatino	Uso off-label
	SECONDA LINEA	Ripresa di malattia; PS 0-2	Pemetrexed se non usato in prima linea; Rechallenge con	

			platino/pemetrexed	
	SECONDA LINEA	Ripresa di malattia; PS 0-2	Vinorelbina	Uso off-label
	successive	Ripresa di malattia; PS 0-2	Possibile rechallenge	Uso off-label
<b>IMMUNOTERAPIA</b>	ANCORA NON APPROVATA IN ITALIA			Solo uso compassionevole
<b><u>RADIOTERAPIA</u></b>	PREVENZIONE	MAI INDICATA		
	NEOADIUVANTE	Scarsa evidenza	Tecniche ad intensità modulata statica o volumetrica	Solo in setting multidisciplinare Aumento delle complicanze chirurgiche senza evidenza di vantaggio
	ADJ POST PD	Scarsa evidenza	Tecniche ad intensità modulata statica o volumetrica	Accurata selezione di pazienti Alto rischio di tossicità
	ADJ POST EPP	indicata	Tecniche ad intensità modulata statica o volumetrica	Attenzione al rispetto degli organi vicini e del polmone controlaterale (letalità)
	RDT+CHT	Stadio III	Tecniche ad intensità modulata statica o volumetrica	Possibile ma attenzione al rischio di aumento di tossicità
	PALLIATIVA	Sul sito target	Tecniche conformate ad intensità modulata e stereotassiche	

LEGENDA: PD: pleurectomia/decorticazione; EPP: extrapleural pneumonectomy; MIS: Mesotelioma in situ; WDPM: well-differentiated papillary adenocarcinoma;

## 4. IL MESOTELIOMA PERITONEALE

Il mesotelioma peritoneale è un tumore primitivo del peritoneo che origina dalle cellule parietali (mesotelio) della cavità peritoneale e rappresenta il 10-30% di tutti i mesoteliomi maligni. In Italia, ha un'incidenza, calcolata su 1.000.000 abitanti/anno, di 1.2 nel sesso femminile e 2.6 in quello maschile. Solitamente viene diagnosticato in età adulta (età media: 55 anni).

Non è stata chiarita la relazione tra il mesotelioma peritoneale e l'esposizione all'amianto, in particolare nelle donne, come invece è stato dimostrato per il mesotelioma maligno della pleura. Sono stati suggeriti altri fattori eziologici, come l'esposizione all'erionite, le infezioni virali, i prodotti vaccinali e/o la suscettibilità genetica.

Istologicamente si suddivide in localizzato e diffuso. Il primo gruppo, sostanzialmente benigno, comprende il tumore adenomatoide ed il tumore fibroso solitario. Il mesotelioma diffuso si suddivide, a sua volta, in bordeline (MCPM: MultiCystic Peritoneal Mesothelioma – WDPM: Well-Differentiated Papillary Mesothelioma) e maligno (DMPM: Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma, che comprende la forma epiteliode, sarcomatoide e bifasica).

I segni clinici caratteristici sono la distensione addominale, la presenza di una massa addominale, l'alterazione dello stato di salute generale, la perdita di peso e l'ascite; talvolta può essere un riscontro occasionale in corso di interventi chirurgici eseguiti in urgenza.

L'imaging si basa sull'ecografia, la tomografia computerizzata e la PET-TC ed è fortemente coadiuvato dalla laparoscopia esplorativa, che consente di effettuare, in assenza di lesioni macroscopiche biopsizzabili per via percutanea, la valutazione dell'estensione di malattia e multiple macrobiopsie. La diagnosi differenziale si pone soprattutto con la carcinosi peritoneale e con il carcinoma peritoneale primitivo. IL CA125 ed il CA15.3 risultano alterati, nel DMPM, rispettivamente nel 53.3% e nel 48.5% dei casi.

La strategia terapeutica richiede un approccio multidisciplinare e deve essere discussa da esperti presso un centro specializzato.

Nonostante i miglioramenti ed i progressi della chemioterapia sistemica, la sopravvivenza media si attesta sui 12 mesi. Negli ultimi decenni, la prognosi e la qualità della vita sono state influenzate positivamente da alcune tecniche quali la Chirurgia Citoriduttiva (CRS) associata alla Chemioipertermia Peritoneale (HIPEC), che hanno consentito di raggiungere una sopravvivenza media che può superare i 50 mesi ed una sopravvivenza a 5 anni del 50%.

Nei pazienti già sottoposti a più di una linea di chemioterapia sistemica e non candidabili a CRS + HIPEC può essere presa in considerazione la possibilità di eseguire alcuni cicli di Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC).

#### CRS + HIPEC

I primi tentativi nell'uso della chemioterapia intraperitoneale sono stati descritti da Long e coll. nel 1969. Ulteriori studi sull'utilizzo intraperitoneale del 5-FU sono stati poi condotti, con risultati incoraggianti, al National Cancer Institute di Bethesda. Recenti lavori hanno focalizzato l'attenzione sull'utilizzo della chemioipertemia intraperitoneale utilizzando temperature di 42-43 °C.

La farmacocinetica della chemioterapia intraperitoneale indica che alte concentrazioni di agenti, come il 5-FU e la Mitomicina C (MMC) possono essere portati ai depositi peritoneali tumorali, con tossicità sistemica accettabile. La penetrazione è particolarmente efficace sui depositi tumorali che non hanno invaso profondamente la superficie peritoneale. L'utilizzo di una soluzione ipertermica aumenta l'azione citotossica tumorale, con effetto sinergico, rispetto alla stessa soluzione a temperatura corporea.

Il razionale dell'HIPEC è rappresentato dalla possibilità di considerare la cavità peritoneale un vero e proprio "santuario farmacologico" grazie alla presenza della barriera peritoneo-plasmatica che

impedisce ad alcuni farmaci antineoplastici di raggiungere il circolo sistemico. Tale barriera risulta indipendente dal mesotelio ed è in grado di trattenere farmaci in base alla loro idrofilia ed al peso molecolare. L'ipertermia è poi elemento di grande importanza in quanto rende più efficaci e selettivi i farmaci in perfusione, migliorando anche la loro profondità di penetrazione nel tessuto neoplastico. L'effetto antineoplastico risulta, dunque, non solo additivo, ma sinergico.

L'HIPEC è, tuttavia, realmente efficace solo se preceduta da una chirurgia citoriduttiva molto aggressiva, volta ad ottenere un residuo macroscopico di malattia nullo (CC-score); se singoli nodi tumorali non possono essere rimossi, la loro dimensione massima deve essere di 2,5 mm. L'atto chirurgico diventa, quindi, parte integrante e fondamentale del trattamento dei tumori peritoneali.

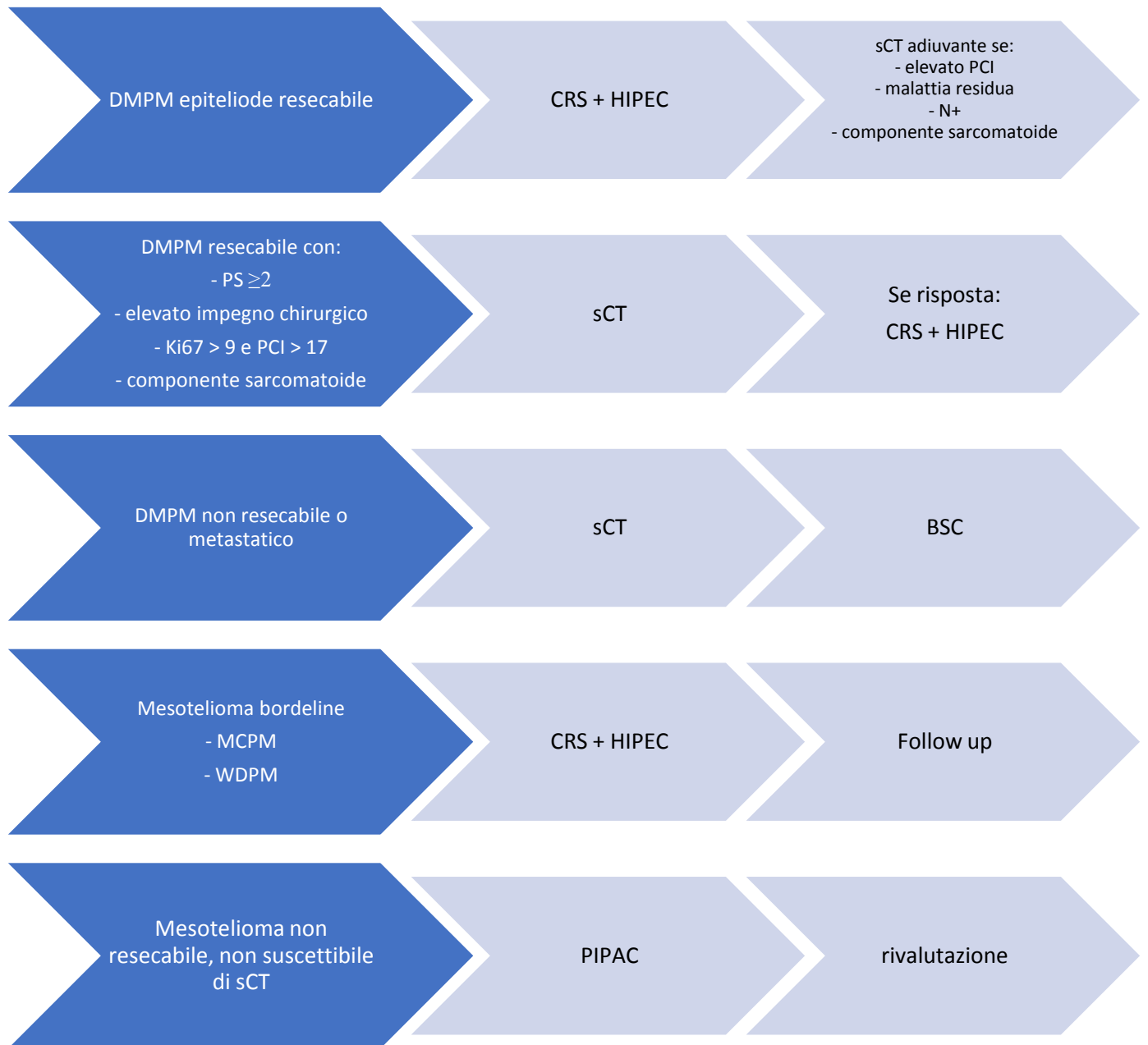
La tecnica di citoriduzione chirurgica prevede l'asportazione di tutti gli organi interessati dal processo neoplastico ma, soprattutto, l'asportazione, totale o regionale, del peritoneo, mediante elettrofolgorazione (electrosurgery) con carbonizzazione degli strati cellulari più superficiali.

Di fondamentale importanza da un punto di vista prognostico risultano la diffusione della malattia a livello peritoneale, misurata mediante il Peritoneal Cancer Index (PCI) e l'entità della malattia residua post-chirurgica, valutata mediante il Cytoreduction Score (CC-score).

#### PIPAC

Nei pazienti già sottoposti a più di una linea di chemioterapia sistemica e non candidabili a CRS + HIPEC può essere presa in considerazione la possibilità di eseguire alcuni cicli terapeutici di pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). Circa un decennio fa, è stato proposto, infatti, dal Prof. Raymond di applicare la chemioterapia intraperitoneale in forma pressurizzata con approccio laparoscopico al fine di sfruttare le proprietà fisiche dei gas e della pressione intraddominale). In modelli animali, questo concetto ha permesso di ottenere una miglior distribuzione di un colorante vitale all'interno della cavità peritoneale ed una maggior penetrazione nel peritoneo rispetto alla chemioterapia veicolata da perfusato; incrementando, inoltre, la pressione intraperitoneale, è possibile aumentare l'uptake dei farmaci da parte dei tessuti.

## ALGORITMO TERAPEUTICO



**Abbreviazioni:** **DMPM:** Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma – **PCI:** Peritoneal Cancer Index – **CRS:** CytoReductive Surgery – **HIPEC:** Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy – **sCT:** systemic ChemoTherapy – **BSC:** Best Supportive Care – **MCPM:** MultiCystic Peritoneal Mesothelioma – **WDPM:** Well-Differentiated Papillary Mesothelioma – **PIPAC:** Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy



## 5. IL MESOTELIOMA: SUPPORTO PSICO-ONCOLOGICO

La diagnosi di MPM è una delle diagnosi oncologiche a più elevato impatto psicologico, sociale e relazionale, sia sul paziente che sui suoi familiari.

Trattandosi di una neoplasia rara a prognosi infausta, che spesso si presenta con sintomi gravemente invalidanti, quali dolore toracico, dispnea, tosse, cardiopalmo, e sottoposta ad esposizione mediatica a causa dei risvolti legali connessi all'esposizione all'amianto, già la fase di comunicazione della diagnosi risulta essere un evento altamente traumatico a livello soggettivo e familiare, che scatena emozioni dolorose, difficilmente elaborabili senza un adeguato intervento psicoterapico.

Per questi motivi è raccomandato un approccio multidisciplinare che includa una presa in carico psicologica tempestiva di malati e familiari.

Alcune ricerche internazionali, come la survey condotta dalla British Lung Foundation (BLF) ha rilevato come i pazienti affetti da MPM presentino un quadro psicopatologico caratterizzato da *ansia* (67%), *depressione* (52%), *paura* (51%) e *alienazione* (41%).

In Italia le ricerche condotte a Casale Monferrato hanno confermato tali dati, evidenziando la presenza di *disinvestimento socio-affettivo*, *somatizzazioni*, *perdita della capacità di decision-making*, *scoraggiamento* e *demoralizzazione*. Inoltre, è emerso quanto l'esposizione lavorativa ed ambientale ad amianto rappresenti per la comunità una vera e propria catastrofe sociale. *Isolamento* ed *esclusione* vengono sperimentati in particolar modo dai caregiver dei pazienti deceduti per MPM, che si sentono messi da parte dalla comunità in quanto con i loro lutti ricordano a tutti la pericolosità del luogo in cui continuano a vivere (Borgogno et al., 2015).

Un supporto psicologico da parte di personale qualificato andrebbe proposto in fase di **prevenzione** anche alla popolazione di aree esposte all'amianto al fine di discutere e illustrare il rischio effettivo di sviluppare la malattia, favorire la convivenza con tale rischio, ridurre l'angoscia e l'accesso improprio ai servizi sanitari.

Nel percorso di malattia del paziente affetto da MPM il ruolo delle **cure palliative simultanee** è decisivo e la presenza di un team con esperienza nella gestione dei sintomi dovrebbe affiancare gli specialisti che hanno in carico il paziente per garantirne la migliore qualità di vita possibile.

Se ne conviene, visto l'alto livello di distress correlato, soggettivo, familiare e sociale, che l'intervento psicologico sia inserito in un modello di integrazione stabile in equipe multidisciplinare (**GOM**), come previsto nelle Linee-Guida delle principali patologie oncologiche, e che si attui in tutte le fasi di malattia, con percorsi di prevenzione e cura del disagio psico-sociale, siano essi di supporto o più specificamente psicoterapeutici, per pazienti e familiari, come previsto dal Piano Oncologico Nazionale 2010-2012.

Il protocollo deve prevedere come momento di *Screening nell'assistenza ospedaliera* la somministrazione del **Termometro del Distress**, quale strumento univoco e validato, e il suo inserimento in Cartella Clinica.

L'*Intervento* deve prevedere l'adozione di una specifica **Scheda Psico-oncologica Multidimensionale** per la valutazione, il monitoraggio e la presa in carico del paziente e dei suoi bisogni, in ogni fase della malattia e delle cure (diagnosi, terapia attiva, off-

therapy, cure palliative, lutto) o in ogni momento rilevato critico dal paziente, dalla famiglia o dall'equipe.

Nel dettaglio, seguendo le Linee Guida previste per la pratica clinica psicologica in oncologia, indicate da Società Nazionali ed Internazionali, lo psico-oncologo deve:

- Identificare attraverso screening psicologico, lungo il percorso di malattia e di cura e nei passaggi significativi, il grado di distress, i bisogni psicosociali e i disturbi psichici presenti;
- Promuovere livelli di comunicazione e protocolli di informazione efficaci tra pazienti, familiari ed equipe curante;
- Collaborare all'interno della equipe curante alla programmazione di interventi terapeutici personalizzati, nel rispetto dei bisogni psicosociali del paziente e dei suoi familiari, in linea con le più recenti indicazioni dell'OMS sull' adherence e con il modello di engagement dei pazienti come nuova forma di presa in carico della persona;
- Supportare i pazienti e le loro famiglie nel processo di adattamento alla patologia ed agli effetti dei trattamenti e nell'adozione di strategie di adattamento efficaci;
- Trattare clinicamente le problematiche psicologiche attraverso terapie individuali, di coppia, familiari e di gruppo;
- Realizzare percorsi formativi specifici per il personale sulla comunicazione e sulla relazione terapeutica efficace in Oncologia, e limitare o prevenire il disagio emotivo dell'operatore nel processo di cure del paziente, come ampiamente riconosciuto in letteratura e nei programmi di formazione sanitaria.

## Bibliografia

1. Linee guida AIOM. Assistenza psico-sociale dei malati oncologici. Edizione 2019.
2. Linee guida SIPO: Standard opzioni e raccomandazioni per una buona pratica psico-oncologica.
3. NCCN Guidelines version 2.2018 Distress Management. 2018
4. Di Cesare, P., Crivellari, S., Gallizzi, G., Guglielmucci, F., Franzoi, I.G., Pepoli, A., Degiovanni, D., Grosso, F., Granieri, A - Azienda Ospedaliera Nazionale "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" - Working Paper of Public Health nr 04/2016
5. Grassi, L., Johansen, C., Annunziata, M. A., et al. - Screening for Distress in Cancer Patients – A multi center, nationwide study in Italy - American Cancer Society 2013;119:1714-21.
6. Holland, J. C., Andersen, B., Breitbart, W.S., et al. - Distress management - J Natl Compr Canc Netw. 2010;8:448-485.
7. M.Biondi, A. Costantini, Thomas N. Wise - Psiconcologia - Raffaello Cortina Editore 2013
8. Sabate E. WHO Adherence Meeting Report. Geneva , World Health Organization, 2001
9. Modello di Engagement: G. Graffigna & S. Barelo - Engagement: un nuovo modello di partecipazione in sanità - Pensiero scientifico Editore 2018



**TERMOMETRO DEL DISTRESS**  
National Comprehensive Cancer Network, Practice Guidelines in Oncology, v.1.2007

La preghiamo di cerchiare il numero (da 0 a 10) che meglio descrive la quantità di disagio emotivo che ha provato nell'ultima settimana, oggi compreso.

La preghiamo di indicare con una crocetta quali, tra le seguenti voci, sono state un problema o una causa di disagio nell'ultima settimana, oggi compreso.

**PROBLEMI PRATICI**

- ☐ nella cura dei figli
- ☐ di alloggio
- ☐ economici
- ☐ scolastico/lavorativi
- ☐ di trasporto

**PROBLEMI RELAZIONALI**

- ☐ nel rapporto con il partner
- ☐ nel rapporto con i figli
- ☐ nel rapporto con altri

**PROBLEMI EMOZIONALI**

- ☐ depressione
- ☐ paura
- ☐ nervosismo
- ☐ stanchezza
- ☐ preoccupazione
- ☐ perdita di interessi nelle usuali attività

**ASPETTI SPIRITUALI**

- ☐ problemi inerenti la propria fede o gli aspetti spirituali (ad es. il senso dell'esistenza)

**PROBLEMI FISICI**

- ☐ problemi di sonno
- ☐ dolore
- ☐ problemi a lavarsi/vestirsi
- ☐ nausea
- ☐ senso di fatica e stanchezza
- ☐ problemi a muoversi
- ☐ problemi respiratori
- ☐ ulcere alla bocca
- ☐ problemi ad alimentarsi
- ☐ difficoltà a digerire
- ☐ stipsi
- ☐ disturbi della minzione
- ☐ febbre
- ☐ secchezza della cute, prurito
- ☐ naso chiuso, senso di secchezza
- ☐ formicolio alle mani o ai piedi
- ☐ senso di gonfiore
- ☐ problemi sessuali
- ☐ diarrea
- ☐ problemi di memoria o di concentrazione
- ☐ problemi su come ci si vede o come si appare

ALLEGATO 1: Scheda valutazione psico-oncologica multidimensionale

43

## 6. INDICATORI DI PERFORMANCE

In questa sezione sono riportati gli indicatori che saranno proposti, attraverso una apposita check list, a tutte le strutture sanitarie siciliane pubbliche e private accreditate e che saranno utilizzati in sede di valutazione delle performance per definire una apposita rete oncologica assistenziale per il MPM, che consisterà, come per le altre reti oncologiche tumore-specifico della ReOS, di Centri Specialistici (CS) e di centri erogatori di primo livello (CE).

Trattandosi di malattia rara, gli indicatori saranno usati in una prima fase per tracciare una mappa delle strutture sanitarie siciliane presso le quali vengono erogate prestazioni assistenziali diagnostico-terapeutiche per il MPM e Mesotelioma Peritoneale

Contemporaneamente, il Registro Mesoteliomi della Regione Sicilia, in concerto con il Dipartimento della Prevenzione ed Epidemiologia dell'assessorato forniranno le mappe delle aree di incidenza della malattia e delle strutture che effettuano la segnalazione.

Per il Mesotelioma Pleurico, gli indicatori sono suddivisi in

### 6.1 INDICATORI DI ORGANIZZAZIONE DELLA STRUTTURA (O)

- O1: n. casi discussi e registrati nel TEAM MULTIDISCIPLINARE per definire la best option terapeutica da proporre al paziente
  - O2: disponibilità della toracosopia (S/N)
  - O3: disponibilità anatomia patologica (S/N)
  - O4: disponibilità della PET (S/N)
  - O5: disponibilità della TERAPIA INTENSIVA (S/N)
  - O6: disponibilità di centro immunotrasfusionale (S/N)
- \* per disponibilità si intende la possibilità di erogare le relative prestazioni all'interno della stessa struttura

### 6.2 DIAGNOSI E STADIAZIONE (D)

- D1: n. casi osservati per struttura
- D2: n. casi diagnosticati con istologia in corso di toracosopia
- D3: n. PET effettuate nel corso del ricovero
- D4: n. esami di stadiazione invasiva del mediastino (EBUS, mediastinoscopia)

### 6.3 TRATTAMENTO (T):

- T1: n. interventi chirurgici effettuati, di cui
  - T1.1: pleuropneumectomia allargata
  - T1.2: pleurectomia/decorticazione con/senza protesizzazione pericardica e diaframmatica
- T2: pleurodesi primaria
- T3: RADIOTERAPIA n. casi trattati suddivisi in
  - T3.1: Radioterapia dopo pleuropneumectomia
  - T3.2: Radioterapia dopo pleurectomia/decorticazione
  - T3.3: Radioterapia neoadiuvante
  - T3.4: Radioterapia a scopo palliativo
- T4: Terapia sistemica
- T4.1: N. casi trattati in prima linea con cisplatino + pemetrexed
- T4.2: N. casi trattati in prima linea con carboplatino + pemetrexed
- T4.3: N. casi trattati in seconda linea
- T4.4: N. casi trattati in terapia neoadiuvante

- T4.5: N. casi trattati con immunoterapia

#### 6.4 EFFICIENZA/EFFICACIA (E)

- E1: Intervallo fra comparsa dei sintomi e diagnosi
- E2: mortalità operatoria
- E3: mortalità ospedaliera
- E4: degenza media pazienti trattati con chirurgia
- E5: PFS e OS chirurgia upfront
- E6: PFS e OS in giorni trattamento bimodale (chir+CHT)
- E7: PFS e OS trattamento trimodale (chir+CHT+RDT)
- E8: PFS e OS trattamento CHT

#### 6.5 Mesotelioma peritoneale: indicatori di organizzazione della struttura

##### INDICATORI DI ORGANIZZAZIONE DELLA STRUTTURA

O1: presenza del TEAM multidisciplinare INTERNO alla struttura (S/N);

in caso di N, specificare:

O1.1: disciplina/e e sede delle altre strutture del network oncologico siciliano, ESTERNE alla struttura (riportare gli estremi dell'atto di collaborazione con tali strutture; v. contesto normativo requisiti CS e CEA pag. 4)

O2: disponibilità per mesotelioma peritoneale di HIPEC e PIPAC (S/N)

O3: disponibilità anatomia patologica (S/N)

O4: disponibilità della PET (S/N)

O5: disponibilità della TERAPIA INTENSIVA (S/N)

O6: disponibilità di centro immunotrasfusionale (S/N)

- \* per disponibilità si intende la possibilità di erogare le relative prestazioni all'interno della stessa struttura