

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Mesotelioma

Edizione 2021



Tabella 1. Figure professionali ed unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UO) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza e che costituiscono il GOM mesotelioma.

ACCOGLIENZA	Case Manager	Identificato nell'Ambito del GOM
	Medico	Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM
		Servizio civile
		Associazioni volontariato
PRESA IN CARICO (Core Team)	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Toracici	UOC Chirurgia Toracica
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA (Extended Team)	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Generale	UOC Chirurgia Generale
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Pneumologi	UOC Pneumologia
	Radiologi	UO Radiodiagnostica
	Medici Nucleari	UO Medicina Nucleare
	Patologi	UO Anatomia Patologica
	Cardiologi	UO Cardiologia
	Psicologi	UO Psicologia
	Nutrizionisti	UO Nutrizione
	Personale infermieristico	
Farmacisti	UO Farmacia	
Personale Infermieristico e/o Tecnici di laboratorio medico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)	

MESOTELIOMA

Brevi note epidemiologiche

Fattori di rischio¹

¹Il mesotelioma maligno (MM) origina dal mesotelio (che riveste la pleura e le altre cavità sierose quali peritoneo, pericardio, vaginale del testicolo), rappresenta la più frequente neoplasia maligna primitiva di queste strutture, ed è caratterizzato da una prognosi infausta¹. Il fattore di rischio principale del MM è rappresentato dall'esposizione (inalazione) all'asbesto (amianto) nelle sue due forme presenti in natura: anfiboli (actinolite, amosite, antofillite, crocidolite, tremolite) e serpentino (crisotilo). L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) classifica tutti i tipi di asbesto come carcinogeni per l'uomo, sebbene un maggior potere cancerogeno sia descritto per gli anfiboli, rispetto al crisotilo. L'asbesto risulta inoltre implicato anche nella genesi del carcinoma polmonare, di alcune pneumoconiosi (asbestosi) e di altre patologie pleuropolmonari (versamento pleurico, placche pleuriche, atelettasia rotonda). Il ruolo dell'asbesto nella cancerogenesi del MM è noto da oltre 50 anni e la quota di MM attribuibile all'esposizione a questo minerale fibroso è nell'ordine del 90%, con una variabilità geografica sostanzialmente determinata dalla modalità con cui avviene l'esposizione. L'incidenza del MM dipende dalle caratteristiche dell'esposizione (nelle sue diverse forme: occupazionale, residenziale, domestica), compreso il tempo in cui questa si sia verificata: l'esposizione precoce nel corso della vita conferisce infatti un maggior rischio, se si considera che il tempo di latenza tra esposizione e diagnosi del MM può raggiungere i 40-50 anni. La persistenza delle fibre di asbesto nei mesoteli è influenzata dal tipo di fibre e dai processi biologici di eliminazione delle stesse. Il meccanismo cancerogenetico delle fibre di asbesto è legato alle loro dimensioni (che consentono di raggiungere bronchioli terminali e alveoli), alle loro proprietà fisiche e alla loro persistenza nell'organismo. La patogenesi, non ancora del tutto chiarita, sembra essere correlata al rilascio da parte dei macrofagi di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, che hanno proprietà mutagene sul DNA, con stimolazione autocrina derivante dall'attivazione di oncogeni (MET, EGFR, PDGF, IGF-1, VEGF) inattivazione di geni oncosoppressori (BAP1) e resistenza all'apoptosi. Tale proprietà è tipica delle fibre più lunghe di 5 µm e di spessore inferiore a 0,1 µm che, a causa delle loro dimensioni, non possono essere fagocitate dai macrofagi stessi. Tra gli altri fattori di rischio chiamati in causa nella genesi del MM sono annoverate le radiazioni ionizzanti e l'esposizione a Thorotrast (mezzo di contrasto usato in radio-diagnostica fino agli anni '50 del secolo scorso). Il rischio individuale può essere influenzato da una predisposizione genetica in grado di spiegare,

¹ I numeri del cancro in Italia 2019 – AIOM-AIRTUM

accanto alla condivisione ambientale del rischio esogeno, alcuni *cluster* familiari. Questa predisposizione è da correlarsi al polimorfismo dei geni coinvolti nel processo di riparazione del DNA che rende i soggetti portatori di tale polimorfismo più vulnerabili. L'uso dell'asbesto, favorito dalle sue eccellenti proprietà fono-assorbenti, di resistenza termica, elettrica e chimica e dalla grande flessibilità e versatilità d'uso, è stato decisamente diffuso in moltissime attività manifatturiere, raggiungendo un picco di impiego tra il 1970 e il 1990. A partire dal 1990 è stato progressivamente bandito in molte Nazioni occidentali, tra cui l'Italia (ma non, ad esempio, dove avrebbe dovuto essere definitivamente bandito a decorrenza dal 2018, la Federazione Russa e la Cina, essendo quest'ultima l'attuale principale produttore al mondo). In Italia è attivo un sistema nazionale di sorveglianza del MM attraverso la segnalazione obbligatoria i cui dati confluiscono nel Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM). La persistenza di numerosi siti inquinati in Italia (34.000) e la lunga latenza fra l'esposizione e lo sviluppo della malattia costituiscono i possibili presupposti di una significativa incidenza del MM anche nel breve-medio termine, con più di 200.000 decessi attesi in Europa nei prossimi 15 anni, e del conseguente perdurare dell'oneroso carico assistenziale di questa patologia per la sanità in Italia.

Incidenza e Prevalenza¹

In Italia sono 1.800 i nuovi casi di mesotelioma attesi nel 2019 (1.300 in soggetti di sesso maschile e 500 nei soggetti di sesso femminile, pari a 1% e 0,2% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente). La possibilità di sviluppare un mesotelioma nell'arco della vita è pari a 1/195 negli uomini e 1/705 nelle donne. La distribuzione del mesotelioma al Sud, rispetto al Nord, è negli uomini -35%; nelle donne -59% al Sud. In Italia complessivamente sono circa 5.615 le persone con pregressa diagnosi di mesotelioma. Come riportato dal Centro Operativo Regione (COR) Campania relativamente ai dati di incidenza negli anni 1993-2012:

- L'incidenza globale annuale per 100.000 abitanti presenta valori compresi tra 0.4 nel 1999 e 1.7 nel 2010
- L'incidenza è più alta nel sesso maschile con un valore di 2.4 nel 2010
- L'incidenza aumenta con l'età sia nei maschi che nelle femmine con valori di 7.3 e 1.7 nella fascia 65-74 anni
- L'incidenza più alta si registra nella provincia di Napoli in entrambi i sessi con un tasso di 1.4, mentre valori più bassi sono stati segnalati per Avellino e Caserta (0.7) e Benevento (0.5)

Mortalità¹

Non sono disponibili dati ISTAT sui decessi per mesotelioma maligno. Dai dati AIRTUM emerge che il MM è responsabile del 4% dei decessi oncologici in entrambi i sessi.

La probabilità di morire per un MM è più alta nella fascia di età 70-84 anni ed è pari a 1/317 negli uomini e 1/1.211 nelle donne.

Sopravvivenza¹

La sopravvivenza a 5 anni per i mesoteliomi è pari all'8,5%. La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, per chi sia sopravvissuto dopo un anno dalla diagnosi, è pari al 13,8%. In questo contesto, nel Sud Italia si osservano valori lievemente superiori rispetto al Nord.

MESOTELIOMA MALIGNO PLEURICO (MMP)

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE DEL MMP

- Percorso diagnostico/stadiativo per persone con sospetto clinico-radiologico di MMP
- Percorso terapeutico per persone con MMP accertato e follow-up dopo chirurgia

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON SOSPETTO CLINICO-RADIOLOGICO DI MMP

Donne e uomini adulti, con sospetto di mesotelioma pleurico sulla base di sintomi suggestivi per malattia pleurica persistente (tosse persistente, dispnea, dolore toracico, astenia, calo ponderale) soprattutto se anamnesi lavorativa o ambientale positiva per possibile esposizione all'amianto, o sulla base di una radiografia del torace sospetta per malattia pleurica persistente (versamento pleurico, soprattutto se recidivante) e/o di un successivo esame TC, dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione diagnostico-terapeutica del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale in oggetto. Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione (figura 1). La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (pneumologo, radiologo, anatomo-patologo, medico nucleare, chirurgo toracico, oncologo, radioterapista e psiconcologo. L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici di I livello (TC torace-addome con e senza mdc, addome per escludere interessamento peritoneale), in Rete interna alla struttura o di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici confermino il sospetto di malignità, il paziente sarà sottoposto agli opportuni esami istologici di II livello necessari per la diagnosi, biopsia pleurica TC-guidata in assenza di versamento e con ispessimenti pleurici).

Nel caso in cui l'esame istologico sia ritenuto non adeguato e non diagnostico, il paziente sarà indirizzato alle procedure più invasive necessarie (Toracosopia medica o VATS per esame istologico, mediastinoscopia, videotoracotomia e minitoracotomia per esame istologico in pazienti già sottoposti a pleurodesi o con malattia con prevalente componente solida infiltrante).

Il referto istologico, dovrà essere disponibile entro 15 giorni dalla procedura.

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

Le raccomandazioni delle Società Scientifiche suggeriscono di non formulare una diagnosi di MMP basandosi esclusivamente sul materiale citologico (toracentesi o FNAB percutanea). Un sospetto citologico di MMP deve sempre essere seguito dalla conferma su campione tessutale, rappresentativo del tumore, quantitativamente sufficiente per consentire l'adozione di tecniche ancillari (immunocitoistochimica), nonché in coerenza con il contesto clinico/radiologico e/o chirurgico. Le riprese di malattia e le metastasi possono invece essere documentate anche mediante soltanto citologia ago-aspirativa.

- **Campioni bioptici**

Tipologia dei campioni: agobiopsia percutanea, biopsia toracoscopica, biopsia incisionale toracotomica, biopsia linfonodale.

Modalità di conservazione: I campioni bioptici devono essere fissati in formalina.

Esame macroscopico e campionamento: Misura e descrizione dei campioni bioptici; Misura e descrizione della neoplasia ove applicabile (dimensioni, colore, consistenza).

Esame microscopico: Presenza e natura della proliferazione neoplastica (mesoteliale o di altro istotipo); classificazione istologica del mesotelioma sec. WHO; grado istologico; estensione della neoplasia a strutture eventualmente presente nel campione (tessuti extrapleurici della parete toracica, parenchima polmonare); è inoltre opportuno segnalare la presenza di segni indiretti di esposizione ad asbesto, come placche pleuriche, fibrosi interstiziale polmonare, corpuscoli di amianto nel parenchima polmonare.

NOTE

1. Le raccomandazioni delle Società Scientifiche Internazionali suggeriscono di non formulare una diagnosi conclusiva di MMP basandosi esclusivamente sull'esame morfologico, ma di confermare il sospetto diagnostico con opportune reazioni immunoistochimiche scelte sulla base della diagnostica differenziale suggerita dai caratteri istologici (Tabella 2). Si ricorda inoltre che le linee guida raccomandano di utilizzare un pannello di più marcatori che comprenda almeno 2 marcatori specifici per il mesotelioma e 2 marcatori non espressi nelle cellule mesoteliali.
2. Per una diagnosi conclusiva di mesotelioma è necessaria l'evidenza di infiltrazione di strutture extrapleuriche (tessuto adiposo della parete toracica, polmone) da parte della proliferazione neoplastica o una proliferazione neoplastica nodulare solida, espansiva. Entrambi i parametri sono difficilmente documentabili in piccoli campioni biotici, tuttavia la presenza di campioni costituiti completamente da tessuto neoplastico è considerata sufficiente criterio diagnostico.
3. La distinzione tra iperplasia mesoteliale (atipica) e mesotelioma richiede l'evidenza di infiltrazione delle strutture extrapleuriche da parte delle cellule mesoteliali atipiche. Le colorazioni immunoistochimiche per gli elementi mesoteliali sono di aiuto per evidenziare infiltrazioni inapparenti alle colorazioni convenzionali. Nei casi dubbi o in assenza di tessuto extrapleurico nei campioni la diagnosi può essere supportata dalla ricerca di delezione del braccio corto del cromosoma 9 mediante ibridazioni in situ a fluorescenza (FISH). Tale delezione ha dimostrato elevata sensibilità e specificità nella discriminazione tra iperplasia mesoteliale reattiva e neoplasia mesoteliale.
4. Ai fini della corretta pianificazione terapeutica sul referto deve essere riportato il tipo istologico secondo la classificazione WHO 2015:
 - Epitelioide
 - Sarcomatoide
 - Bifasico (epitelioide e sarcomatoide)

Tabella 2: colorazioni immunoistochimiche (in funzione delle problematiche di diagnosi differenziale)

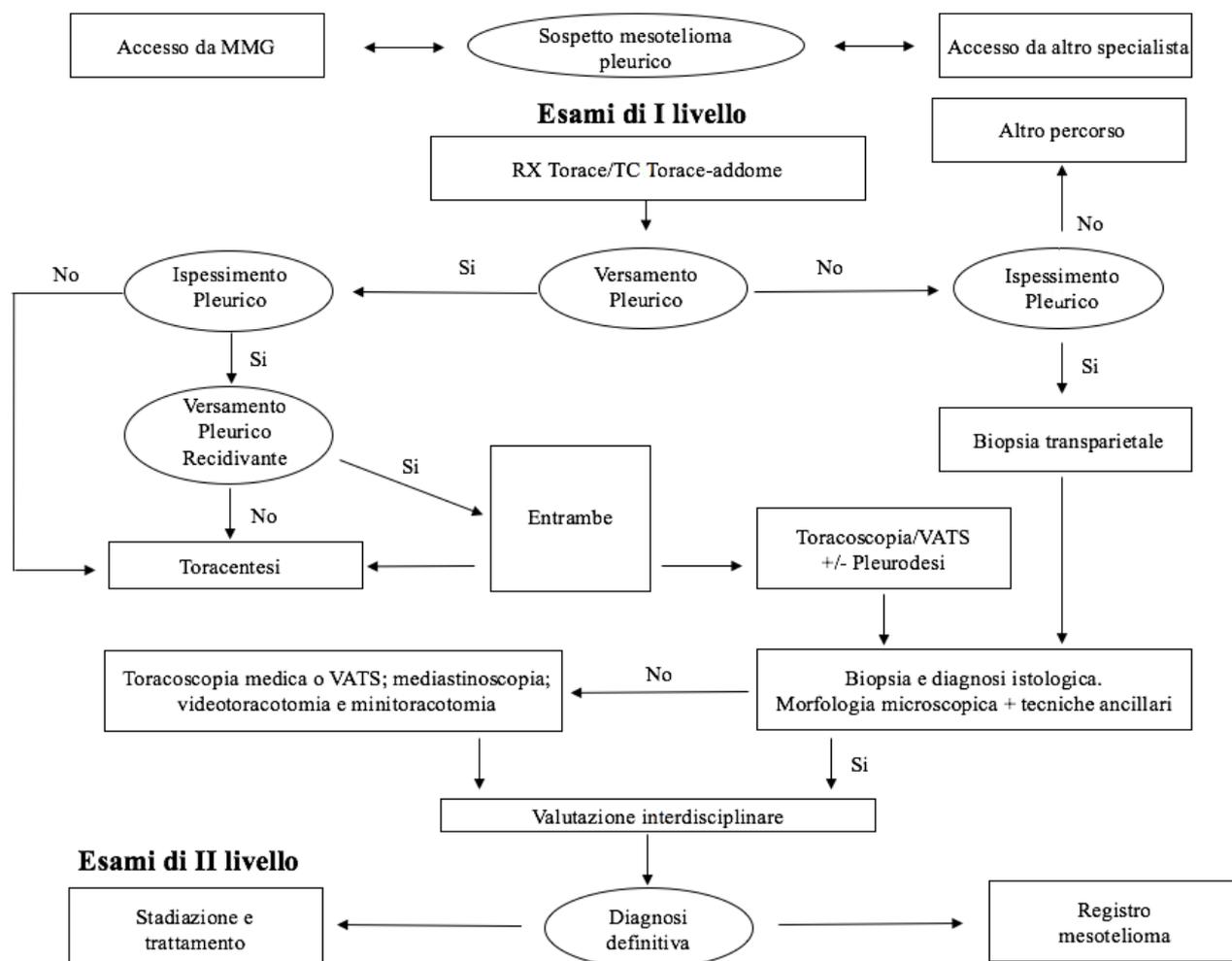
<i>1a MMP di tipo epitelioido vs metastasi di adenocarcinoma</i>		
Anticorpo	Adenocarcinoma	MMP epitelioido
Citocheratina 5 (o CK 5/6)	-	+
Citocheratina 8	+	+
Calretinina	-	+ (nucleare e citoplasmatico)
Podoplanina	-	+ (membrana citoplasmatica)
Wilm'stumourprotein (WT1)	-	+ (nucleare)
pCEA/mCEA	+	-
CD 15 (Leu M1)	+	-
Ber-EP4	+	-
MOC 31	+	-
TTF-1	+ (adenocarcinoma polmonare)	-
Napsina A	+ (adenocarcinoma polmonare)	-
HBME1	+/-	+
Vimentina	controllo antigenicit� tessutale	

<i>1b MMP di tipo epitelioido vs carcinoma squamocellulare del polmone</i>		
Anticorpo	Carcinoma squamocellulare	MMP epitelioido
Wilm'stumourprotein (WT1)	-	+ (nucleare)
Calretinina	+/- (focale)	+ (nucleare e citoplasmatico)
Podoplanina	-	+ (membrana citoplasmatica)
p63	+ (nucleare)	-
Ber-EP4	+	-
MOC 31	+ (membrana citoplasmatica)	-

<i>1c MMP di tipo epitelioido vs carcinoma a cellule renali</i>		
Anticorpo	Carcinoma a cellule renali	MMP epitelioido
Citocheratina 5 (o CK 5/6)	-	+
Wilm'stumourprotein (WT1)	-	+ (nucleare)
Podoplanina	-	+ (membrana citoplasmatica)
Calretinina	-	+ (nucleare e citoplasmatico)
CD 15 (LeuM1)	+	-
RCC marker	+	-
MOC 31	+	-

<i>MMP di tipo sarcomatoide vs sarcoma</i>		
Anticorpo	Sarcoma	MMP sarcomatoide
Citocheratina ampio spettro o Citocheratina 8	-	+
Calretinina	-	+/-
Desmina	+ in alcuni istotipi	-
Proteina S100	+ in alcuni istotipi	-
BCL2	+ in alcuni istotipi	-
CD99	+ in alcuni istotipi	-
CD34	+ in alcuni istotipi	-

Figura 1 Percorso diagnostico del paziente con sospetto di MMP



PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON MESOTELIOMA PLEURICO ACCERTATO E FOLLOW-UP DOPO CHIRURGIA

In presenza di esame istologico positivo per neoplasia, il paziente sarà avviato alle fasi successive dell'iter (Figura 2).

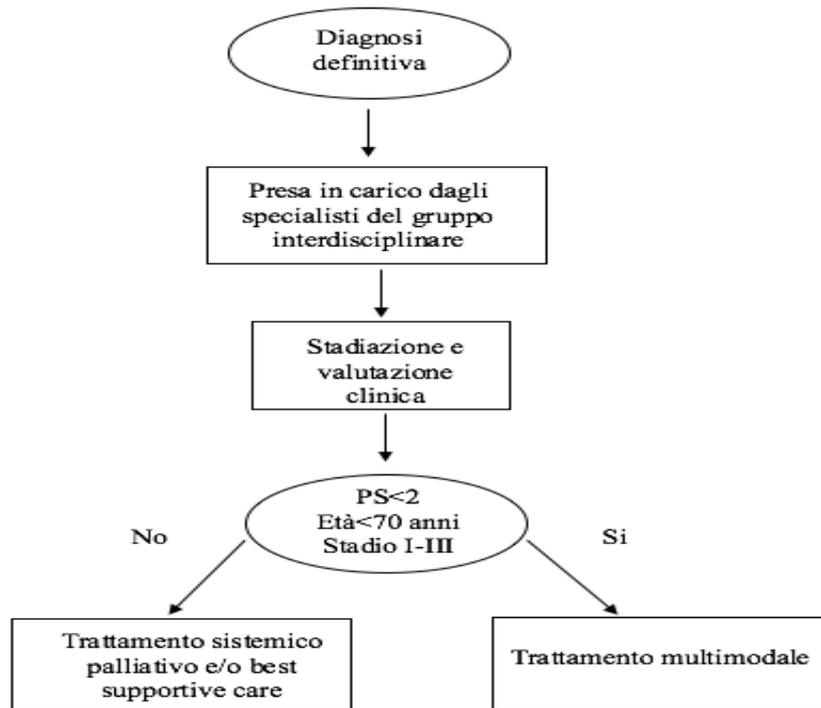
Pazienti con diagnosi di MMP verranno sottoposti agli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali sulla base dello stadio TNM (ottava edizione), al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico. Tali esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della Presa in Carico.

In caso di confermata diagnosi di MMP gli esami clinico-strumentali da eseguire sono:

- Valutazione del Performance status secondo scala ECOG o Karnofsky propedeutico alla successiva pianificazione terapeutica
- Esami ematochimici con dosaggio di emocromo e LDH bassi livelli di emoglobina, elevati livelli di LDH, la leucocitosi e la trombocitosi sono stati associati a prognosi sfavorevole. Non sono stati definiti markers tumorali di mesotelioma. Il dosaggio sierico di Mesotelina e Osteopontina viene eseguito esclusivamente in protocolli di ricerca (ad oggi non utilizzabili come markers diagnostici di mesotelioma).
- TC torace e addome con mdc: è la metodica più utilizzata per la stadiazione del MMP. Nel caso d'importanti allergie al mdc iodato, l'esame TC può essere sostituito dalla RM senza e con Gadolinio. Nei casi di grave insufficienza renale che sconsiglia l'impegno di mdc iodato ma anche di gadolinio, viene effettuata la TC senza mdc. La TC torace addome, se non ancora disponibile o se necessaria la ripetizione dopo pleurodesi, non deve essere antecedente di 30 giorni rispetto all'inizio del trattamento.
- RM del torace e del diaframma: rappresenta una metodica complementare che può fornire ulteriori informazioni diagnostiche e una migliore definizione dell'estensione della neoplasia specie alla parete toracica e al diaframma. In particolare, la RM multiplanare può essere utile nella valutazione della parete toracica, del diaframma e di un eventuale coinvolgimento del mediastino e delle strutture vascolo-nervose del plesso brachiale in pazienti accuratamente selezionati con mesotelioma suscettibile di resezione. La RM del torace e del diaframma, se giudicata utile e non ancora disponibile, non deve essere antecedente di 30 giorni rispetto all'inizio del trattamento.
- La PET costituisce un'indagine di livello superiore e dovrebbe essere utilizzata sistematicamente nei candidati a resezione, con la necessità di conferma bioptica in caso di positività a livello linfonodale. La PET è inoltre utile per escludere localizzazioni secondarie a distanza, non visibili alla TC, in pazienti candidati a ricevere un trattamento multimodale.
- La stadiazione endoscopica del parametro N con agoaspirazione/agobiopsia transbronchiale (TBNA), Endo-Bronchial Ultra Sound-TBNA (EBUS-TBNA) e eco-esofagoscopia (EUS-FNA) deve essere effettuata come indagine di primo impiego per l'acquisizione cito-istologica di linfonodi sospetti (ingranditi alla TC e/o PET positivi). La PET nei Pazienti potenzialmente candidabili a chirurgia non deve essere antecedente di 21 giorni rispetto all'inizio del trattamento.

Le procedure diagnostiche-stadiative dovranno essere attuate entro i 21 giorni successivi alla Presa in Carico.

Figura 2. Presa in carico di Pazienti con MMP accertato



Se la procedura diagnostica è condotta internamente al Centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.

La terapia del mesotelioma pleurico differisce a seconda delle caratteristiche anatomo-patologiche (epiteliale e bifasico con prevalente componente epiteliale o sarcomatosa) dello stadio (malattia localizzata suscettibile di trattamento chirurgico radicale, malattia localmente avanzata non suscettibile di trattamento chirurgico radicale “ab initio”, e malattia avanzata), dell'età (< o > 70 anni) e del performance status. I percorsi sono stati indicati secondo l'iter previsto dalle principali linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, ASCO, NCCN) e saranno aggiornati nel tempo secondo la loro evoluzione.

- **Trattamento del MMP epiteliale o bifasico con componente epiteliale $\geq 80\%$ stadio I-II con PS 0-1 e età ≤ 70 anni.**
- **Trattamento del MMP epiteliale o bifasico con componente epiteliale $\geq 80\%$ stadio III – N0 con PS 0-1 e età ≤ 70 anni.**

- **Trattamento del MMP epiteliale o bifasico con componente epiteliale $\geq 80\%$ stadio III – N1 con PS 0-1 e età ≤ 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 eleggibilità a tali trattamenti il paziente viene sottoposto ad ulteriori esami diagnostici (superstadiazione) finalizzati a stabilire la fattibilità della chirurgia.

Tali esami sono:

- Valutazione della funzionalità cardiaca con ECG ed ecocardiogramma bidimensionale
- Valutazione delle prove di funzionalità respiratoria con prove spirometriche e scintigrafia polmonare
- PET per escludere la presenza di lesioni a distanza
- TAC total body con e senza mdc
- 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

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

Tabella 3 esami di stadiazione per pazienti potenzialmente candidati a chirurgia

TIPOLOGIA DI ESAME	APPROPRIATEZZA
TAC Total-body con e senza mdc	Appropriata
PET-TAC total-body con FDG	Appropriata
Broncoscopia/EBUS con TBNA	Appropriata in casi selezionati
Mediastinoscopia	Appropriata in casi selezionati
RMN encefalo con e senza mdc	Appropriata in casi selezionati

Alla luce degli esiti degli esami effettuati, se il paziente non presenta controindicazioni alla chirurgia, viene definito il programma terapeutico che può consistere in:

- Trattamento bimodale: chemioterapia + chirurgia
- Trattamento trimodale: chemioterapia + chirurgia + radioterapia

La **chemioterapia** viene generalmente effettuata per prima sia nell'ambito del trattamento bimodale che trimodale. È preferibile che prima di iniziare il trattamento chemioterapico venga posizionato un

accesso venoso centrale permanente, indispensabile in caso di mancanza di accessi venosi periferici. Il trattamento chemioterapico consiste in 3-4 cicli con derivati del platino (preferenzialmente cisplatino) e pemetrexed ripetuti ogni 21 giorni e preceduti da premedicazione con acido folico (350-1000 mcg) per os a partire dai 7 giorni che precedono la prima dose e fino a 21 giorni dopo l'ultima dose di pemetrexed e vitamina B12 i.m. (1 mg) nella settimana precedente la prima dose e poi ogni tre cicli fino al termine del trattamento. Dopo 3-4 cicli di chemioterapia il medico specialista prenota la TC torace addome con mdc e/o la PET se era stata effettuata prima di iniziare il trattamento e successivamente il Paziente viene rivalutato al GOM. In caso di risposta favorevole (SD o RP/RC) prosegue con il trattamento chirurgico. In caso di progressione di malattia (PD) di malattia si sospende il trattamento multimodale e il Paziente prosegue con un trattamento palliativo (chemioterapia di II linea e/o RT palliativa e/o Chirurgia palliativa) o con la sola terapia antalgica e di supporto. In pazienti selezionati dopo la chirurgia può essere proposto un ulteriore trattamento chemioterapico adiuvante con lo stesso regime utilizzato in fase preoperatoria. Il numero dei cicli totali, considerando fase pre-operatoria e fase adiuvante è di un massimo di 6 cicli. Nei rari casi in cui la chirurgia viene effettuata come primo trattamento la chemioterapia viene somministrata con le stesse modalità con intento adiuvante. La chemioterapia pre-operatoria viene iniziata entro 21 giorni lavorativi dalla diagnosi istologica.

La TC torace addome con mdc e/o PET di rivalutazione viene effettuata entro 25 giorni lavorativi dall'ultimo ciclo di chemioterapia. La chemioterapia adiuvante viene iniziata entro 40 giorni lavorativi dalla chirurgia (in assenza di complicanze post chirurgiche che possano ulteriormente posticipare tale limite temporale).

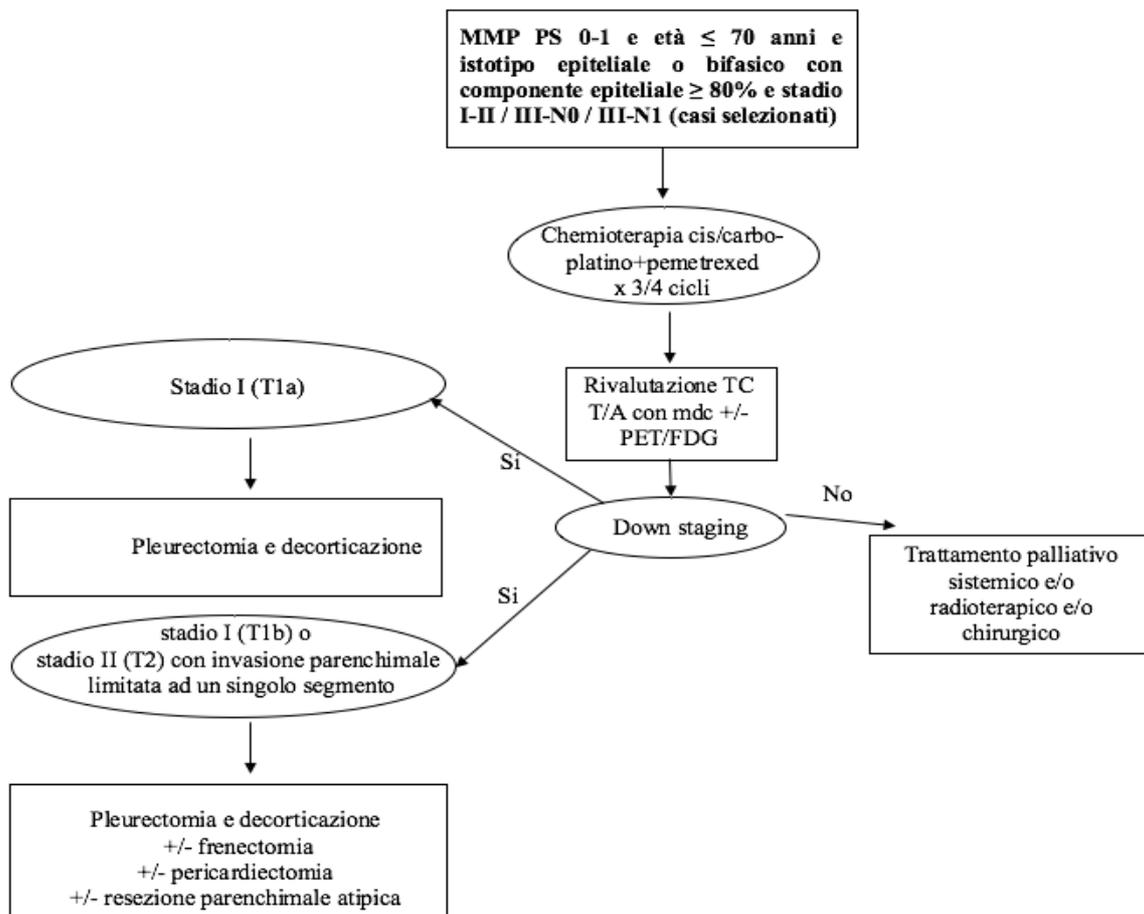
Trattamento bimodale

- Stadio I (T1a): Pleurectomia e decorticazione: exeresi en-bloc della pleura viscerale e parietale.
- Pazienti selezionati stadio I (T1b) o stadio II (T2) con invasione parenchimale limitata ad un singolo segmento: Pleurectomia e decorticazione +/- frenectomia +/- pericardiectomia +/- resezione parenchimale atipica: exeresi di pleura parietale e viscerale. Emidiaframma e pericardio possono essere asportati, se infiltrati, e sostituiti da protesi. Nei casi in cui vi sia infiltrazione localizzata del parenchima polmonare può essere associata a resezione atipica. Può essere associata ad asportazione dell'emidiaframma e/o del pericardio qualora vi sia una infiltrazione di queste strutture che vengono sostituite con protesi in materiale sintetico o biologico. Nei casi in cui vi sia infiltrazione localizzata del parenchima polmonare può essere associata a resezione atipica. La decisione se effettuare questa procedura in alternativa alla Pneumonectomia extrapleurica (EPP) viene presa sulla base della possibilità o meno di eseguire la decorticazione

della pleura viscerale, associata magari ad alcune resezioni atipiche, lasciando un polmone indenne da lesioni. Tale procedura, qualora oncologicamente corretta, offre il vantaggio di un decorso post operatorio con minori complicanze e un assetto cardiorespiratorio tardivo meno compromesso. Tale procedura esclude però la possibilità della radioterapia, con impatto sulla prognosi non ancora definibile (Figura 3).

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

Figura 3. Trattamento bimodale MMP



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). Un recente studio randomizzato però, non ne ha confermato il vantaggio. Va quindi tenuto presente che, seppure teoricamente garantisca le migliori possibilità di cura in un sottogruppo super selezionato, tale vantaggio prognostico va confrontato con la maggior possibilità di complicanze e mortalità postoperatoria. Tale procedura pertanto va effettuata solo in centri di riferimento e/o nell'ambito di trial clinici.

Il referto istologico definitivo dovrà essere reso disponibile entro 15 giorni dall'intervento. Se l'intervento chirurgico è condotto internamente al centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up. In caso di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico presso strutture esterne al Centro di II livello, la Presa in Carico verrà comunque garantita entro 7 giorni dal primo contatto presso un GOM della Rete. La gestione medica e radioterapica andrà effettuata nei centri di I e II livello, su indicazione del GOM responsabile della Presa in Carico. **L'inizio di un'eventuale trattamento post-chirurgico (chemioterapia, radioterapia) dovrà avvenire entro 40 giorni dall'intervento chirurgico.**

Radioterapia dopo EPP

Sebbene in assenza di evidenze conclusive circa la sua efficacia la RT dopo EPP viene considerata con lo scopo è quello di ridurre la recidività locoregionale. Il volume irradiato deve comprendere oltre al letto chirurgico toracico anche la cicatrice chirurgica cutanea ed eventuali tramebioplastiche, questi ultimi se non precedentemente già irradiati. Per la copertura del volume bersaglio, spesso la tecnica 3 D Conformazionale non risulta sufficiente e viene raccomandato l'uso di tecniche d'avanguardia quali IMRT, IGRT, Tomotherapy, Protontherapy, che possano meglio salvaguardare la tolleranza dei tessuti normali circostanti. La criticità della dose agli organi a rischio (rene, fegato, cuore, intestino, midollo spinale, esofago, polmone controlaterale) rende, comunque, la tecnica non sempre attuabile in tutti i pazienti. La dose della Radioterapia adiuvante deve posizionarsi fra i 50 e i 60 Gy in 1,8-2 Gy per frazione, in base allo stato dei margini. Può considerarsi discretamente tollerabile una dose di 54 Gy all'intero emitorace e alla cicatrice toracotomica. Un eventuale sovradosaggio fino a 60 Gy verrà somministrato su volumi più piccoli in caso di margini positivi o residui macroscopici. La dose della Radioterapia adiuvante sembra influenzare significativamente la prognosi: i pazienti irradiati con dosi superiori ai 40 Gy hanno avuto sopravvivenze più lunghe di quelli trattati con dosi inferiori.

L'IMRT può fornire una dose più alta e più conformata, migliorando la copertura dell'emitorace a rischio. L'impiego di IMRT richiede la stretta osservanza di apposite linee-guida per il contornamento di organi a rischio e target. Particolare attenzione va posta a minimizzare la dose al polmone

controlaterale poiché il rischio di polmonite fatale è molto elevato quando non vengono applicati adeguati limiti nella prescrizione. La dose media al polmone deve essere la più contenuta possibile, preferibilmente sotto gli 8.5 Gy. Il volume di polmone controlaterale che riceve le basse dosi (ad es. 5 Gy) deve essere altrettanto minimizzato. Il clinical target volume (CTV) dovrebbe essere rivisto con il chirurgo toracico per garantire l'adeguata copertura di tutti i volumi a rischio. Le modalità del trattamento radiante sono definite in base alle linee guida AIRO ed ASTRO

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).

I pazienti con le caratteristiche sotto riportate sono avviati a trattamento palliativo:

- **MMP sarcomatoso e bifasico con prevalente componente sarcomatosa (>20%) – stadi I-IV**
- **MMP epiteliale e bifasico con prevalente componente epiteliale - stadio IV**
- **MMP epiteliale e bifasico con prevalente componente epiteliale - stadio III – N2**
- **MMP epiteliale e bifasico con prevalente componente epiteliale - stadio I-II-III con PS 2 e/o età ≥70 anni**

La valutazione in merito al trattamento palliativo da erogare, che può comprendere terapia sistemica e/o chirurgia e/o radioterapia, viene effettuata nell'ambito del GOM. La combinazione e la sequenza di tali trattamenti è variabile a seconda del problema clinico prevalente. Ad esempio il Paziente oligosintomatico effettuerà come primo approccio la terapia sistemica, il Paziente con versamento massivo o recidivante o polmone intrappolato sintomatico verrà prima sottoposto a chirurgia palliativa, il paziente con dolore da infiltrazione della parete toracica può essere sottoposto a radioterapia in prima istanza. Nei pazienti con malattia avanzata e le cui condizioni cliniche sono compromesse l'unica possibilità terapeutica è palliativa e finalizzata a controllare il dolore ed alleviare la dispnea. Quando nessun trattamento specifico è indicato, il paziente rimane in carico unicamente agli specialisti delle cure palliative.

Terapia sistemica

Per questi pazienti è preferenziale ed auspicabile l'inserimento in studi clinici sperimentali. In ambito GOM verrà fatta una valutazione preliminare dell'eleggibilità del paziente alla partecipazione a studi clinici, se disponibili. Qualora il paziente sia potenzialmente eleggibile per uno studio clinico attivo viene informato circa questa opportunità e, se acconsente, viene riferito alle strutture oncologiche in cui lo studio è attivo, dopo aver firmato il consenso, il paziente proseguirà il proprio percorso terapeutico secondo le modalità operative previste dal protocollo. Se il paziente non può essere

inserito in uno studio clinico viene programmato l'inizio della terapia sistemica di I linea. Prima dell'inizio del trattamento sistemico, il paziente sarà sottoposto a valutazione del patrimonio venoso e a posizionamento di accesso venoso centrale in caso di mancanza di accessi venosi periferici. La terapia sistemica di I linea in indicazione per il trattamento del MM è stata fino ad oggi la chemioterapia secondo schema con derivato del platino (carboplatino o cisplatino) e pemetrexed o raltitrexed ogni 21 giorni per 4-6 cicli. Il Paziente con controindicazioni a chemioterapia base di platino veniva candidato a mono-chemioterapia con pemetrexed o raltitrexed. Il 02 ottobre 2020 FDA (US Food and Drug Administration) ha approvato in prima linea, in questo setting di pazienti (MMP non resecabile o metastatico), la combinazione di Ipilimumab (anti-CTLA-4) e Nivolumab (anti-PD-1), in base ai risultati dello studio di fase III randomizzato CheckMate 743, in cui la combinazione, confrontata con lo standard of care (SOC) cis/carbo-platino+pemetrexed, ha mostrato vantaggio significativo in termini di overall survival (mOS per Ipi+Nivo 18.1 mesi vs 14.1 mesi per platino+pemetrexed; HR 0.74; p= 0.002). Al tempo di stesura di codesto PDTA la combinazione immuno-terapica non è ancora rimborsata da AIFA, tuttavia, considerato il vantaggio in OS, è ipotizzabile che diventi a breve anche in Italia il nuovo SOC.

Indipendentemente dalla scelta del trattamento sistemico di I linea, dopo i primi 2-3 cicli, il medico prenota la TC torace addome con mdc e/o la PET, se era stata effettuata prima di iniziare il trattamento, e successivamente una visita specialistica per valutare la risposta. In caso di risposta favorevole (SD o RP/RC) si prosegue con ulteriori 2-3 cicli, per la chemioterapia base platino-pemetrexed, o fino al raggiungimento di due anni per la combinazione di immunoterapia Ipi-Nivo (come da studio CheckMate 743), con rivalutazioni radiologiche a cadenza stabilita dallo specialista. Successivamente il paziente sarà avviato a follow up. In caso di progressione di malattia (PD) o di intolleranza al trattamento viene nuovamente valutata l'eleggibilità per studi clinici eventualmente disponibili e valutata la fattibilità di una seconda linea di terapia sistemica, in base al trattamento erogato in I linea. Se il paziente non è giudicato in grado di tollerare ulteriori trattamenti prosegue con la sola terapia antalgica e di supporto. I pazienti sintomatici e in grado di affrontare ulteriori trattamenti vengono ridiscussi al GOM e a seconda del sintomo prevalente viene valutata la fattibilità di chirurgia palliativa o RT palliativa. La terapia sistemica palliativa viene iniziata entro 21 giorni lavorativi dalla diagnosi istologica. La TC torace addome con mdc e/o PET di rivalutazione viene effettuata entro 21 giorni lavorativi dall'ultimo ciclo di terapia sistemica. La visita di rivalutazione viene effettuata entro 7 giorni lavorativi dalla TC di rivalutazione.

Radioterapia palliativa

Il paziente con dolore da infiltrazione della parete toracica o i rari casi in cui siano presenti metastasi cerebrali è candidato alla radioterapia. La dose raccomandata per i trattamenti palliativi sul dolore toracico è di almeno 4Gy per frazione per un totale di 20-40 Gy. Per le metastasi cerebrali viene utilizzato il frazionamento classico di 30 Gy in 10 sedute. Al termine del trattamento radioterapico i pazienti in grado di affrontare ulteriori trattamenti vengono ridiscussi al GOM dove viene valutata la fattibilità di una terapia sistemica palliativa o di una chirurgia palliativa. I Pazienti non in grado di affrontare ulteriori trattamenti proseguono con la sola terapia antalgica e di supporto nell'ambito della rete provinciale cure palliative. La Radioterapia palliativa viene attivata alla necessità e i tempi variano in base alla gravità dei sintomi dalle 12 ore ai 15 gg lavorativi.

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 è molto ridotta (5/7 gg). Il medico che ha in carico il Paziente in questa fase discute al GOM con il chirurgo toracico l'approccio più appropriato.

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.

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.

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.

La presa in carico del Paziente da parte della Chirurgia Toracica viene attivata alla necessità e i tempi variano in base alla gravità dei sintomi dalle 12 ore ai 7-10gg.

Dopo la chirurgia palliativa i pazienti in grado di affrontare ulteriori trattamenti vengono ridiscussi al GOM per valutare la fattibilità di una terapia sistemica palliativa o di una radioterapia palliativa. I

Pazienti non in grado di affrontare ulteriori trattamenti proseguono con la sola terapia antalgica e di supporto.

Terapia di Seconda Linea

Il ruolo della terapia sistemica di seconda linea nel MMP non è dimostrato, anche se è comunemente impiegata nella pratica clinica, specie in pazienti giovani, paucisintomatici, fortemente motivati ed adeguatamente informati. Nessun farmaco è stato approvato per la terapia di seconda linea. In caso di evidenza di progressione di malattia in corso di terapia sistemica di prima linea o ad un controllo di follow up, qualora le condizioni cliniche lo consentano, può essere considerato un trattamento di II linea. Per questi pazienti è preferenziale ed auspicabile l'inserimento in studi clinici sperimentali. Se sono disponibili studi clinici sperimentali il medico specialista informa il paziente e qualora esprima il consenso alla partecipazione si prosegue con le procedure di screening richieste dai singoli studi per valutarne l'eleggibilità. Se il paziente è eleggibile per lo studio clinico, dopo aver firmato il consenso, viene inserito in studio e prosegue il proprio percorso terapeutico secondo le modalità operative previste dal protocollo. I pazienti non in grado di affrontare ulteriori trattamenti proseguono con la sola terapia antalgica e di supporto.

Terapia con farmaci tradizionali e off label

In genere vengono impiegati farmaci che abbiano dimostrato una certa efficacia in questa patologia, anche se non hanno specifica indicazione in scheda tecnica, come ad esempio vinorelbina, gemcitabina, le antracicline liposomiali, i taxani o raltitrexed. Per l'eventuale utilizzo dei farmaci off-label si rimanda alle specifiche istruzioni operative delle SC di Farmacia.

Nei pazienti affetti da forme sarcomatose o miste possono essere impiegati farmaci e schemi usuali nel trattamento dei sarcomi dei tessuti molli come ad esempio antracicline ed ifosfamide. Per i pazienti che abbiano ricevuto in prima linea un trattamento contenente pemetrexed e che abbiano avuto un intervallo libero da progressione > 6 mesi, può essere riconsiderato il trattamento con pemetrexed. Per i pazienti che abbiano ricevuto in prima linea la combinazione immunoterapica ipi+nivo, possono essere candidati in II linea a chemioterapia di combinazione platino+pemetrexed o mono-chemioterapia con uno dei due farmaci in base al PS. Il trattamento sistemico di II linea viene iniziato avendo come parametro la TC torace/addome o la PET che ha documentato la progressione di malattia e che non deve essere antecedente di più di 30 giorni lavorativi rispetto all'inizio della terapia. Dopo 3-4 cicli di trattamento il medico specialista prescrive una TC torace/addome con mdc e/o PET di rivalutazione. In caso di risposta favorevole il paziente può iniziare la fase di follow-up oppure ricevere ulteriori 3-4 cicli di trattamento e successivamente iniziare la fase di follow-up. In

caso di risposta sfavorevole prosegue con i trattamenti palliativi (RT palliativa e/o chirurgia palliativa) o con la terapia antalgica e di supporto.

Ulteriore terapia

Non sono disponibili studi clinici, né vi è indicazione, a ulteriori linee di terapia, salvo situazioni cliniche rare ed eccezionali (pazienti giovani, molto motivati ed informati delle scarse chances che la terapia proposta in linee successive può apportare, pazienti con buon PS, senza comorbidità e senza tossicità significative nel corso delle precedenti terapie). In queste situazioni vengono impiegati gli stessi farmaci non ancora utilizzati precedentemente e le stesse modalità già indicate per la seconda linea. Al peggioramento delle condizioni cliniche e/o nella impossibilità di gestione ambulatoriale il paziente potrà essere gestito in regime di ricovero presso la degenza dell'oncologia o presso la degenza degli specialisti delle cure palliative, o affidato alle cure domiciliari degli specialisti del territorio.

Valutazione della risposta

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

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

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

Follow-up

Non esiste uno schema di follow-up standard per il paziente affetto da MMP. Al termine dei trattamenti specifici il paziente prosegue con controlli clinici periodici presso la/le Strutture dove è stato seguito per la terapia attiva, sempre in condivisione e discussione periodica nell'ambito del GOM. Durante la fase di follow-up il paziente continua ad essere in carico anche agli specialisti delle cure palliative e terapia antalgica che seguono specificamente la terapia del dolore e gestiscono i sintomi associati alla malattia. RX torace e TC torace/addome vengono effettuati ogni 3-4 mesi nel corso del primo anno o comunque all'insorgenza di sintomi sospetti per recidiva. Successivamente la cadenza con cui vengono ripetuti gli accertamenti strumentali e la tipologia degli stessi viene valutata per ogni singolo paziente sulla base delle condizioni cliniche e dei sintomi. Il paziente che in corso di follow-up presenta peggioramento delle condizioni cliniche e che non può essere sottoposto a trattamenti specifici rimane in carico unicamente agli specialisti delle cure palliative. Qualora non sia possibile la gestione ambulatoriale, il paziente viene gestito in regime di ricovero presso reparti per acuti o presso i reparti di cure palliative/Hospice, o affidato alle cure domiciliari degli specialisti del territorio.

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per Mesotelioma Maligno Pleurico avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana e quello del Centro Regionale di Coordinamento per i Tumori Rari (CRCTR)
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico il paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta ogni 2 settimane**.
- **Entro ulteriori 21 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, la procedura per la diagnosi istologica sarà effettuata **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.

- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica ed al CRCTR per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire: **entro 15 giorni** in casi di malattia avanzata, **entro 21 giorni** in caso di chemioterapia pre-operatoria.
- La chirurgia nel trattamento bimodale verrà effettuata **entro 50 giorni** dalla fine del trattamento chemioterapico.
- L'inizio di un eventuale trattamento post-chirurgico (chemioterapia, radioterapia) dovrà avvenire **entro 40 giorni** dall'intervento chirurgico
- La radioterapia nel trattamento trimodale verrà effettuata **entro 60 giorni** dalla chirurgia, in assenza di complicanze post-chirurgiche.

MESOTELIOMA MALIGNO PERITONEALE (MMPe)

Brevi note introduttive

Il mesotelioma peritoneale è un tumore estremamente raro e rappresenta una esigua minoranza dell'entità nosologica del mesotelioma e, sebbene anche per esso sia nota una correlazione sostanzialmente indistinguibile dalla localizzazione pleurica, gli aspetti patogenetici appaiono più incerti. Inoltre, rispetto al mesotelioma pleurico, si osserva una mediana di sopravvivenza inferiore, di circa 6-7 mesi dalla diagnosi, anche se la proporzione di lungo-sopravvissuti è maggiore rispetto alla localizzazione pleurica. La prognosi peggiore è associata al tipo istologico sarcomatoide. La diagnosi invariabilmente in stadi avanzati e la scarsa risposta agli strumenti terapeutici disponibili, inducono ad una prognosi frequentemente sfavorevole. L'introduzione nell'algoritmo terapeutico della chirurgia citoreducente seguita da chemioipertermia in pazienti opportunamente selezionati ha comportato negli ultimi anni un sostanziale incremento della sopravvivenza.

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE DEL MMPe

- Percorso diagnostico/stadiativo per persone con sospetto clinico-radiologico di MMPe
- Percorso terapeutico per persone con MMPe accertato e follow-up dopo chirurgia

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON SOSPETTO CLINICO-RADIOLOGICO DI MMPe

Il mesotelioma peritoneale, come altre carcinosi peritoneali, può essere caratterizzato da più di una modalità di presentazione. Il riscontro può infatti avvenire nel corso di un intervento chirurgico effettuato per altre ragioni, nel corso di indagini radiologiche od in seguito all'esordio sintomatico.

Uomini e donne sintomatici all'esordio possono presentare quadri clinici che Sugarbaker et al sintetizzano in tre diverse tipologie:

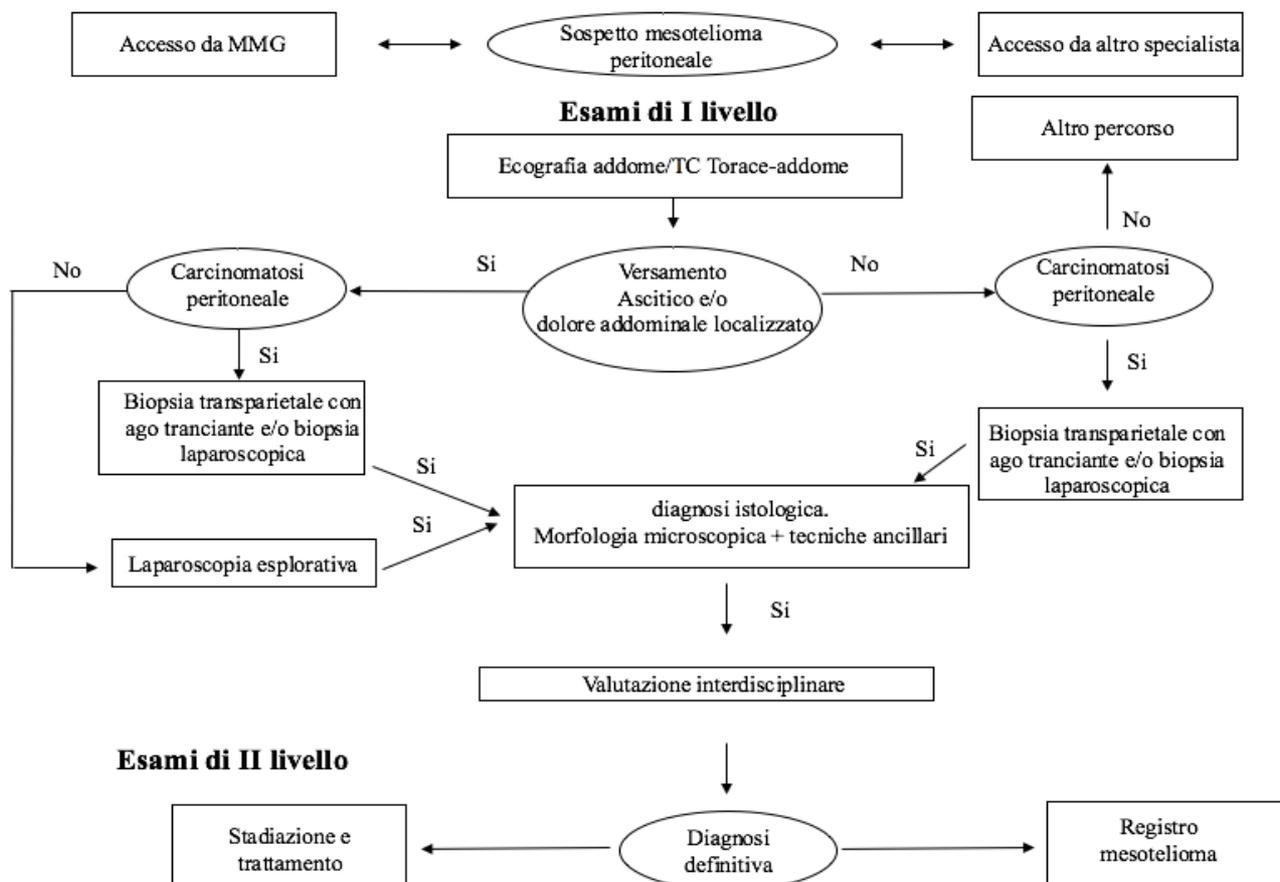
- Esordio caratterizzato da versamento ascitico con distensione addominale
- Esordio con dolore addominale, solitamente localizzato
- Esordio misto con concomitanza dei due quadri clinici menzionati

Donne e uomini adulti, con sospetto di mesotelioma peritoneale soprattutto se anamnesi lavorativa o ambientale positiva per possibile esposizione all'amianto, dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione diagnostico-terapeutica del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale in oggetto. Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione (figura 4). La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (chirurgo generale o ginecologo oncologo, radiologo, anatomo-patologo, medico nucleare, oncologo, radioterapista e psiconcologo). L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici di I livello (TC torace-addome con e senza mdc), in Rete interna alla struttura o di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici confermino il sospetto di malignità, il paziente sarà sottoposto agli opportuni esami istologici di II livello necessari per la diagnosi (se già non eseguita biopsia in caso di incidentaloma in corso di intervento chirurgico per altro): biopsia radiologica peritoneale percutanea con ago tranciante; biopsia in corso di laparoscopia diagnostica/stadiativa.

Il referto istologico, dovrà essere disponibile entro 15 giorni dalla procedura.

Figura 4 Percorso diagnostico del paziente con sospetto di MMPE



Protocollo per l'esame dei campioni biologici da pazienti con MMPE

Le raccomandazioni delle Società Scientifiche suggeriscono di non formulare una diagnosi di MMPE basandosi esclusivamente sul materiale citologico (paracentesi percutanea). Un sospetto citologico di MMPE deve sempre essere seguito dalla conferma su campione tessutale, rappresentativo del tumore, quantitativamente sufficiente per consentire l'adozione di tecniche ancillari (immunoistochimica), nonché in coerenza con il contesto clinico/radiologico e/o chirurgico. Le riprese di malattia e le metastasi possono invece essere documentate anche mediante soltanto citologia ago-aspirativa.

- **Campioni biotipici**

Tipologia dei campioni: biopsia incidentale in corso di chirurgia per altro intervento, biopsia laparoscopica, biopsia incisionale trans-addominale.

Modalità di conservazione: I campioni biotipici devono essere fissati in formalina.

Esame macroscopico e campionamento: Misura e descrizione dei campioni biotipici; Misura e descrizione della neoplasia ove applicabile (dimensioni, colore, consistenza).

Esame microscopico: Presenza e natura della proliferazione neoplastica (mesoteliale o di altro

istotipo); classificazione istologica del mesotelioma sec. WHO (epitelioide, bifasica, sarcomatoide); sottotipi istologici dell'epitelioide (tubulopapillare and solido/deciduoide) Ki67, estensione della neoplasia a strutture eventualmente presente nel campione, indice mitotico, grado nucleare, dimensione nucleare.

NOTE

1. Le raccomandazioni delle Società Scientifiche Internazionali suggeriscono di non formulare una diagnosi conclusiva di MMPE basandosi esclusivamente sull'esame morfologico, ma di confermare il sospetto diagnostico con opportune reazioni immunostochimiche scelte sulla base della diagnostica differenziale suggerita dai caratteri istologici.
2. Immunostochimica: la diagnosi differenziale delle neoplasie diffuse del peritoneo include il mesotelioma maligno peritoneale e la carcinosi peritoneale secondaria. La carcinomatosi peritoneale può essere di origine ovarica, tubarica, gastrica, del pancreas, del colon e, più raramente, mammaria. Pertanto, i pannelli di immunostochimica devono essere adeguati di conseguenza. I marcatori utili in pazienti di sesso femminile sono la calretinina e il D2-40 (che può anche essere positivo in alcuni carcinomi ovarici) il MOC-31, BG8, e con minore specificità, Ber-EP4, per i marcatori positivi nell'adenocarcinoma. In pazienti di sesso maschile, WT-1 (colorazione nucleare) e D2-40 sono marcatori utili oltre a calretinina per MM, e per adenocarcinoma, B72.3, MOC31, BG8, e Ber-EP4 hanno tutti elevata sensibilità e specificità.
3. Dal punto di vista anatomopatologico, la morfologia del mesotelioma peritoneale maligno è simile a quella della controparte pleurica per il fatto che si riconoscono il tipo epiteliale, tra cui i sottotipi tubulo-papillare, papillare e solido, e il sarcomatoso. L'incidenza di tumori bifasici è inferiore rispetto alla pleura e i puri sarcomatosi sono molto rari, ma come nel mesotelioma pleurico i sottogruppi bifasico e il sarcomatoso hanno una prognosi significativamente peggiore e sono meno suscettibili di trattamento.
4. È stata descritta una forma di mesotelioma peritoneale caratterizzata da cisti multiple mesoteliali, nota anche come mesotelioma multi cistico benigno, che rappresenta una rara ma conosciuta entità che può entrare nella diagnosi differenziale con la neoplasia mesoteliale. Questa lesione è quasi sempre specifica del peritoneo, anche se sono stati descritti rari casi con coinvolgimento pleurico e in genere non dà metastasi ma può recidivare. Le proliferazioni cistiche sono rivestite da cellule mesoteliali scarsamente atipiche senza stratificazione o formazione di papille.
5. Il mesotelioma papillare ben differenziato è un importante sottogruppo molto più frequente nel peritoneo che nella pleura. In genere è caratterizzato da formazioni papillari non invasive rivestite da cellule mesoteliali scarsamente atipiche e mitosi raramente presenti. La combinazione di nuclei

non di basso grado, la complessità architettonica o l'architettura solida o l'invasione franca sono criteri da utilizzare per escludere un mesotelioma papillare ben differenziato a favore di un mesotelioma papillare maligno epitelioide. In genere la presenza di una malattia estesa e diffusa è una caratteristica che diverge dalla diagnosi di mesotelioma papillare ben differenziato. Tuttavia, la discussione di criteri dimensionali per una diagnosi differenziale rimane un'importante questione aperta, così come, nel caso di un tumore ampio o di un tumore multifocale è possibile il sotto campionamento o l'errata classificazione di un mesotelioma maligno papillare epitelioide come mesotelioma papillare ben differenziato. In sintesi, quando strettamente definito dai criteri morfologici il mesotelioma papillare ben differenziato ha una prognosi eccellente, sebbene la malattia ricorrente possa essere problematica. Poiché la storia naturale di questo sottogruppo è distinta, è importante la distinzione morfologica dal mesotelioma epiteliale papillare maligno, architettonicamente simile ma più aggressivo.

6. Ai fini della corretta pianificazione terapeutica sul referto deve essere riportato il tipo istologico secondo la classificazione WHO 2015:
- Epitelioide
 - Sarcomatoide
 - Bifasico (epitelioide e sarcomatoide)

PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON MESOTELIOMA PERITONEALE ACCERTATO E FOLLOW-UP

In presenza di esame istologico positivo per neoplasia, il paziente sarà avviato alle fasi successive dell'iter (Figura 5).

Pazienti con diagnosi di MMPE verranno sottoposti agli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida internazionali al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico. Tali esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della Presa in Carico.

In caso di confermata diagnosi di MMPE gli esami clinico-strumentali da eseguire sono:

- Valutazione del Performance status secondo scala ECOG o Karnofsky propedeutico alla successiva pianificazione terapeutica
- Esami ematochimici con dosaggio di: emocromo (la trombocitosi è associata a prognosi sfavorevole e peggiori outcomes chirurgici); Ca-125 (sebbene in presenza di dati contrastanti circa il ruolo prognostico del CA125 pre e post chirurgico). Il dosaggio sierico di Mesotelina dovrebbe essere riservato a protocolli di ricerca.
- TC torace e addome con mdc: è la metodica più utilizzata per la stadiazione del MMPE, allo scopo

di determinare l'entità della malattia peritoneale ed escludere la presenza di malattia pleurica talora associata. È noto che la TC nello studio della localizzazione peritoneale di malattia tumorale sia gravata da una bassa sensibilità, correlata alla scarsa capacità della metodica di visualizzare foci di piccole dimensioni. Ciò è di rilievo in quanto, ad esempio, una localizzazione a carico del piccolo intestino di nodi anche di piccole dimensioni, ma con carattere diffuso o miliare, può sfuggire all'indagine radiologica. Tale quadro di malattia è peraltro spesso presente nel mesotelioma peritoneale. Questo limite discriminativo conduce ad una frequente sottostima dell'entità di malattia peritoneale a seguito di indagine TC, rendendo questa metodica più adatta ad una valutazione della malattia bulky o metastatica o con componente extra-addominale o complicata (stato occlusivo, esteso coinvolgimento intestinale). Nel caso d'importanti allergie al mdc iodato, l'esame TC può essere sostituito dalla RM senza e con Gadolinio. La TC torace addome non deve essere antecedente di 30 giorni rispetto all'inizio del trattamento.

- RMN dell'addome con mdc: è una tecnica di imaging alternativa alla TC, anche se è stato suggerito possa essere superiore alla TC nel quantificare il burden tumorale. È consigliata nella stadiazione pre-operatoria nei pazienti potenzialmente candidati a citoriduzione.
- La PET-FDG ha elevata sensibilità e specificità nell'identificare le lesioni peritoneali, siano esse primitive o secondarie. Tuttavia, non si rilevano ad oggi forti evidenze sull'utilizzo della PET-FDG nella diagnostica dei mesoteliomi peritoneali, a questo proposito la letteratura fornisce essenzialmente singoli case report. Sulla base dell'esperienza raccolta sui mesoteliomi pleurici e sulla base della performance in generale nella valutazione di patologie peritoneali, la PET può trovare un ruolo nella caratterizzazione metabolica delle lesioni peritoneali dubbie riscontrate alla TC e quindi nella stadiazione della patologia. Bisogna sottolineare però che l'entità di captazione variabile dei mesoteliomi peritoneali (a differenza del mesotelioma pleurico), è probabilmente da porre in relazione al sottotipo istologico, al grado di differenziazione ed al pattern di crescita. In caso di PET positività, la metodica può essere utilizzata nell'iter terapeutico successivo, per valutare la risposta a trattamenti loco-regionali e/o sistemici.
- La laparoscopia è indispensabile principalmente in assenza di una diagnosi istologica e nei casi in cui la clinica e le indagini radiologiche non rilevino malattia obiettivabile o particolarmente avanzata. La laparoscopia è inoltre particolarmente utile nella valutazione degli aspetti morfologici per i quali l'imaging diagnostico radiologico risulta poco sensibile, come una diffusione miliare di malattia e/o un massivo interessamento del tenue e del relativo mesentere. La visione diretta della cavità addominale può fornire una iniziale (anche se non accurata) indicazione sulla diffusione di malattia. Oggi il metodo più utilizzato per classificare la diffusione addominale della carcinosi peritoneale è quello proposto da Sugarbaker e denominato Peritoneal

Cancer Index (PCI). Dal punto di vista tecnico si consiglia l'adozione di una metodica laparoscopica che tenga conto della possibilità di insemramento di cellule tumorali nel tragitto dei trocar laparoscopici. Di seguito illustriamo alcuni utili accorgimenti per la corretta esecuzione dell'indagine laparoscopica, che dovrebbe essere eseguita da chirurghi generali con alta expertise nella tecnica laparoscopica: la collocazione dei trocar sulla linea mediana (o limitare al massimo il numero di trocar fuori dalla linea mediana) ha lo scopo di consentire in caso di intervento chirurgico laparotomico l'agevole escissione del pregresso tragitto; in alcuni centri si adotta la tecnica single port collocata sulla linea mediana; una accurata desufflazione dell'addome prima della asportazione dei trocar previene la possibilità di un effetto spray dell'ascite nella parete addominale; la registrazione della procedura.

- Il Peritoneal Cancer Index è un metodo sistematico e riproducibile per determinare la distribuzione ed il carico di malattia. Il PCI può essere stimato in anticipo tramite TC, tuttavia stima più accurata è considerata quella laparoscopica. Per il calcolo del PCI la cavità peritoneale è divisa in 13 regioni, con 9 regioni numerate in senso orario a partire dall'emidiaframma destro (l'ombelico è la regione 0) a cui si aggiungono le 4 regioni dell'intestino tenue (regioni superiore e inferiore del digiuno e dell'ileo). Viene stimata la dimensione delle lesioni maggiori all'interno di ciascuna regione, con dimensioni della lesione che vanno da (LS) -0 lesione non visibile, LS-1 lesione fino a 5 mm, LS-2 lesione fino a 5 cm e LS-3 lesione maggiore di 5 cm. I punteggi vengono conteggiati in un intervallo compreso tra 0 e 39, con 0 che indica la possibilità di citoreduzione completa e 39 che indica carico tumorale estremamente alto e non suscettibile di citoreduzione.

Le procedure diagnostiche-stadiative dovranno essere attuate entro i 28 giorni successivi alla Presa in Carico.

Se la procedura diagnostica è condotta internamente al Centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.

La terapia del mesotelioma peritoneale differisce a seconda delle caratteristiche anatomo-patologiche (epiteliale o sarcomatoso) del PCI (malattia suscettibile di citoreduzione completa vs no), dell'età (< o > 70 anni) e del performance status. I percorsi sono stati indicati secondo l'iter previsto dalle recenti linee guida PSOGI/EURACAN 2021 (PSOGI the Peritoneal Surface Oncology Group International) saranno aggiornati nel tempo secondo la loro evoluzione.

Trattamento del MMPE

Sia la chemioterapia che la radioterapia dell'intera cavità addominale, descritta in passato e gravata da importanti complicanze ed esiti anche a distanza di molto tempo, non sono in grado di raggiungere

sopravvivenze mediane superiori a 12 mesi. Il trattamento integrato chirurgico e chemio-ipertermico (HIPEC) ha mostrato crescenti evidenze di un consistente vantaggio in termini di sopravvivenza in pazienti altamente selezionati. I principali fattori prognostici ad oggi riconosciuti sono: le caratteristiche istologiche (l'istotipo epitelioide ha una prognosi migliore rispetto a quella sarcomatoide o bifasica), il coinvolgimento linfonodale e la completezza del punteggiaggio di citoriduzione (CC-0/1 è migliore di CC-2 e CC-3). Altri fattori che sembrano impattare sulla prognosi sono il sottotipo istologico solido e il Ki67>9% (identificati come fattori prognostici negativi indipendenti per OS). (Figura 5).

Pazienti senza malattia extraperitoneale e in buone condizioni generali (Performance status sec. Karnofsky > 70) e con malattia peritoneale resecabile up-front alla valutazione iniziale (PCI<17) e con istologia epitelioide e senza controindicazioni assolute alla chirurgia sono candidati in prima istanza a citoriduzione e HIPEC e successiva chemioterapia adiuvante secondo schema cis/carbo-platino+pemetrexed in caso di presenza di almeno un fattore prognosticamente sfavorevole tra i seguenti: CC score ≥ 1 ; Ki67 > 9; istologia sarcomatoide all'esame istologico della citoriduzione; CPI > 17; N+.

La citoriduzione è la asportazione di tutto il peritoneo macroscopicamente invaso e dei visceri sottostanti. La citoriduzione è fondamentale per permettere l'efficacia della HIPEC, la cui capacità massima di penetrazione nei tessuti è di 5 mm. La tecnica HIPEC prevede l'utilizzo di un circuito che permette la circolazione all'interno della cavità peritoneale di una soluzione contenente chemioterapico riscaldato ad una temperatura di circa 41°C per 60 minuti. I chemioterapici maggiormente impiegati per la perfusione di pazienti affetti da mesotelioma peritoneale, sono adriamicina e cisplatino. Bisogna tuttavia sottolineare che non esistono in letteratura studi randomizzati che valutino l'efficacia del trattamento chirurgico associato ad HIPEC nel trattamento del mesotelioma peritoneale. Una revisione sistematica della letteratura disponibile, proposta da Yan et al. Nel 2007 ha selezionato sette studi osservazionali prospettici che riportavano i risultati in termini di sopravvivenza del trattamento mediante citoriduzione associata a chemioipertermia di pazienti affetti da mesotelioma peritoneale. L'intervallo di sopravvivenza mediana è risultato variare tra 34 e 92 mesi con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 29-59%. Un altro studio multi-istituzionale internazionale pubblicato da Yan et al. Nel 2009 riporta dati di sopravvivenza mediana di 53 mesi e sopravvivenza a 3 e 5 anni del 60% e del 47% rispettivamente. Lo studio del 2013 di Alexander HR Jr et al. Ha registrato una sopravvivenza mediana di 38,4 mesi ed una sopravvivenza a 5 e 10 anni del 41% e del 26% rispettivamente.

Le raccomandazioni da seguire ai fini del corretto trattamento multi-modale citoriduzione + HIPEC

+/- CT adiuvante sono di seguito riportate:

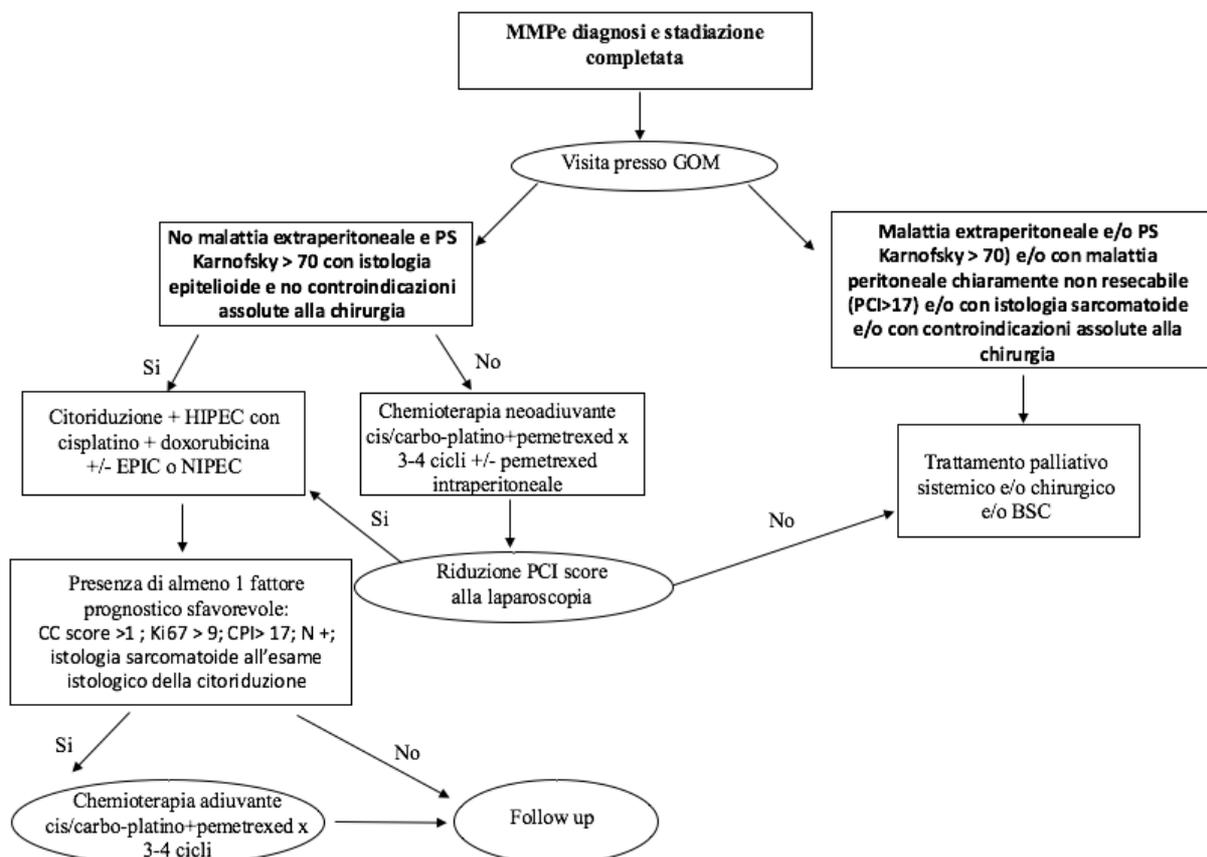
- Si consiglia esecuzione di peritonectomia parietale completa indipendentemente dal PCI, al fine di massimizzare il controllo locoregionale ed eventualmente impattare sugli outcome oncologici a lungo termine; comunque tale trattamento gravato da elevata incidenza di complicanze in considerazione di assenza di studi clinici randomizzati andrebbe considerato solo in casi selezionati in centri altamente specializzati e/o studi clinici.
- Si consiglia di eseguire la dissezione di linfonodi retroperitoneali sospetti e il campionamento di quelli non sospetti al fine di migliorare la caratterizzazione prognostica del paziente;
- HIPEC con cisplatino e doxorubicina dovrebbe sempre essere considerata dopo una citoriduzione completa fino a malattia residua <2,5 mm
- HIPEC dopo una citoriduzione incompleta fino a malattia residua > 2,5 mm potrebbe essere considerata come alternativa al trattamento sistemico.
- Solo in casi estremamente selezionati, in presenza di condizioni post-operatorie idonee, in presenza di operatori esperti, e preferibilmente all'interno di studi clinici, la terapia adiuvante locoregionale intraperitoneale con pemetrexed o paclitaxel (EPIC: chemioterapia intraperitoneale precoce o NIPEC: chemioterapia intraperitoneale non ipertermica), in associazione con la chemioterapia sistemica, potrebbe essere presa in considerazione nei pazienti che presentino almeno uno tra i fattori prognosticamente sfavorevoli sopra elencati.
- La chemioterapia adiuvante sistemica viene iniziata entro 40 giorni lavorativi dalla chirurgia (in assenza di complicanze post chirurgiche che possano ulteriormente posticipare tale limite temporale).

Pazienti senza malattia extraperitoneale e in buone condizioni generali (Performance status sec. Karnofsky > 70) e con malattia peritoneale borderline resecabile alla valutazione iniziale (grande estensione della malattia potenzialmente resecabile, con resezioni viscerali multiple ad alto rischio postoperatorio di complicazioni e ridotta qualità della vita), e con istologia epitelioide e senza controindicazioni assolute alla chirurgia sono candidati in prima istanza a tentativo di citoriduzione mediante terapia sistemica secondo schema cis/carbo-platino+pemetrexed. Solo in casi estremamente selezionati, in presenza di condizioni generali ottimali, in assenza di comorbidità, in presenza di operatori esperti, e preferibilmente all'interno di studi clinici, alla terapia sistemica può essere associata la terapia locoregionale intraperitoneale con pemetrexed. Lo studio pubblicato da Roy et al. su 20 pazienti trattati con terapia bimodale (CT sistemica e CT intraperitoneale) ha mostrato una riduzione dello score PCI di 5 punti rispetto al basale e un vantaggio in OS. In caso di terapia citoriduttiva sistemica +/- intraperitoneale, è raccomandata ripetizione della

laparoscopia per la valutazione finale di eleggibilità a citoriduzione e HIPEC. In caso di non riduzione del burden tumorale il paziente prosegue l'iter a finalità palliativa.

Pazienti con malattia extraperitoneale e/o in cattive condizioni generali (Performance status sec. Karnofsky > 70) e/o con malattia peritoneale chiaramente non resecabile alla valutazione iniziale (PCI>17) e/o con istologia sarcomatoide e/o con controindicazioni assolute alla chirurgia sono candidati a terapia sistemica palliativa in prima istanza. La chirurgia è indicata solo ai fini palliativi in caso di stati sub-occlusivi o in caso di dolori addominali incoercibili. In letteratura non sono attualmente disponibili studi randomizzati sul trattamento chemioterapico del mesotelioma peritoneale. Per tale ragione la maggior parte delle scelte terapeutiche è basata su dati ottenuti da studi condotti sul MMP o su dati retrospettivi. In alcuni pazienti è possibile che la chemioterapia palliativa offra un beneficio nel controllo dei sintomi e sulla sopravvivenza e quindi deve essere sempre offerta come opzione in prima istanza. Gli schemi di terapia di prima linea più utilizzati prevedono l'utilizzo di schemi base platino carbo/cisplatino associati ad un antifolato (pemetrexed o raltitrexed), in alternativa associati a gemcitabina. La TC torace addome con mdc e/o PET di rivalutazione viene effettuata entro 25 giorni lavorativi dall'ultimo ciclo di chemioterapia.

Figura 5 Trattamento del Mesotelioma Maligno Peritoneale



Malattia recidivante

I pazienti con malattia recidivante, con buone condizioni generali, malattia resecabile e profilo prognostico favorevole (giovane età, sottotipo epitelioide, tempo alla recidiva > 1 anno, PCI limitato), possono essere candidati a ripetizione dell'iter del trattamento multimodale citoriduzione+HIPEC+/- CT adiuvante. In tutti gli altri casi è preferenziale ed auspicabile l'inserimento in studi clinici sperimentali, in alternativa il paziente è candidato a trattamenti a finalità palliativa (chemioterapia sistemica/chirurgia palliativa). I pazienti non in grado di affrontare ulteriori trattamenti proseguono con la sola terapia antalgica e di supporto.

Follow-up

Non esiste uno schema di follow-up standard per il paziente affetto da MMPE. Al termine dei trattamenti specifici il paziente prosegue con controlli clinici periodici presso la/le Strutture dove è stato seguito per la terapia attiva, sempre in condivisione e discussione periodica nell'ambito del GOM. Una durata estesa del follow-up a 7 anni deve essere considerata per i pazienti sottoposti a citoriduzione e HIPEC, questi ultimi durante gli anni di follow up dovrebbe essere sottoposti ad esecuzione semestrale dei seguenti esami:

- esame fisico,
- TC torace/addome completo con mdc
- dosaggio del biomarcatore CA125

Il paziente che in corso di follow-up presenta peggioramento delle condizioni cliniche e che non può essere sottoposto a trattamenti specifici rimane in carico unicamente agli specialisti delle cure palliative. Qualora non sia possibile la gestione ambulatoriale, il paziente viene gestito in regime di ricovero presso reparti per acuti o presso i reparti di cure palliative/Hospice, o affidato alle cure domiciliari degli specialisti del territorio.

CURE PALLIATIVE

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente

È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

- **Terapeutico:** esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- **Clinico:** presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- **Prognostico:** previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso la piattaforma ROC il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, competenti per territorio, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare: disponendo il ricovero presso un Hospice per un programma di assistenza palliativa residenziale.

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per Mesotelioma Maligno Peritoneale avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campania e quello del Centro Regionale di Coordinamento per i Tumori Rari (CRCTR)
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico il paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta ogni 2 settimane**.
- **Entro ulteriori 30 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore (comprensiva di laparoscopia), qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, la procedura per la diagnosi istologica sarà effettuata **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campania.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.

- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica ed al CRCTR per una *second opinion*.
- La chirurgia citoreduttiva upfront verrà effettuata **entro 30 giorni** dall'esame istologico
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire: **entro 15 giorni** in casi di malattia avanzata, **entro 21 giorni** in caso di chemioterapia pre-operatoria.
- La chirurgia citoreduttiva dopo chemioterapia neoadiuvante verrà effettuata **entro 50 giorni** dalla fine del trattamento chemioterapico.
- L'inizio di un eventuale trattamento post-chirurgico (chemioterapia) dovrà avvenire **entro 40 giorni** dall'intervento chirurgico

Adempimenti medico-legali e misure di tutela

La diagnosi di MM comporta alcuni obblighi normativi specifici per i medici e le strutture sanitarie che hanno in carico i pazienti. Un primo obbligo che, ai sensi dell'art. 244 del D.Lgs. 81/08, vige indipendentemente dall'eziologia professionale della malattia, riguarda la segnalazione di tutti i casi incidenti di mesotelioma maligno al Registro Nazionale Mesoteliomi, inviando la specifica scheda al Centro Operativo Regionale registro mesoteliomi (COR ReNaM), istituito presso Dipartimento di Medicina Sperimentale della Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli. Se l'origine del MM è correlabile con un'esposizione di natura professionale all'agente causale, si configura la fattispecie della malattia professionale (MP) ed entrano in gioco, per il sanitario che per primo accerta entrambe le condizioni (malattia + esposizione professionale), gli ulteriori seguenti obblighi:

- Primo certificato medico INAIL di malattia professionale (Art. 53, DPR 1124/65), da inviare alla sede INAIL territorialmente competente per residenza del paziente, che ha finalità assicurativo previdenziale di accesso alla tutela privilegiata dei danni da lavoro ed è un atto necessario che consente all'INAIL di avviare l'istruttoria per l'erogazione delle prestazioni nei confronti dell'assicurato;
- Denuncia/segnalazione di malattia professionale da trasmettere, ai sensi dell'art. 139 del DPR 1124/65, così come modificato dalle disposizioni dettate all'art. 10 dal D.Lgs. 38/2000, all'Ispettorato del Lavoro dove si è verificata l'esposizione professionale. Tale obbligo discende dal fatto che il MM professionale è compreso nelle tabelle delle malattie 42 professionali per le quali vi è obbligo di denuncia. Tale denuncia, la cui trasmissione può avvenire con modulistica unica insieme al referto, ha finalità statistico-epidemiologica.

Procedura generale di funzionamento dei GOM

Le attività del GOM

Le attività del GOM si basano sul principio della multidisciplinarietà ovvero quella di prevedere fin dall'inizio del percorso assistenziale il coinvolgimento di tutte le figure professionali competenti per quella patologia. In tal modo è possibile attuare una piena sinergia tra gli operatori, volta a definire in modo coordinato ed in un tempo unico il percorso ottimale per ogni singolo paziente.

I casi vengono discussi dai gruppi multidisciplinari in maniera sistematica e calendarizzata, al fine di delineare la miglior strategia terapeutica e le fasi della sua attuazione, alla luce dei Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) più aggiornati (Delibera 50 e 51 del marzo 2020 della Regione Campania).

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi o con sospetto diagnostico o che necessitano di ulteriore valutazione nel corso dell'iter terapeutico.

I GOM creano percorsi dedicati per i pazienti GOM che necessitano di valutazione diagnostica al fine di scegliere in breve tempo la miglior indicazione diagnostica-terapeutica.

Tra le varie attività del case manager su indicazione medica è possibile attivare l'Assistenza Domiciliare Integrata nelle fasi successive.

Diagnostica percorso GOM

Il GOM ha organizzato degli slot per prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa) per i pazienti in valutazione GOM.

Le richieste vanno fatte solo dai case manager. Il case manager riceve la data e avverte il paziente. La responsabilità delle richieste è del responsabile del GOM.

Prenotazione diagnostica GOM sulla piattaforma

Il case manager su indicazione medica, con le proprie credenziali, prenota esami diagnostici necessari per la valutazione del paziente GOM utilizzando il percorso dedicato. Il case manager contatta il paziente per informarlo sulla data e sulle modalità che necessita l'esame richiesto (quale impegnativa, eventuale premedicazione ecc.)

Primo contatto con il paziente

Come definito per tutta la Rete Oncologica regionale, nel sospetto clinico di patologia oncologica, i pazienti afferriranno perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG), da un

medico di I livello di un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] o medico dell'ASL.

L'invio del paziente ai GOM può avvenire a seguito di visita da parte di un medico del centro oncologico o direttamente da altri centro o dai medici del territorio. La visita sarà svolta entro sette giorni, Il case manager prenota la visita e avvisa il paziente. Sarà cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

Presa in carico del paziente

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti. Il case manager prenota la visita ed avvisa il paziente. La richiesta di visita al GOM per pazienti non afferenti al CORP/CORPUS di riferimento avviene attraverso la piattaforma della Rete Oncologica Campana. Il case manager del GOM prende in carico il paziente, verifica che i dati inseriti nella scheda paziente siano completi, lo conduce alla visita multidisciplinare e segue il percorso diagnostico terapeutico come previsto dal PDTA regionale.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla segnalazione.

La riunione multidisciplinare

La riunione multidisciplinare del GOM avviene in maniera sistematica (una volta a settimana o ogni quindici giorni) e calendarizzata (sempre la stessa ora e giorno della settimana). Il GOM prima della pandemia avveniva raggruppando i membri del Core Team ed il case manager in una stanza adibita per il GOM, ora la discussione avviene in molti casi in maniera telematica.

Comunicazione al paziente.

La comunicazione al paziente ha un ruolo fondamentale. Il case manager avvisa e spiega le modalità per le visite e gli eventuali esami diagnostici richiesti dal GOM informa il paziente della data visita post-GOM e comunica con il medico l'indicazione diagnostica-terapeutica data dal GOM.

Verbali.

Il referto del GOM è un documento che attesta dopo la valutazione del gruppo multidisciplinare la miglior indicazione diagnostico-terapeutica. Il verbale è composto dall'anagrafica, patologie

concomitanti, terapie in corso ed anamnesi oncologica del paziente compilati dal case-manager o dal medico proponente. Durante il GOM vengono segnalati nel referto le valutazioni, l'indicazione e il programma. Una volta completato il referto con l'effettiva indicazione terapeutica, viene stampato e firmato dai membri che hanno discusso il caso (o per centri che effettuano riunioni telematiche per problematiche COVID viene stampato e firmato dal coordinatore del GOM e dal case-manager). Il case manager dopo la conclusione carica il referto sulla piattaforma della Rete Oncologica Campana per renderli disponibili per i MMG e medici invianti

Chiusura scheda - piattaforma ROC

La scheda della Rete Oncologica Campana di ogni paziente deve essere chiusa con l'indicazione finale del GOM che è possibile scegliere tra i diversi tipi di completamento presenti in piattaforma ROC. Il case manager ha il ruolo di chiuderla e di compilare gli indicatori richiesti. Aperta la schermata e selezionata la voce "chiusura" il case manager procede alla compilazione dei indicatori richiesti.

Visita GOM: si intende la prima discussione multidisciplinare del paziente

Fine stadiazione: si inserisce la data di esami diagnostici richiesti dal GOM, se non sono stati richiesti esami la data della fine stadiazione corrisponde alla data della visita GOM.

Intervento chirurgico: è necessario compilarla solo con i pazienti con indicazione a chirurgia con la data dell'intervento.

Data completamento: è la data dell'ultima visita GOM dove è stata decisa l'indicazione terapeutica.

Tipi di completamento: bisogna selezionare l'indicazione data tra i campi della piattaforma. Tipi di completamento sono: **Follow-up, Chemio, Radio, Chemio-Radio, Ormonoterapia, Immunoterapia, Target therapy, Chirurgia, Sorveglianza clinico-strumentale, Indicazione al percorso oncogenetico, Non indicazione al percorso oncogenetico, Terapia radiorecettoriale (PRRT) e Ormonoterapia/Radioterapia.**

Data di inizio terapia: la data in cui i pazienti inizia il trattamento

Data decesso: la data del decesso del paziente avvenuta prima dell'indicazione del GOM.



Chiusura schede

Ricerca schede / Visualizza scheda

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	Mail
N° scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico
	11/12/2020	IN CARICO	DISTRETTO 19		

Organi di rete Checklist ingresso Servizi Allegati Checklist uscita **Chiusura**

Indicatori di Chiusura

Visita G.O.M.	Fine stadiazione	Intervento chirurgico
Data completamento	Tipo completamento	
Data di inizio terapia	Data decesso	
Diagnosi di dimissione		

TRASFERISCI

SALVA E CHIUDI

SALVA

SEGNALA PAZIENTE FUORI RETE

Per chiudere la scheda dopo la compilazione degli indicatori di chiusura, è obbligatorio caricare nella Diagnosi di dimissione il referto della discussione GOM in formato pdf e solo dopo procedere alla chiusura della scheda.

Attivazione ADI - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) tramite la piattaforma ROC. È un'attività fondamentale per ridurre la frammentazione dell'assistenza ed aumentare l'integrazione ospedale-territorio. I pazienti che necessitano dell'attivazione dell'ADI sono segnalati come accessi successi. I servizi domiciliari che possono essere richiesti variano in base all'ASL e il Distretto del paziente. Tramite la piattaforma c'è la possibilità di controllare quando sia stata fatta la richiesta di attivazione e quando la richiesta sia stata effettivamente visionata dal Territorio.

Procedura generale per i Tumori rari

In aggiunta alle procedure standard contemplate in ogni PDTA, per i pazienti affetti da tumore raro è necessario implementare le seguenti fasi:

1. Presa in carico dei pazienti affetti da tumore raro

La presa in carico dei pazienti affetti da tumore raro avviene ad opera dei Centri User, ossia di strutture proposte a livello regionale ed attualmente in attesa di *endorsement* da parte dell'AGENAS, identificate nell'ambito dei CORP e CORPUS della ROC, quali Istituzioni Sanitarie dotate di requisiti

di elevata competenza ed esperienza per il trattamento dei tumori rari e che operino in stretta relazione con il Centro Regionale di Coordinamento per i Tumori Rari (C.R.C.T.R.). Il CRCTR ha la funzione cardine di costituire il “nodo di riferimento” e di integrazione a livello regionale tra la Rete Nazionale dei Tumori Rari (RNTR) ed il network europeo ERN-EURACAN (*European Reference Networks – European network for Rare Adult solid Cancer*) dedicato ai tumori rari solidi dell’adulto.

2. Condivisione dei percorsi diagnostico-terapeutici tra Centro User e CRCTR

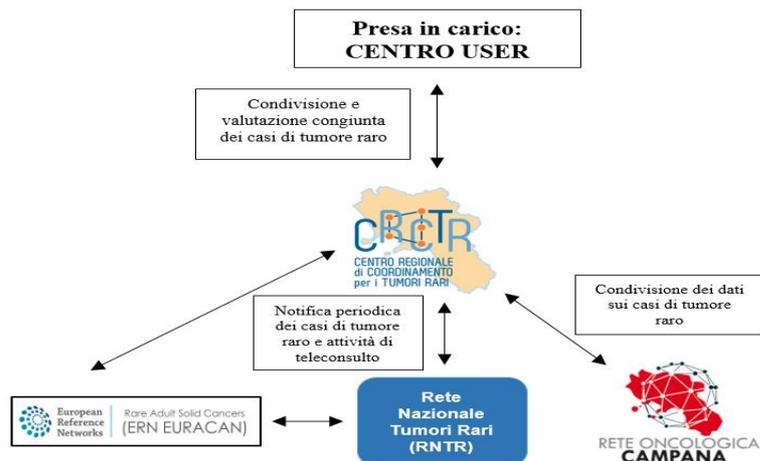
In ottemperanza alle norme stabilite dal Ministero della Salute nell’ambito della organizzazione della RNTR, ogni Centro User della Regione Campania condivide con il CRCTR il percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti affetti da tumore raro al fine di garantire la tempestiva diagnosi e l’appropriata terapia, anche mediante l’adozione di specifici protocolli concordati.

3. Registrazione dei casi ed organizzazione delle attività di teleconsulto

In ottemperanza alla Normativa Ministeriale ed al Decreto di Istituzione del Centro di Coordinamento Regionale (DCA N. 90 del 31/10/2019), il CRCTR ha il compito di:

- Verificare che le attività di presa in carico e gestione clinica dei pazienti affetti da tumore raro siano coerenti con le progettualità della ROC e con le norme della RNTR, e garantire ai pazienti un accesso tempestivo ai migliori trattamenti e la continuità di cure pre- e post- ospedaliere.
- Rappresentare il nodo di comunicazione operativa tra le Istituzioni della ROC, la RNTR ed il Network ERN-EURACAN, al fine di organizzare le attività di teleconsulto, a livello regionale, nazionale e, laddove venga ritenuto necessario, a livello europeo.
- Effettuare un censimento sistematico con notifica periodica alla RNTR di tutti i casi di tumore raro presi in carico a livello regionale ed una verifica delle attività svolte in relazione alle normative ministeriali.

A tal fine saranno disponibili piattaforme digitali per la registrazione dei casi che possano interfacciarsi ed integrarsi con la piattaforma digitale della ROC.



Per il presente PDTA del MMP si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, ASCO, NCCN), per il PDTA del MMPe si è tenuto conto delle recenti linee guida PSOGI/EURACAN.

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	G. Botti, M. Giuliano, C. Gridelli, A. Morabito, M. Ottaviano
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G. Colantuoni

Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA

<p>PDTA Meseotelioma</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Si auspica la piena l’attuazione del percorso della R.O.C. con la costituzione della commissione del “Molecular Tumor Board” regionale, con ampia rappresentanza dei diversi stakeholders, al fine di regolamentare l’impiego dei test genomici per la medicina di precisione. - Si auspica la creazione di un gruppo di lavoro con l’obiettivo di rendere omogenei i servizi di continuità territoriale attivabili attraverso la piattaforma della ROC nelle 7 ASL, al fine di evitare diseguaglianze basate sulla territorialità - Si auspica la presenza delle organizzazioni di volontariato in oncologia, iscritte nei registri nazionali/regionali degli ETS, ed in accordo con i criteri di accreditamento al momento vigenti nei CORPUS/CORP, AA.SS.LL. ed Hospice pubblici - Si suggerisce di includere nei PDTA, la mappa dei GOM istituiti in ogni CORPUS/CORP, e di garantire al pubblico l’accesso all’elenco dei membri nominati, e delle associazioni di volontariato presenti. - Si auspica che con il completamento del rilascio delle credenziali per la piattaforma ROC ai MMG si possa nella procedura GOM utilizzare impegnative dematerializzate che evitino al paziente di dover recarsi allo studio del MMG per raccogliere la prescrizione necessaria per il percorso diagnostico -Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM
--	--