

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Mesotelioma

Edizione 2023



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 Medico	Identificato nell'Ambito del GOM 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

¹ I numeri del cancro in Italia 2022 – AIOM-AIRTUM

rischio individuale può essere influenzato da una predisposizione genetica in grado di spiegare, 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 Prevalenza

In Italia sono 2000 i nuovi casi di mesotelioma attesi nel 2020 (1.500 in soggetti di sesso maschile e 500 nei soggetti di sesso femminile, pari a 1% e 0,3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente); non sono al momento disponibili stime più recenti. La possibilità di sviluppare un mesotelioma nell'arco della vita è pari a 1/195 negli uomini e 1/705 nelle donne. In Italia complessivamente sono circa 5.500 le persone con diagnosi di mesotelioma ancora in vita (uomini= 4400; donne= 1100).

La stima di incidenza al 2021² in Campania è presenta un ASR di 2,9 per i maschi e 0,7 per le donne; trattandosi di una patologia per la quasi totalità di origine professionale, le differenze geografiche in ambito regionale sono espressione della diversa localizzazione di attività professionali a rischio.

Mortalità

Non sono disponibili dati ISTAT nazionali 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.

² Dati Registro Tumori Regione Campania (tassi standardizzati per 100.000 sulla popolazione Europa 2013)

In Campania² la stima al 2021 dei decessi per mesotelioma maligno indica un ASR di 2,3 per i maschi e 0,6 nelle donne con un numero di decessi attesi di 79 (62 maschi e 17 donne). La quasi sovrapponibilità dei tassi di incidenza con quelli di mortalità esprime la pessima prognosi che tutt'ora presenta il mesotelioma maligno.

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. La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è dell'11% per gli uomini e del 14% per le donne.

MESOTELIOMA PLEURICO (MP)

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE DEL MP

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

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

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 psico-oncologo. 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 alle opportune indagini di II livello necessarie per la diagnosi istologica (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 MP

Le raccomandazioni delle Società Scientifiche suggeriscono di non formulare una diagnosi di MP basandosi esclusivamente sul materiale citologico (toracentesi o FNAB percutanea). Un sospetto citologico di MP 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 MP 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 2021:

Tumori mesoteliali	ICD-0 Code
Tumori mesoteliali benigni e preinvasivi	9054/0
○ Tumore adenomatoide	9052/1
○ Tumore mesoteliale papillare ben differenziato (WDMPT)	9050/2
○ Mesotelioma in situ	
Mesotelioma	
• Mesotelioma localizzato	9050/3
• Mesotelioma diffuso	9050/3
○ Mesotelioma Sarcomatoide	9051/3
○ Mesotelioma Epitelioide	9052/3
○ Mesotelioma bifasico	9053/3

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

1a MMP di tipo epitelioidi vs metastasi di adenocarcinoma

Anticorpo	Adenocarcinoma	MMP epitelioidi
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 antigenicità tissutale	

1b MMP di tipo epitelioidi vs carcinoma squamocellulare del polmone

Anticorpo	Carcinoma squamocellulare	MMP epitelioidi
Wilm'stumourprotein (WT1)	-	+ (nucleare)
Calretinina	+/- (focale)	+ (nucleare e citoplasmatico)
Podoplanina	-	+ (membrana citoplasmatica)
p63	+ (nucleare)	-
Ber-EP4	+	-
MOC 31	+ (membrana citoplasmatica)	-

1c MMP di tipo epitelioidi vs carcinoma a cellule renali

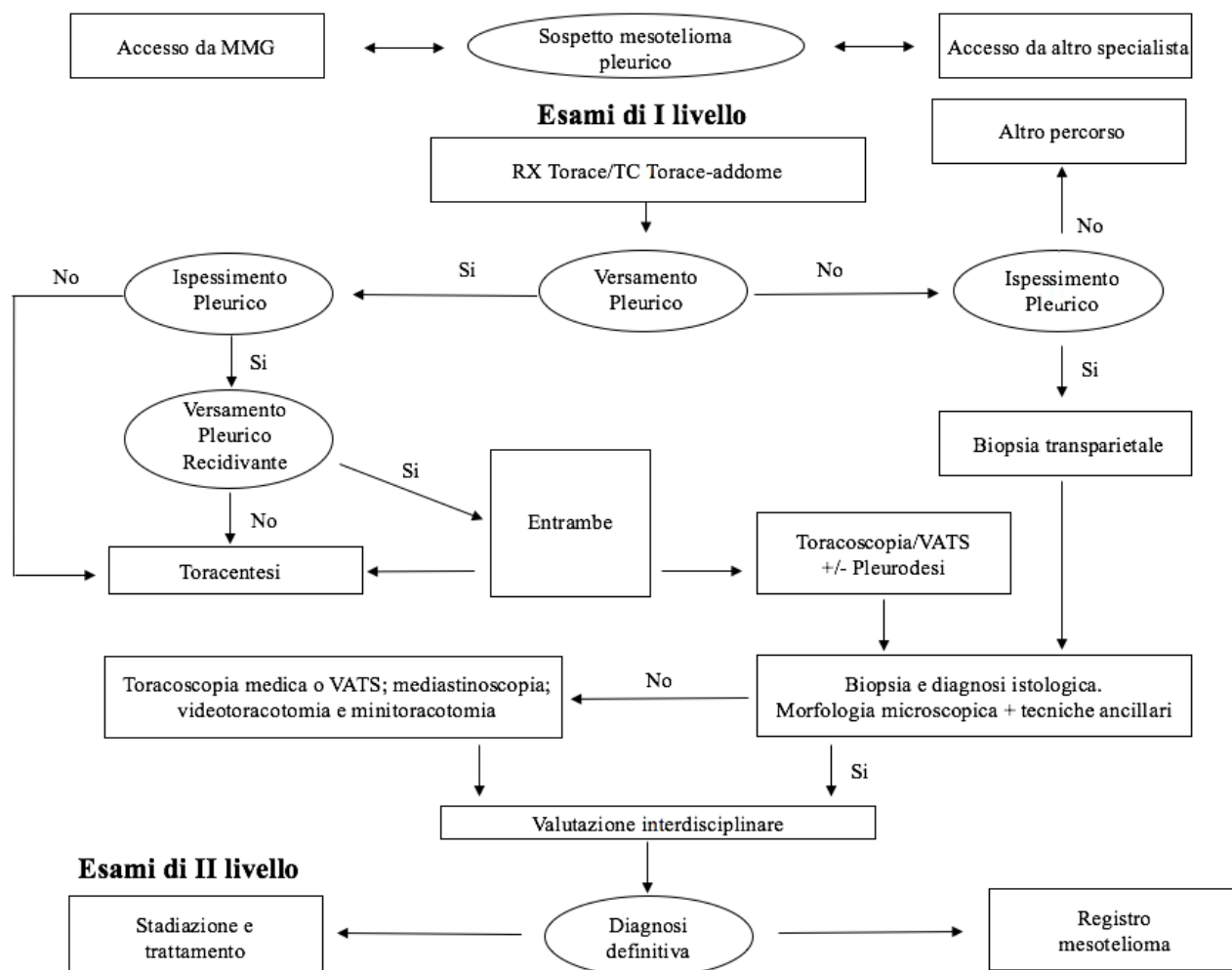
Anticorpo	Carcinoma a cellule renali	MMP epitelioidi
Citocheratina 5 (o CK 5/6)	-	+
Wilm'stumourprotein (WT1)	-	+ (nucleare)
Podoplanina	-	+ (membrana citoplasmatica)
Calretinina	-	+ (nucleare e citoplasmatico)

CD 15 (LeuM1)	+	-
RCC marker	+	-
MOC 31	+	-

MMP di tipo sarcomatoide vs sarcoma

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 MP



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).

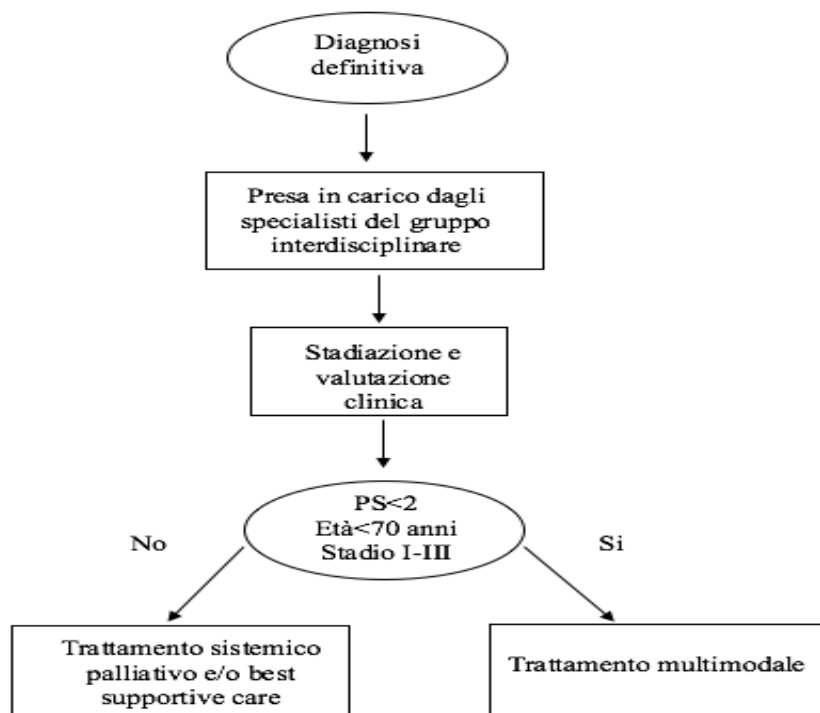
Pazienti con diagnosi di MP verranno sottoposti agli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali sulla base dello stadio TNM (ottava edizione), al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico. Tali 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 MP 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 MP. 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 biotica 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 MP 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 sarcomatoide) 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 MP epiteliale o bifasico con componente epiteliale $\geq 80\%$ stadio I-II con PS 0-1 e età ≤ 70 anni.**
- **Trattamento del MP epiteliale o bifasico con componente epiteliale $\geq 80\%$ stadio III – N0 con PS 0-1 e età ≤ 70 anni.**
- **Trattamento del MP 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
- TC total body con e senza mdc
- Laparoscopia in caso di sospetta estensione addominale.
- Ripetizione della toracosopia 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).

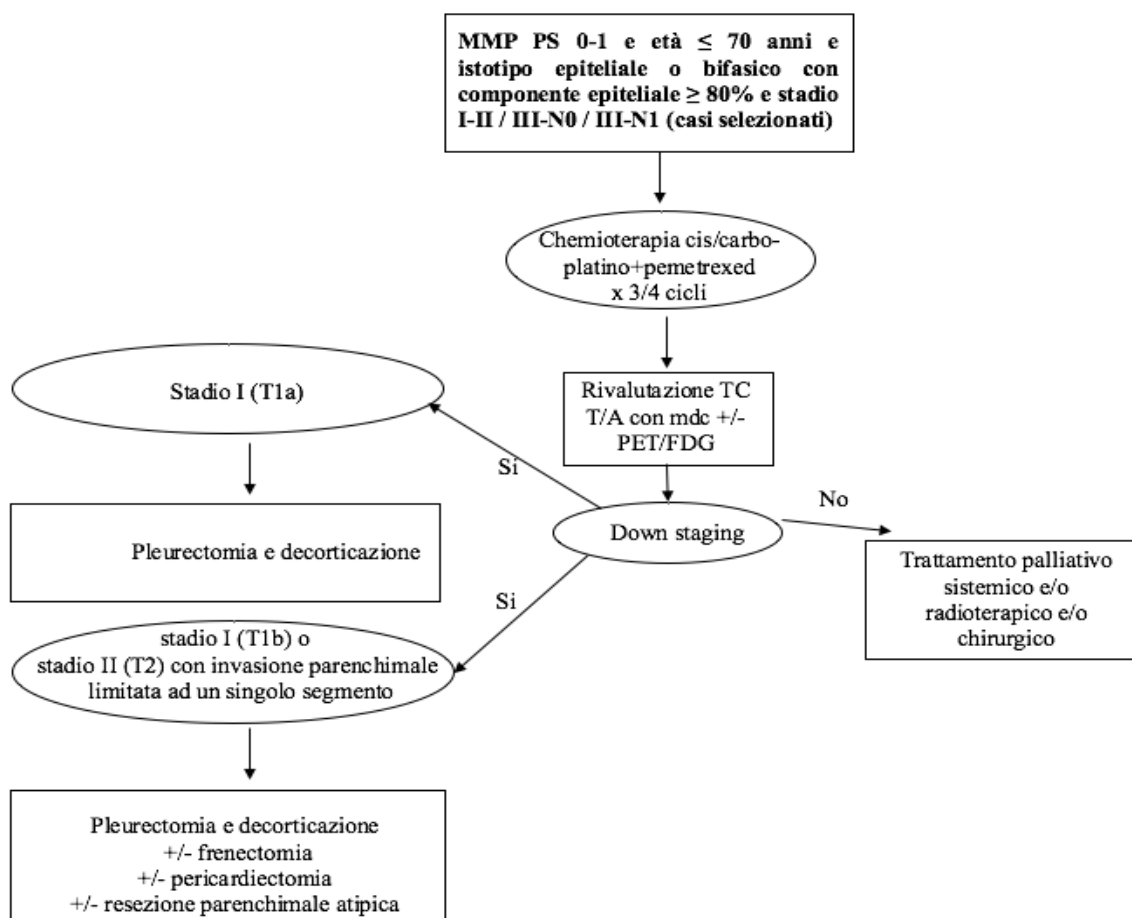
Trattamento bimodale

- 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.

Pleurectomia/decorticazione (P/D): asportazione completa della pleura (sia quella parietale che quella viscerale) ed eventuale decorticazione, con la possibile asportazione anche del diaframma e del pericardio (se intaccati dal mesotelioma). Questa tecnica chirurgica permette di preservare il polmone.

La superiorità di una tecnica chirurgica rispetto all'altra è ancora fonte di incertezza e dibattito, in quanto, ad oggi, non sono stati condotti studi che confrontino direttamente i due diversi approcci chirurgici. Sebbene la EPP sia stata considerata tradizionalmente come la tecnica di scelta, in una revisione sistematica di 1145 pazienti che ha confrontato i risultati dopo P/D o EPP, la mortalità perioperatoria (2,9% versus 6,8%, $P = 0,02$) e la morbidità (27,9% versus 62,0%, $P < 0,001$) sono risultate significativamente inferiori con la P/D rispetto alla EPP, mentre non vi erano differenze sostanziali in termini di overall survival. Questi risultati sono stati ulteriormente confermati in una meta-analisi di 2903 pazienti trattati con PD o EPP. Pertanto, la P/D dovrebbe essere considerata come la procedura chirurgica di scelta, mentre la EPP può essere offerta a pazienti altamente selezionati ed in centri di riferimento ad alto volume.

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 chirurgia

Sebbene in assenza di evidenze conclusive circa la sua efficacia la RT dopo EPP o P/D viene considerata con lo scopo di ridurre la recidività locoregionale. Tale trattamento dovrebbe essere effettuato solo in centri di riferimento e/o nell'ambito di trial clinici. Il volume irradiato deve comprendere oltre al letto chirurgico toracico anche la cicatrice chirurgica cutanea. 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 sistemico:

- **MP sarcomatoso e bifasico con prevalente componente sarcomatosa (>20%) – stadi I-IV**
- **MP epiteliale e bifasico con prevalente componente epiteliale - stadio IV**
- **MP epiteliale e bifasico con prevalente componente epiteliale - stadio III – N2**
- **MP 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 di I linea

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 MP non resecabile e/o metastatico è stata fino ad oggi la chemioterapia secondo schema con derivato del platino (carboplatino o cisplatino) e pemetrexed ogni 21 giorni per 4-6 cicli. Attualmente per i pazienti con MP non resecabile e/o metastatico ad istologia non epitelioide è in indicazione in I linea la combinazione di Ipilimumab (1 mg/kg q6 w) e Nivolumab (3 mg/kg q2 w), in base ai risultati dello studio di fase III randomizzato CheckMate 743, in cui la combinazione, confrontata con lo standard of care (SOC) cis/carboplatino+pemetrexed, ha mostrato vantaggio significativo in termini di overall survival nel sottogruppo di pazienti con istologia non epitelioide (OS mediana 18.1 mesi per Ipi+Nivo vs 8.8 mesi per platino+pemetrexed).

In corso di trattamento sistemico di I linea, dopo i primi 3 mesi, 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 sistemica di mantenimento

Il ruolo della terapia di mantenimento nei pazienti con MP (ad istologia epitelioide) non in progressione dopo la I linea non è sostenuto da robusti dati di letteratura, tuttavia, uno studio recentemente pubblicato (NVALT19) ha dimostrato un vantaggio solo in PFS nei pazienti non in progressione dopo 4-6 cicli di platino-pemetrexed trattati con gemcitabina fino a progressione (switch to maintenance); nessun dato al momento sostiene invece l'impiego di pemetrexed a mantenimento.

Terapia sistemica di II linea

Nonostante nessun farmaco sia stato approvato per la terapia di II linea, in caso di evidenza di progressione di malattia in corso di terapia sistemica di I linea o ad un controllo di follow up, qualora le condizioni cliniche lo consentano, specie in pazienti giovani, paucisintomatici, fortemente motivati ed adeguatamente informati, può essere considerato un trattamento di II linea. Per questi pazienti è preferenziale ed auspicabile l'inserimento in studi clinici sperimentali. Laddove il paziente risulti eleggibile per lo studio clinico, dopo aver firmato il consenso, viene arruolato e prosegue il proprio percorso terapeutico secondo le modalità operative previste dal protocollo. In tutti gli altri casi, dalla II linea in poi possono essere 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. In particolare, la vinorelbina e la gemcitabina sono i farmaci più comunemente impiegati in pratica clinica per modesti tassi di risposta, sebbene in assenza di miglioramento degli outcome di sopravvivenza. Inoltre, seppur non ancora approvati e rimborsati, il nivolumab in monoterapia o la combinazione di gemcitabina e ramucirumab, potrebbero essere presi in considerazione sulla base degli incoraggianti risultati mostrati dai rispettivi studi Confirm e Rames. 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 I 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 I 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.

Per i pazienti sottoposti a trattamento immunoterapico possono essere presi in considerazione i Criteri iRECIST.

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 carcinomi 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

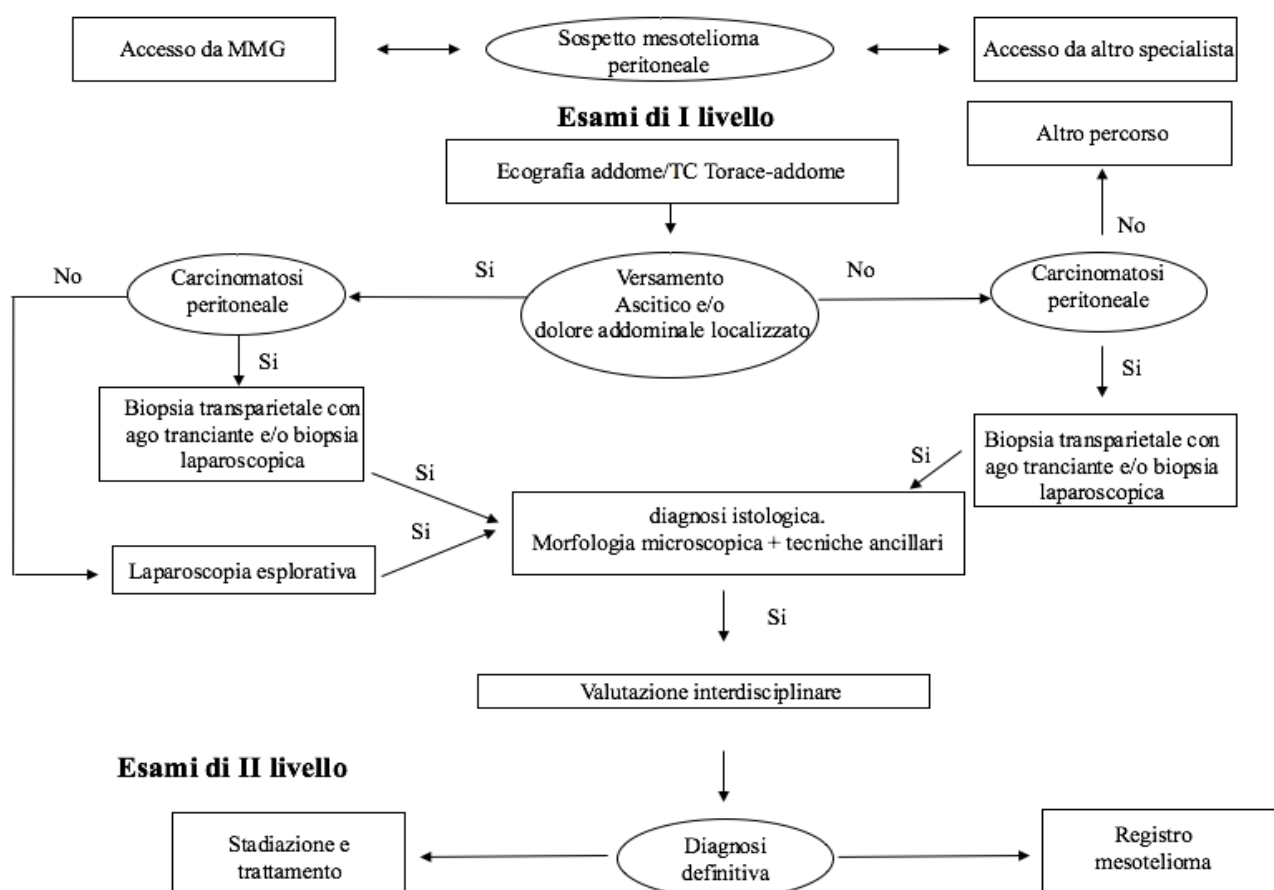
Donne e uomini adulti, con sospetto di mesotelioma peritoneale soprattutto se anamnesi lavorativa o ambientale positiva per possibile esposizione all'amianto, dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento 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 psico-oncologo). 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 bioptici**

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

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 (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 immunoistochimiche scelte sulla base della diagnostica differenziale suggerita dai caratteri istologici.
2. Immunoistochimica: 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 immunoistochimica 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 epitelioidale. 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 epitelioidale 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:
 - Epitelioidale
 - Sarcomatoide
 - Bifasico (epitelioidale 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 insemnamento 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 citoriduzione completa e 39 che indica carico tumorale estremamente alto e non suscettibile di citoriduzione.

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 anatomico-patologiche (epiteliale o sarcomatoso) del PCI (malattia suscettibile di citoriduzione 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:

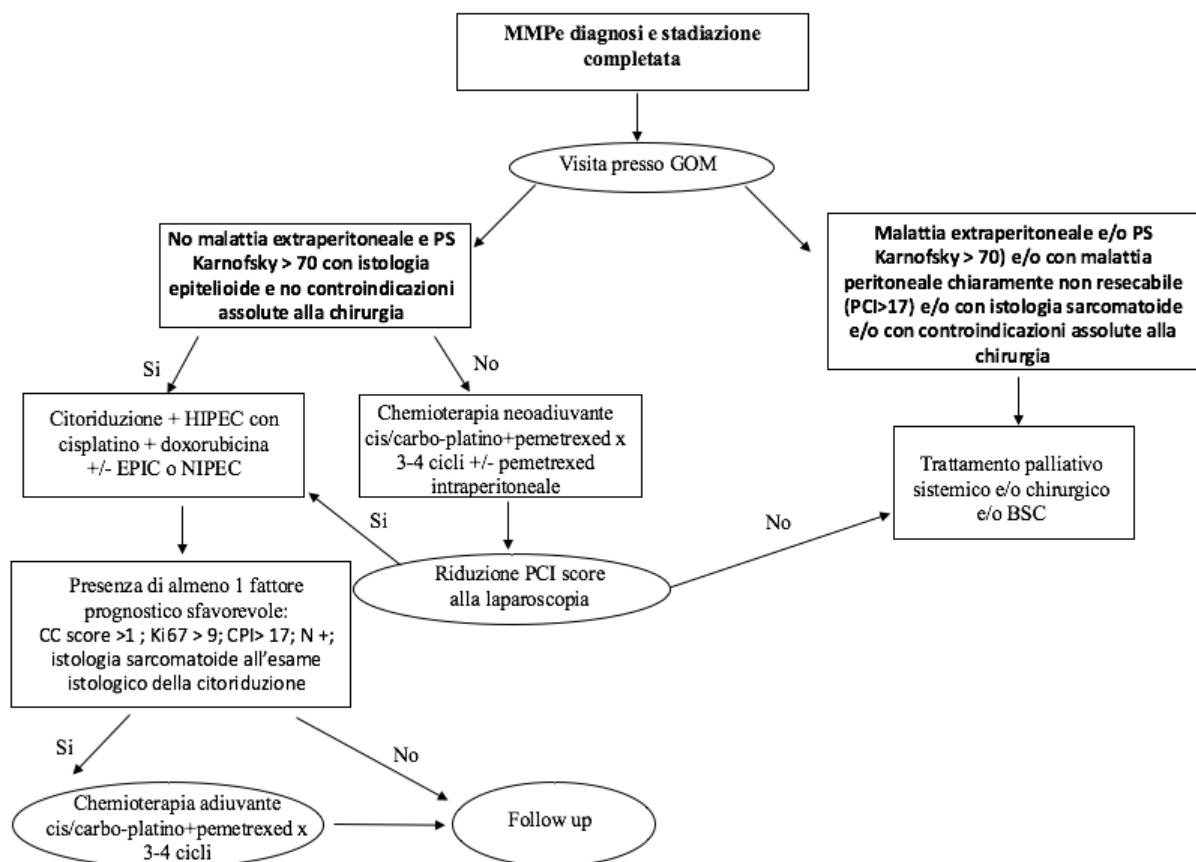
- Si consiglia esecuzione di peritonectomia parietale completa indipendentemente dal PCI, al fine di massimizzare il controllo locoregionale ed eventualmente impattare sugli outcome oncologici a lungo termine; comunque tale trattamento gravato da elevata incidenza di complicanze in considerazione di 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

La attivazione dei percorsi di cure palliative non è riservata esclusivamente ai pazienti in fase di terminalità. Il sistema della ROC intende seguire il modello della simultaneous care con la collaborazione delle 7 ASL. È opportuno che tale attività sia svolta da un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore in collaborazione con i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia. Tali percorsi sono attivabili attraverso la piattaforma ROC.

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.

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed Internazionali (ESMO, NCCN).

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 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 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 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*.
- La chirurgia citoriduttiva 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 citoriduttiva 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

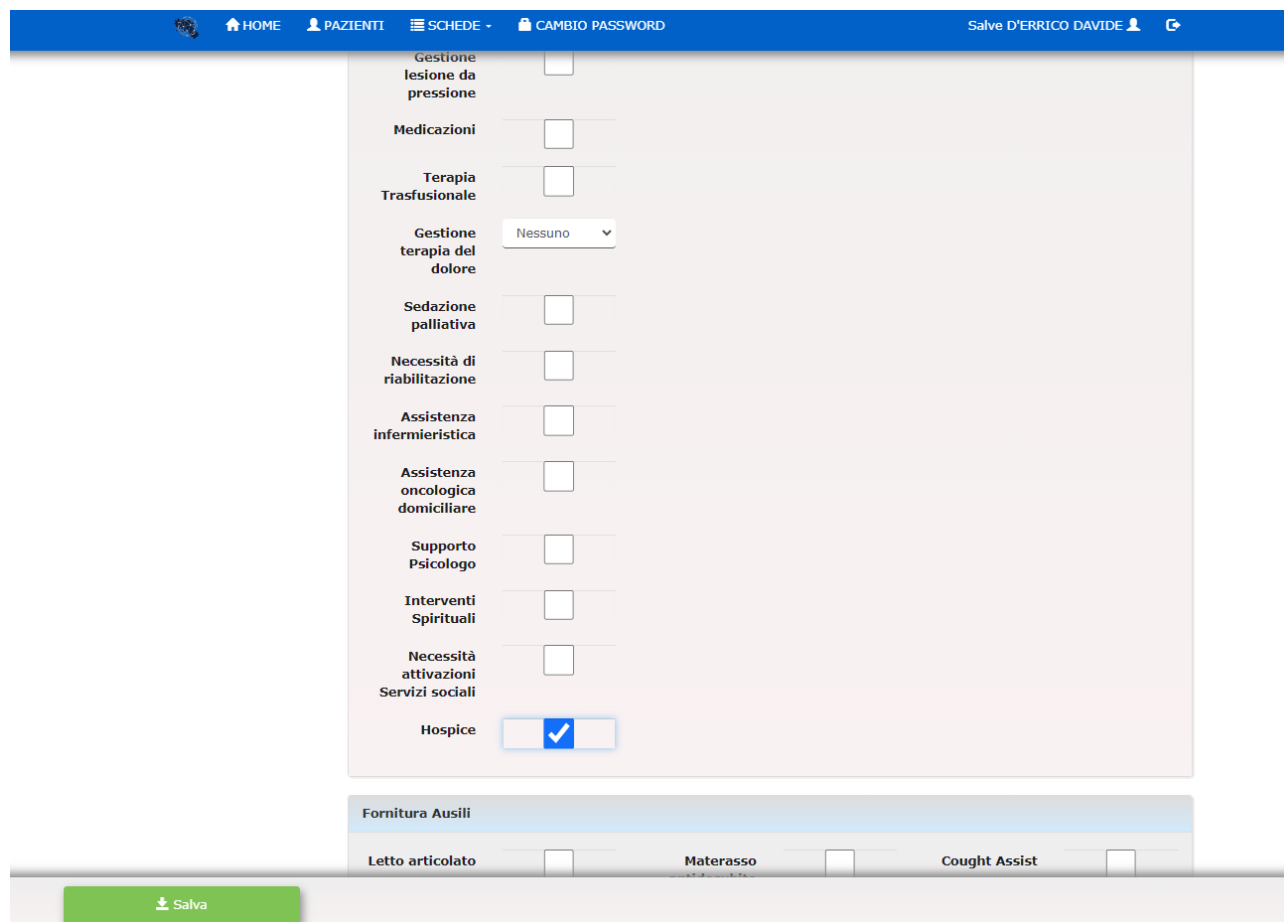
La diagnosi di MM comporta alcuni obblighi normativi specifici per i medici e le strutture sanitarie che hanno in carico i pazienti. Un primo obbligo che, ai sensi dell'art. 244 del D.Lgs. 81/08, vige indipendentemente dall'eziologia professionale della malattia, riguarda la segnalazione di tutti i casi 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.

Attivazione Hospice - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Hospice tramite la piattaforma ROC. La richiesta è rivolta non solo ai pazienti in ricovero ordinario ma anche ai pazienti day hospital ed ambulatoriali. La richiesta viene valutata e confermata dal Centro delle Cure palliative dell'ASL del paziente così da procedere entro 48 ore successive al ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato della stessa ASL. In caso in cui non c'è disponibilità di Hospice nell'ASL

del paziente, l'ASL si fa carico del paziente ed entro 48 ore successive programma il ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato di un'altra ASL. Nel 2023 si auspica l'attivazione del Dayhospice



Gestione	
lesione da pressione	☐
Medicazioni	☐
Terapia Trasfusionale	☐
Gestione terapia del dolore	Nessuno ▼
Sedazione palliativa	☐
Necessità di riabilitazione	☐
Assistenza infermieristica	☐
Assistenza oncologica domiciliare	☐
Supporto Psicologo	☐
Interventi Spirituali	☐
Necessità attivazioni Servizi sociali	☐
Hospice	☒

Fornitura Ausili	
Letto articolato	☐
Materasso	☐
Cought Assist	☐

[Salva](#)

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 (DD n 349 del 13/09/2022 della Regione Campania).

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi, o prima recidiva, o con sospetto diagnostico o che necessitano di ulteriori valutazioni 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.

Percorso diagnostico GOM

Alcuni centri hanno attivato un percorso GOM con slot diagnostici dedicati, e sarebbe auspicabile che questa iniziativa si diffonda in tutti gli ospedali. Le prestazioni diagnostiche sono in regime ambulatoriale (con impegnativa).

Primo contatto con il paziente

Come definito per tutta la Rete Oncologica regionale, nel sospetto clinico di patologia oncologica, i pazienti afferiranno 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 centri o dai medici del territorio.

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.

E' cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

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 può svolgersi in presenza o in modalità 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 indicazione diagnostico-terapeutica proposta. 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 inclusi nel referto le valutazioni diagnostiche, 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 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 Campania per renderlo disponibile per gli MMG e medici segnalatori

Chiusura scheda - piattaforma ROC

La scheda della Rete Oncologica Campania 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 all'inserimento delle date per gli 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.

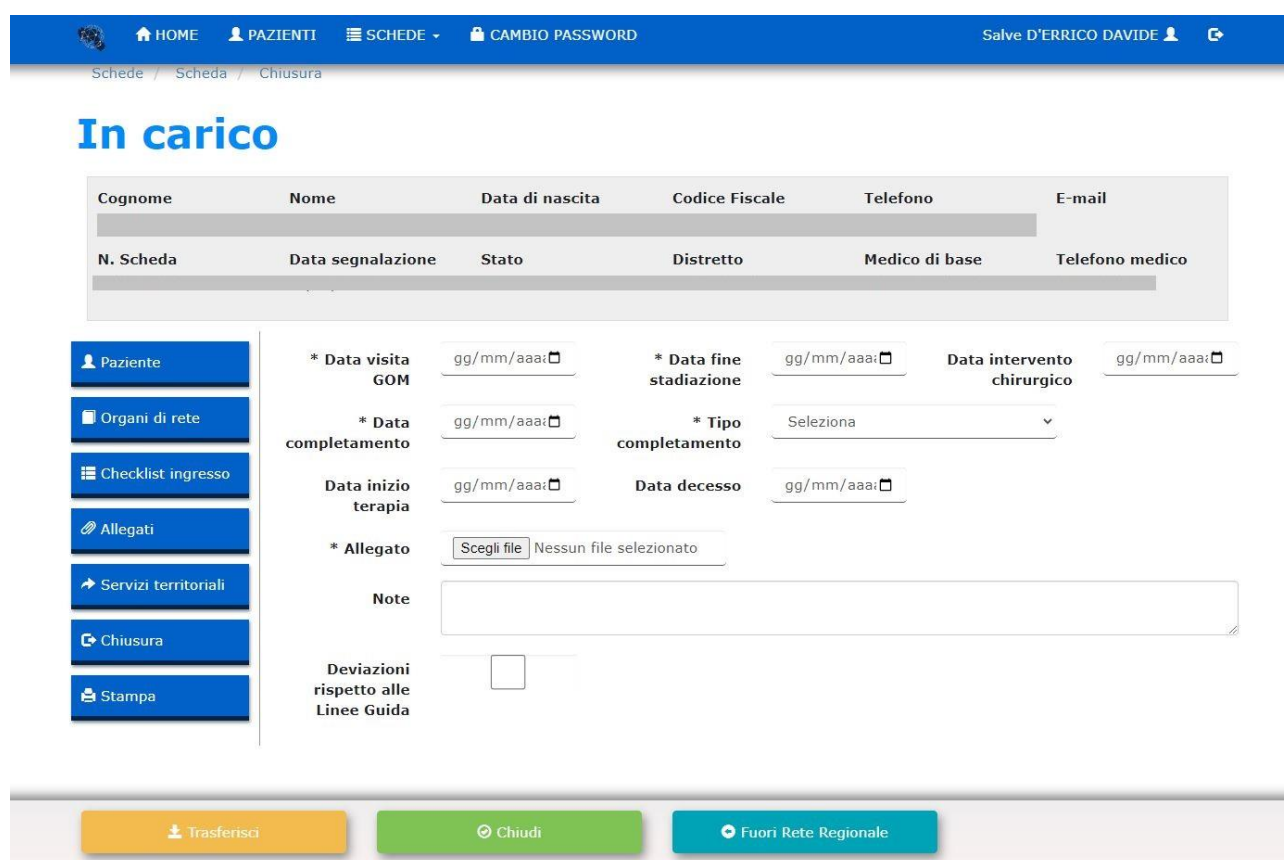
Tipi di completamento: bisogna selezionare l'indicazione data tra i campi della piattaforma. Tipi di completamento sono: **Follow-up, Chemio, Radio, Chemio-Radio, Ormonoterapia, Immunoterapia, Target therapy, Chirurgia, Sorveglianza clinico-strumentale, Indicazione al percorso oncogenetico, Non indicazione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

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

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

Deviazioni rispetto alle Linee Guida: il GOM completa il campo se l'indicazione differisce per ragioni cliniche da quanto previsto dalle linee guida (es. per età avanzata, comorbidità ecc)

Fuori Rete Regionale: il paziente rifiuta la proposta del GOM o vuole essere seguito extra-regione



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.

Continuità territoriale, Attivazione ADI attraverso la piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione della continuità territoriale e dell'Assistenza Domiciliare tramite la piattaforma ROC utilizzando la scheda servizi. Tale richiesta può avvenire sia per pazienti ancora in trattamento oncologico che per paziente non più in cura

In accordo con le sette ASL è stata inserita un'unica scheda dei servizi, che include le informazioni cliniche del paziente e le prestazioni richieste, così da facilitare e migliorare la presa in carico del Territorio.

In piattaforma c'è anche la possibilità di richiedere la fornitura di ausili (letto articolato, materasso antidecubito, cough assist, ventilazione meccanica a lungo termine deambulatore e comunicatore).

Ai fini della richiesta è obbligatorio allegare la relazione clinica del GOM e compilare in modo completo la scheda di seguito riportata in modalità informatizzata.

Tramite la piattaforma il GOM richiedente ha la possibilità di verificare la effettiva avvenuta presa in carico dal Territorio. Il MMG inviante al GOM riceverà informativa attraverso la stessa piattaforma.

HOME
PAZIENTI
SCHEDE
CAMBIO PASSWORD
Salve D'ERRICO DAVIDE

Servizi

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

Paziente
Organi di rete
Checklist Ingresso
Allegati
Servizi territoriali
Chiusura
Stampa

Indirizzo diverso da residenza ☐
* Data presunta dimissione
* Relazione Servizi Nessun file selezionato
Il paziente è metastatico ☐
Il paziente ha effettuato tampone COVID-19 nelle 72 h precedenti? ☐
Familiari con sintomi o tampone effettuato per COVID-19? ☐
I conviventi sono stati vaccinati? ☐ Altre infezioni in atto? ☐ Se sì, specificare

Precedenti trattamenti attuati

Chirurgia	☐	Chemioterapia endovenosa	☐	Radioterapia	☐
Terapia oncologica orale	☐	Ormonoterapia	☐	Nessuno	☐

HOME
PAZIENTI
SCHEDE
CAMBIO PASSWORD
Salve D'ERRICO DAVIDE

Aspettativa di vita (presunta)
< 10 giorni ☐ < 3 mesi ☐ 3- 6 mesi ☐ > 6 mesi ☐

Il paziente è pianamente informato della diagnosi ☐
Il paziente è pianamente informato della prognosi ☐
È presente un caregiver attivo ☐

Comorbidità (barrare le comorbidità presenti)

Cardiopatologia organica: valvulopatie, endo-mio-pericardite, aritmie secondarie a tali patologie	☐	Cardiopatologia ischemica: IMA, angina pectoris e aritmie causate da ischemia	☐
Disturbi primitivi del ritmo e della conduzione: aritmie in assenza di cardiopatologia organica ed ischemica	☐	Insufficienza cardiaca congestizia da cause extracardiache: es cuore polmonare cronico, insufficienza renale	☐
Ipertensione arteriosa	☐	Accidenti vascolari cerebrali	☐
Diabete Mellito	☐	Malattie endocrine	☐
Piaghe da decubito	☐	Malattie epato-biliari	☐
Malattie osteo-articolari	☐	Malattie gastrointestinali	☐
Parkinsonismi	☐	Depressione	☐
Deficit sensoriali	☐		

HOME
PAZIENTI
SCHEDE
CAMBIO PASSWORD
Salve D'ERRICO DAVIDE

Sintomi principali (barrare le caselle se compaiono i sintomi indicati)

Agitazione	☐	Angoscia	☐	Anoressia	☐
Ansia	☐	Astenia/Fatica	☐	Cefalea	☐
Confusione	☐	Delirium	☐	Depressione	☐
Diarrea	☐	Disfagia	☐	Dispepsia	☐
Dispnea	☐	Edemi	☐	Emorragia	☐
Febbre	☐	Insonnia	☐	Mucosite	☐
Prurito	☐	Xerostomia	☐	Stipsi	☐
Sudorazione	☐	Tosse	☐	Tremori/Mioclone	☐
Vertigini	☐	Vomito/Nausea	☐		

Altre Problematiche

Alcolismo	☐	Tossicodipendenza	☐	Problemi psichiatrici	☐
-----------	--------------------------	-------------------	--------------------------	-----------------------	--------------------------

INDICE DI KARNOFSKY
Indice di Karnofsky

SCALA ECOG

- ☐ 0 - Asintomatico (completamente attivo, in grado di svolgere tutte le attività)
- ☐ 1 - Sintomatico ma completamente ambulatoriale (limitato in attività fisicamente faticose ma ambulatoriale e in grado di eseguire lavori di natura leggera o sedentaria. Ad esempio lavori domestici leggeri, lavori d'ufficio)
- ☐ 2 - Sintomatico, < 50% a letto durante il giorno (Deambulante e capace di prendersi cura di sé, ma incapace di svolgere qualsiasi attività lavorativa. Fino a circa il 50% delle ore di veglia)
- ☐ 3 - Sintomatico, > 50% a letto, ma non relegato (Capace solo di cura di sé limitata, limitato al letto o alla sedia 50% o più delle ore di veglia)
- ☐ 4 - Relegato a letto (completamente disabilitato. Non è possibile eseguire alcuna cura personale. Totalmente limitato al letto o alla sedia)
- ☐ 5 - Morte

ATTIVITA' ASSISTENZIALI RICHIESTE

Nutrizione artificiale	☐
Ossigenoterapia	☐
Gestione accessi venosi già posizionati	Nessuno
Gestione Stomie	☐
Gestione incontinenza	Nessuno
Gestione catetere vescicale	☐

Gestione catetere vescicale	☐
Gestione drenaggi	☐
Gestione lesione da pressione	☐
Medicazioni	☐
Terapia Trasfusionale	☐
Gestione terapia del dolore	Nessuno
Sedazione palliativa	☐
Necessità di riabilitazione	☐
Assistenza infermieristica	☐
Assistenza oncologica domiciliare	☐
Supporto Psicologo	☐
Interventi Spirituali	☐
Necessità attivazioni Servizi sociali	☐

Fornitura Ausili

Letto articolato	☐	Materasso antidecubito	☐	Cought Assist	☐
Ventilazione meccanica a lungo termine	☐	Deambulatore	☐	Comunicatore	☐

Rete Cardioncologica (CardioROC)

Nella piattaforma ROC è stato attivato il servizio di valutazione cardiologica per i pazienti oncologica grave rischio cardiologico.

La rete di cardiologi ha ricevuto le credenziali ROC per accedere al nuovo servizio di valutazione. La richiesta di consulenza cardiologica può essere inoltrata dal medico oncologo o case manager del GOM di interesse tramite la compilazione di una scheda (**Figura A**). Possono essere segnalati solo i pazienti con importanti fattori di rischio cardiovascolare o precedenti eventi cardiovascolari che possono condizionare la scelta del trattamento oncologico.

Il cardiologo prenderà in carico la scheda del paziente GOM entro sette giorni dalla segnalazione e procederà al consulto cardiologico, compilando la specifica scheda di presa in carico e allegando la propria relazione (**Figura B**).

Precedenti cardiologici noti		Si	☒	No	☐
Se si specificare:					
☐	Insufficienza cardiaca	☒	Iperensione arteriosa	☐	Infarto miocardico-cardiopatia ischemica
☐	Arteriopatia obliterante periferica	☐	Iperensione polmonare	☐	Tromboembolismo venoso
☐	Fibrillazione atriale e altre aritmie	☐	Allungamento del tratto QT		
☒	Altro	Insufficienza valvolare mitralica di grado 1			
Il paziente assume terapia cardiologica		Si	☒	No	☐
Terapia oncologica attuale:					
☐	Chirurgia	☐	Chemioterapia	☐	Farmaci a bersaglio molecolare
Radioterapia su campo cardiaco:					
☐	Attuale	☐	Pregressa	☐	Nessuna
Trattamenti antineoplastici precedenti:		Si	☒	No	☐
Comorbidità					
☐	CKD	☐	BPCO	☐	Diabete
☐	Epatopatia	☐	Anemia		
☒	Altro	gozzo tiroideo			

Figura A

Consulenza cardiologica per paziente complesso

Anamnesi generale

* Allegato Referto [Scarica documento](#)

Fattori di rischio cardiovascolare

Diabete	☐	IperensioneArteriosa	☐	Dislipidemia	☐	Fumo	☐
Obesita	☐	Familiarita	☐				
Pressione Arteriosa:		/		mm/Hg			

Precedenti eventi cardiovascolari

Insufficienza cardiaca	☐	Iperensione arteriosa	☐	Infarto miocardico-cardiopatia ischemica	☐	Arteriopatia obliterante periferica	☐
Iperensione polmonare	☐	Tromboembolismo venoso	☐	Fibrillazione atriale e altre aritmie	☐	Allungamento del tratto QT	☐

Comorbidità

CKD	☐	BPCO	☐	Diabete	☐	Epatopatia	☐
Anemia	☐	Altro	☐				

Anamnesi farmacologica prossima e remota

Terapia oncologica attuale

Antracicline	☐	Fluoropirimidine	☐	Composti del platino	☐	Agenti alchilanti	☐
Taxani	☐	Inibitori HER 2	☐	Inibitori VEGF	☐	Inibitori BCR-ABL	☐
Inibitori del proteasoma	☐	Inibitori del checkpoint immunitario	☐	Ormonoterapia	☐	Inibitori di BRAF	☐
Inibitori di ALK	☐	Inibitori HDAC	☐	Inibitori della tirosin-chinasi di Bruton	☐	Immunoterapia CAR-T	☐
TKIs	☐	Altro	☐				

Scrivere i nomi dei farmaci:

Figura B

Valutazione per Trial Clinico

Tra gli obiettivi della Rete Oncologica Campana c'è quello di favorire l'inserimento dei pazienti in studi clinici e promuovere in modo sinergico la ricerca e innovazione in campo oncologico e per questo motivo che la piattaforma è stato inserito altro servizio: **Trial Clinico**.

I pazienti che devono essere valutati per una terapia sperimentale, avendo dato consenso a questa valutazione, vengono inviati da qualsiasi Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) ai GOM degli altri centri per la stessa patologia per essere valutati per una terapia sperimentale (incluso studi clinici di fase I). La richiesta giunge contemporaneamente a tutti gli altri GOM della patologia e ai centri di

fase 1 aggiunti nel sistema. I GOM e i centri di fase 1 potranno prendere in carico la richiesta per valutare i criteri per l'arruolamento. Questa fase non dovrà superare i 5 giorni. Se il paziente non è arruolabile per i criteri di inclusione la richiesta viene rimessa in rete per eventuali altri protocolli di altri GOM utilizzando il tasto rimetti in rete.

La richiesta del GOM avviene con la compilazione di una scheda di segnalazione ed allegando il verbale del GOM.

Nella scheda i campi richiesti sono:

- **Il n° linee di trattamento precedenti**
- **Le condizioni cliniche del paziente (performance status ECOG)**
- **Eventuali comorbidità**
- **Candidabile ad una terapia standard. (il case manager che lo prende in carico per l'eventuale trial, nel caso di impossibilità ad arruolarlo, rinvia il paziente al centro di provenienza.**
- **Metastasi cerebrali**
- **Disponibile NGS (se è già noto lo stato di MSI e/o altri "target")**

Il case manager riceverà la segnalazione in piattaforma e con il medico responsabile del protocollo sperimentale prende in carico il paziente ed organizza una prima visita entro 5 giorni per iniziare eventuale screening per il protocollo, o in caso contrario rimetterà in rete la richiesta.

I Centri di Fase I sono: A.O.U. Federico II, I.N.T. Fondazione G. Pascale e A.O.U. Vanvitelli

 HOME
  PAZIENTI
  SCHEDE
  CAMBIO PASSWORD

Salve D'ERRICO DAVIDE 

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

 Paziente

 Organi di rete

 Checklist ingresso

 Allegati

 Servizi territoriali

 Trial clinico

 Chiusura

 Stampa

N° linee di trattamento precedenti

Le condizioni cliniche del paziente

Performance status ECOG
 Eventuali comorbidità
 Candidabile ad una terapia standard
 Metastasi cerebrali
 Disponibile NGS
 MSI e/o altri Target

☐
☐
☐
☐

Invia

Procedura per attivazione della valutazione da parte dei Molecular Tumor Board

La attività degli MTB regionali si inserisce nella esistente organizzazione della **Rete Oncologica Campana (ROC)**, strutturata sulle valutazioni dei Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) e sulle connessioni ospedale territorio.

I GOM Aziendali e Interaziendali istituiti presso **CORP E CORPUS della ROC** possono richiedere la valutazione da parte del MTB di riferimento, adottando i criteri stabiliti di accesso alla valutazione. La richiesta del GOM avviene con la compilazione di una scheda di segnalazione in piattaforma ROC ed allegando il verbale del GOM. Il centro deve compilare una scheda/richiesta informatizzata presente nella piattaforma ROC che riporti i parametri che consentono di individuare le caratteristiche del paziente (Tale scheda viene completata dal MTB al termine della valutazione molecolare. Il sistema di richiesta e presa in carico segue i meccanismi già in uso nella piattaforma per le attività dei GOM. Nella piattaforma viene registrata l'eventuale esecuzione del test e il risultato della valutazione con l'eventuale trattamento identificato sulla base della valutazione molecolare. Tale sistema consentirà una rendicontazione delle attività degli MTB, con cadenza bimestrale, come per tutte le altre attività della ROC.

I centri MTB in Regione attualmente attivi sono: Cardarelli, INT Pascale, AOU Federico II, AOU Vanvitelli, AOU Ruggi d'Aragona e Moscati (Avellino).

Scheda di segnalazione paziente per discussione nella riunione del Molecular Tumor Board attraverso piattaforma ROC

Struttura richiedente	
Nome Paziente	
Cognome Paziente	
Data Nascita (gg/mm/aa)	
Sesso	☐ M ☐ F
Etnia	☐ Caucasica ☐ Asia orientale ☐ Altro:
Data Diagnosi Malattia Metastatica (gg/mm/aa)	

Criteri di Eleggibilità	
Pazienti con malattia avanzata/metastatica che hanno ricevuto un test di profilazione genomica e che presentino quadri mutazionali che non hanno un immediato ed univoco inquadramento clinico (mutazioni rare, presenza di co-mutazioni, etc.)	SI ☐ NO ☐
Pazienti con malattia avanzata/metastatica con buon Performance Status (PS 0/1) ed un'aspettativa di vita > 6 mesi, per i quali è richiesto un test di profilazione genomica o un farmaco la cui prescrizione è di competenza del MTB (esempio test NTRK)	SI ☐ NO ☐
Pazienti con scarse opzioni terapeutiche o in rapida progressione dopo terapie standard anche con farmaci target o che abbiano esaurito le linee standard di terapia, con buon Performance Status (PS 0/1) ed un'aspettativa di vita > 6 mesi, per i quali è richiesto un test di profilazione genomica con NGS.	SI ☐ NO ☐

Disponibilità di materiale biologico	
Disponibilità di campione biologico alla diagnosi	SI ☐ NO ☐
Disponibilità di campione biologico alla progressione dall'ultima terapia (solo per pazienti pre-trattati)	SI ☐ NO ☐

Patologia			
Sede Tumore Primitivo			
Istologia			
Sedi malattia			
Intervento chirurgico su primitivo	SI ☐	NO ☐	
Il paziente presenta comorbidità	SI ☐	NO ☐	
Se sì, indicare quali:			
	☐	☐	
Si tratta di un paziente Naïve	SI ☐	NO ☐	

Ruolo dei Medici di Medicina Generale (MMG) nei GOM

Un ruolo cardine nella Rete Oncologica Campana è rivestito dai Medici di Medicina Generale MMG, indispensabili in tutto il percorso del paziente, sia in fase di prevenzione primaria ed adesione a programmi di screening sia nella fase di follow-up, riabilitazione e reinserimento sociale del paziente, al fine di ottenere una reale continuità assistenziale.

Tutti i MMG possono entrare a far parte della Rete Oncologica Campana (ROC) e ottenere le credenziali di accesso alla piattaforma ROC.

Una volta ottenute le credenziali, essi potranno segnalare nuovi casi ai Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) della Rete.

I MMG possono segnalare tutti i cittadini con condizione fortemente suggestiva di patologia oncologica, i cittadini positivi a indagini di screening o i cittadini con diagnosi già accertata di tumore per indagini prescritte sul territorio. In questo modo, si crea un percorso facilitato che contribuisce a limitare decisamente il ritardo diagnostico e a indirizzare i pazienti verso i centri di riferimento.

La presa in carico del paziente viene eseguita dal case manager entro sette giorni dalla segnalazione, ma il MMG può comunque sempre verificare l'avvenuta presa in carico di un proprio assistito attraverso la piattaforma ROC.

I MMG, se lo richiedono, possono prendere parte a una riunione GOM ove viene discusso il loro paziente. La partecipazione del MMG potrebbe talora rilevarsi fondamentale nel fornire ulteriori informazioni e dati anamnestici e nel determinare un confronto con tutte le figure professionali coinvolte nel GOM.

Qualora, però, il MMG non partecipi alla riunione multidisciplinare, può accedere tramite la piattaforma ROC, al verbale del GOM di un paziente segnalato da loro, venendo, pertanto, a conoscenza del percorso diagnostico-terapeutico che un proprio assistito dovrà intraprendere.

La piattaforma ROC consente al case manager di attivare su indicazione medica l'assistenza domiciliare integrata (ADI). I servizi richiesti vengono presi in carico dall'ASL e dal Distretto di appartenenza del paziente. I MMG possono verificare a questo punto l'avvenuto presa in carico di un loro assistito da parte del 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

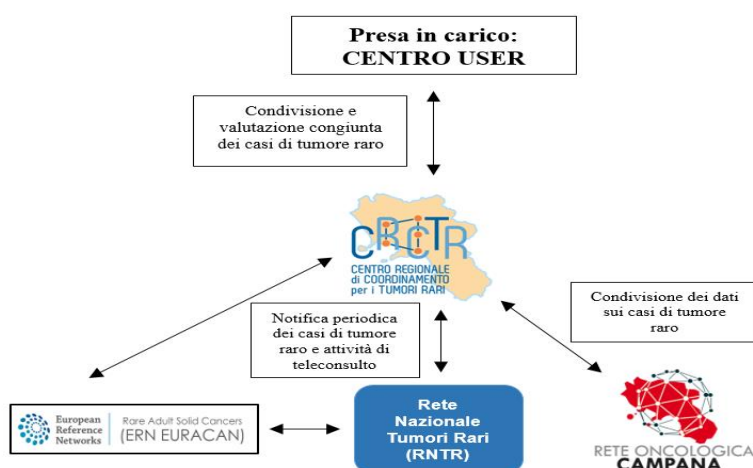
In ottemperanza alle norme stabilite dal Ministero della Salute nell'ambito della organizzazione della RNTR, ogni Centro User della Regione Campania condivide con il CRCTR il percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti affetti da tumore raro al fine di garantire la tempestiva diagnosi e l'appropriata 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 MP 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	M. Giuliano, C. Gridelli, A. Morabito, M. Di Bonito, F.J. Romano, M. Ottaviano
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Ferdinando Riccardi, A.O. Cardarelli Vincenzo Montesarchio, A.O Dei Colli Cesare Gridelli, A.O. Moscati Antonio Grimaldi, A.O. Rummo San Pio Michele Orditura, A.O. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Clementina Savastano, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Sabino De Placido, Federico II Gaetano Facchini. Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Mario Fusco, ASL Napoli 3 Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno Stefano Pepe, ASL Salerno Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Elena Fossi, ASL Benevento
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 (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)

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

PDTA Mesotelioma	- Si auspica che tutti i GOM (provvedano in tempi brevi e standardizzati a garantire ai pazienti in carico, tutte le prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa)) e realizzino dei percorsi dedicati per i pazienti in valutazione GOM. Questo risolverebbe in gran parte i disagi creati dal Decreto 599 del 28/12/2021, con la definizione dei tetti di spesa per i centri diagnostici accreditati. - Si auspica che tutti i Corp, Corpus e GOM della R.O.C, rendano pubblici i dati di performance sulla tempistica di erogazione dei servizi diagnostico-terapeutici-assistenziali, previsti nei PDTA. - Si suggerisce, in quei setting di comunicazione col paziente ad elevata complessità, di far coadiuvare il case manager con lo psicologo. - Si auspica una sensibile accelerazione dei setting di formazione sul corretto uso della piattaforma ROC a favore dei MMG
---	--