



## **Linee guida**

# **MESOTELIOMA PLEURICO**

**Edizione 2018**




<b>Coordinatore</b>	Giorgio V. Scagliotti	Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AOU S Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)	
<b>Segretario</b>	Paolo Bironzo	Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AOU S Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)	
<b>Estensori</b>	Corrado Magnani	Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara (NO)	
	Giulio Rossi	Anatomia Patologica, Azienda USL della Romagna, Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna (RA)	
	Andrea Veltri	Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, S.C. Radiodiagnostica, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)	
	Rocco Trisolini	UO Pneumologia Interventistica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna (BO)	
	Gaetano Rocco	Thoracic Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY, 10065, USA	
	Sara Ramella	Radioterapia Oncologica, Campus Bio-Medico Università di Roma, Roma	
	Federica Grosso	SSD Mesotelioma, Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio, Alessandria (AL)	
	Valentina A. Marsico	Oncologia Medica, Ospedale San Giovanni Calabita, Fatebenefratelli, Roma	
<b>Revisori</b>	Andrea Ardizzoni	AIOM	Oncologia Medica, AO Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna
	Giovanni Luca Ceresoli	AIOM	Oncologia Pneumologica ed Urologica, Humanitas Gavezzeni, Bergamo
	Manlio Mencoboni	AIOM	SSD Oncologia, Ospedale Villa Scassi, ASL 3 Genovese, Genova
	Dario Mirabelli	CPO Piemonte	SCDU Epidemiologia dei Tumori, CPO Piemonte ed Università degli Studi di Torino, Torino
	Federico Rea	SICT	Divisione di Chirurgia Toracica, Dipartimento di Scienza Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Policlinico Universitario, Padova
	Sandro Tonioli	AIRO	SC Radioterapia e Medicina Nucleare, ASST di Cremona, Cremona

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
<b>B</b> 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	<b>Positiva debole</b>

### (1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

#### Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

*Qualità Globale delle Evidenze SIGN*

<b>A</b>	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
<b>B</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
<b>C</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
<b>D</b>	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>ALTA</b>	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	<b>Positiva forte</b>

**(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA**

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Positiva Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Positiva Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Negativa Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Negativa Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

### (3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l’importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.\* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

\* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it)

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

## Indice

1. Figure.....	7
2. Epidemiologia e sanità pubblica.....	10
3. Anatomia Patologica.....	13
4. Imaging radiologico.....	20
5. Stadiazione TNM del mesotelioma pleurico .....	23
6. Diagnostica invasiva.....	25
7. Gestione del versamento pleurico maligno .....	27
8. Chirurgia del mesotelioma.....	30
9. Trattamenti integrati nel mesotelioma .....	33
10. Radioterapia nel mesotelioma .....	35
11. Trattamenti sistemici nel mesotelioma .....	39
12. Trattamenti sistemici: prospettive future .....	45
13. Interventi psicosociali, terapia di supporto e palliativa .....	48
14. Follow-up.....	49
15. Cure palliative.....	50
16. Appendice.....	51
<i>Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile.....</i>	<i>52</i>

1. Figure

Figura 1: Diagnosi e stadiazione

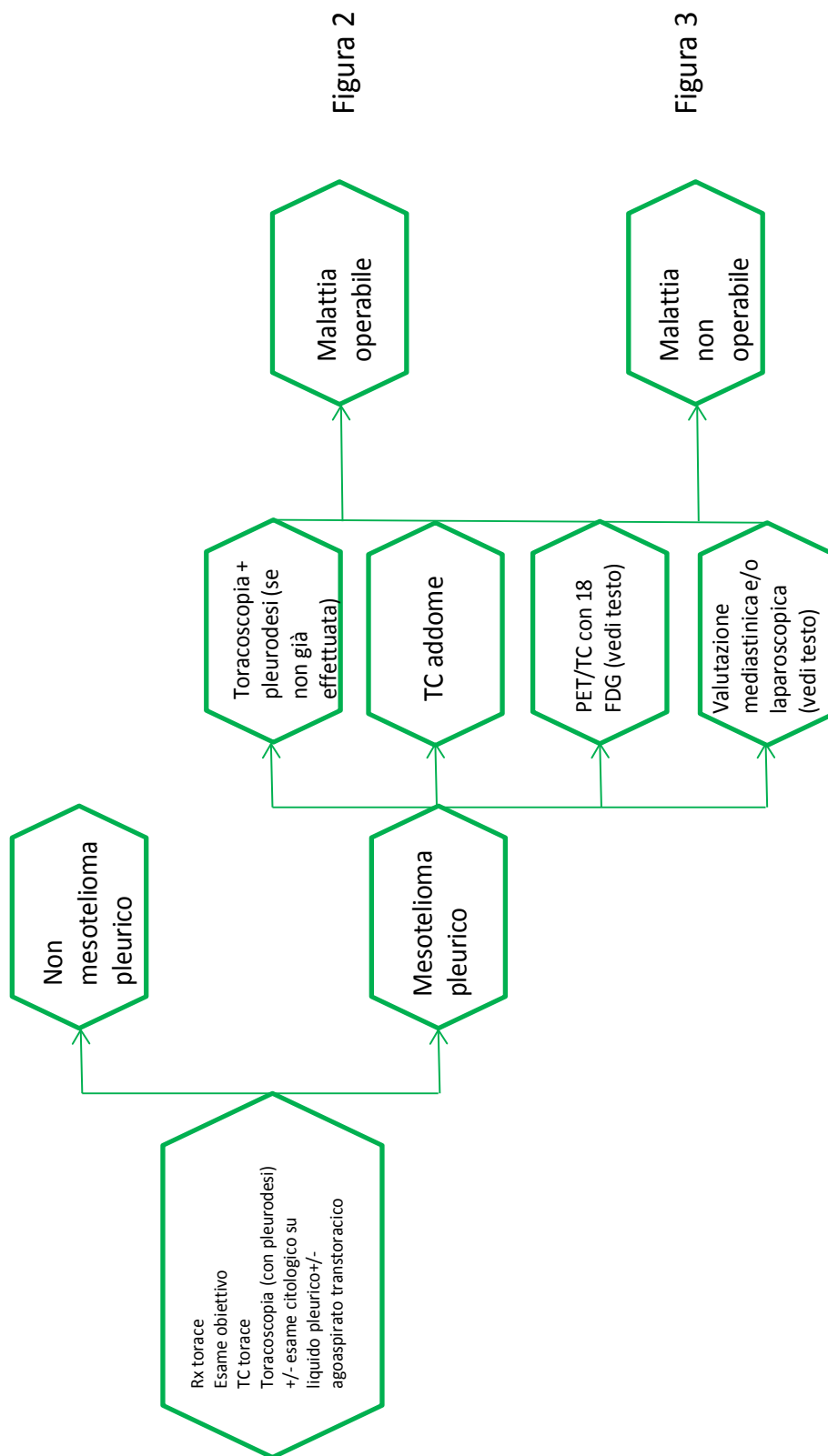


Figura 2: Malattia potenzialmente operabile, stadi I-II-III(N0)

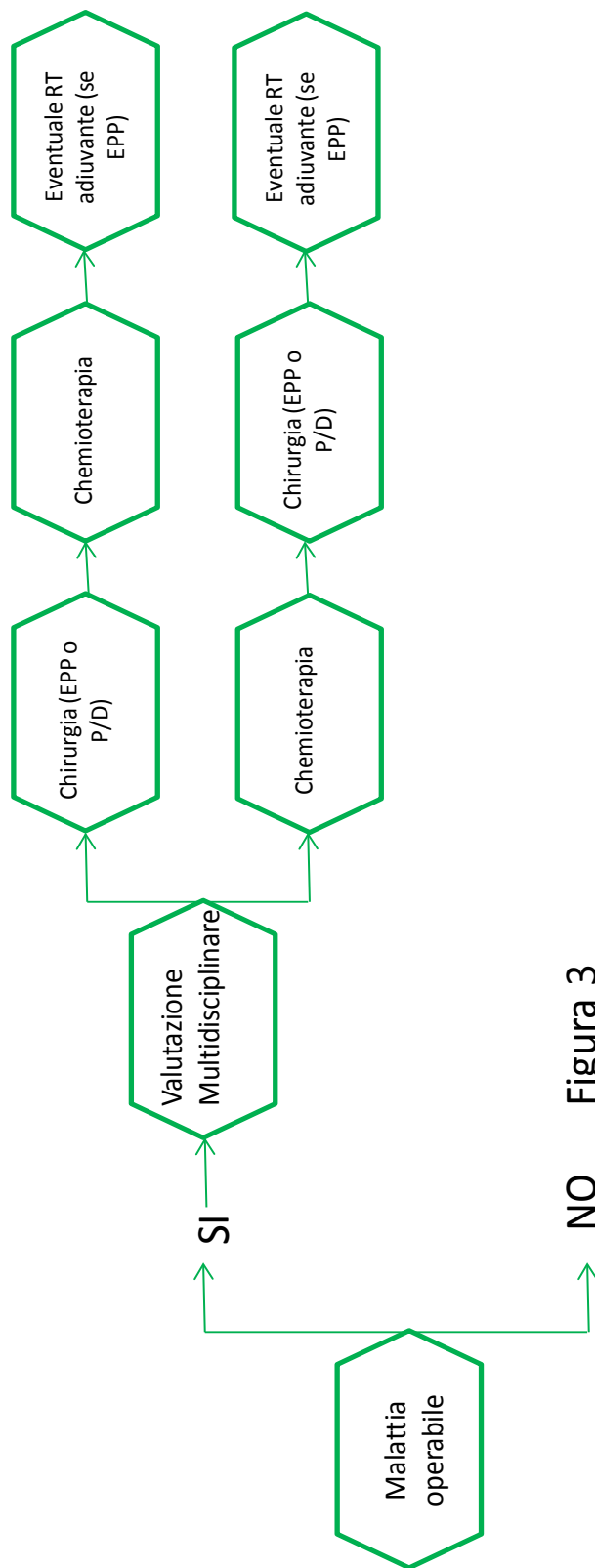
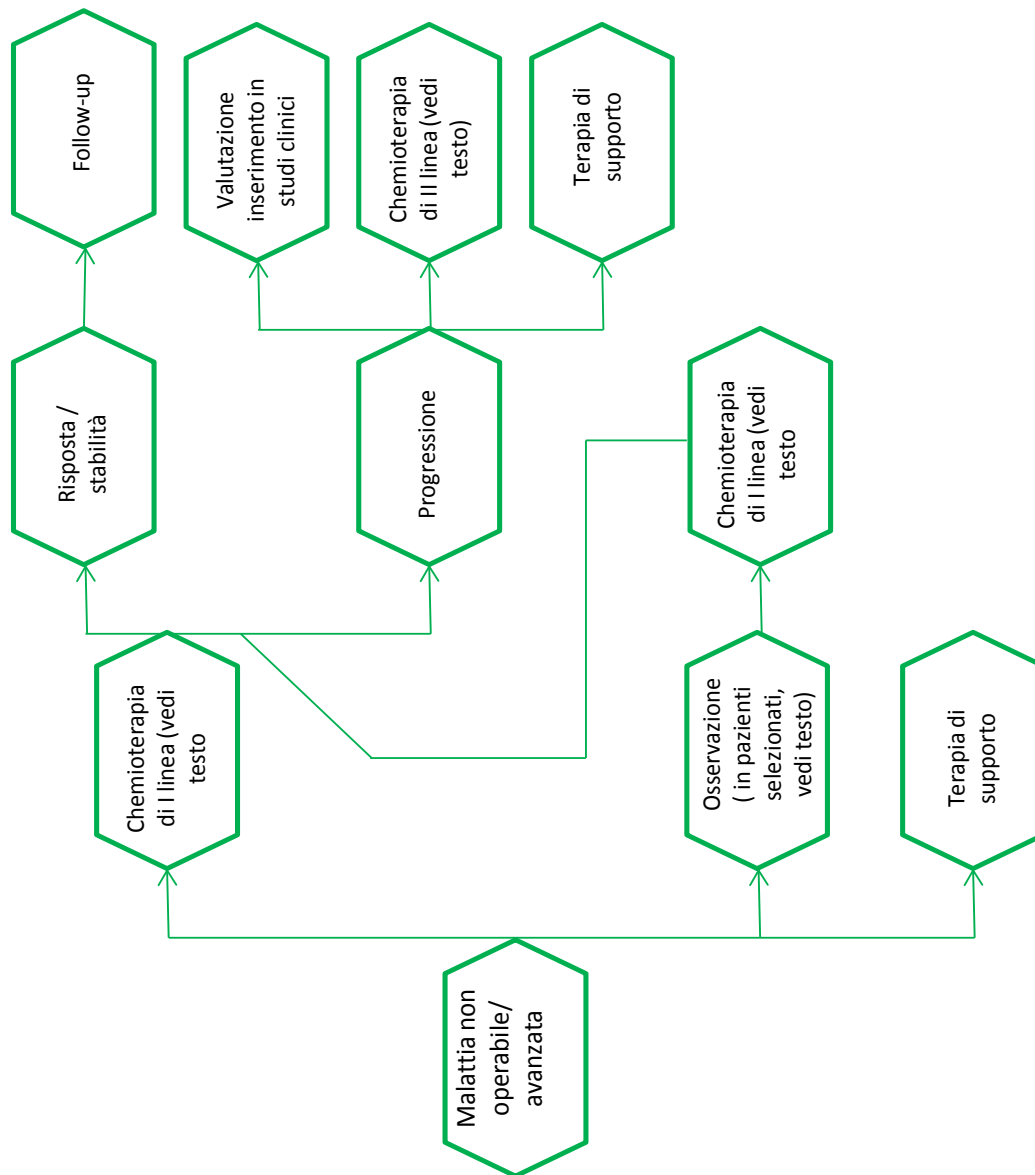


Figura 3



Figura 3: Malattia non operabile / avanzata



## 2. Epidemiologia e sanità pubblica

Il Mesotelioma Pleurico Maligno è oggetto di una specifica attività di rilevazione epidemiologica da parte del Registro Nazionale Mesotelioma (ReNaM), costituito ai sensi del Decreto Legislativo 257/1992, la norma che in Italia ha vietato l'uso dell'amianto. La grande attenzione al tema delle malattie amianto-correlate in Italia, a oltre venticinque anni dal bando di ogni forma di estrazione, lavorazione, importazione e commercio di amianto, deriva dal fatto che in questo periodo (e ancora per qualche anno nelle previsioni epidemiologiche) vi è la massima incidenza di mesoteliomi a causa del frequente utilizzo di questo minerale dal secondo dopoguerra fino agli anni '80 e della lunga latenza della malattia. Per avere una idea dell'entità del problema dell'amianto basta pensare che 3.748.550 tonnellate di amianto grezzo sono state prodotte nel periodo dal 1945 al 1992 e 1.900.885 tonnellate di amianto grezzo sono state importate nella stessa finestra temporale. L'Italia è uno dei paesi al mondo maggiormente colpiti dall'epidemia di malattie amianto-correlate. Il VI Rapporto del ReNaM, pubblicato nel Novembre 2018 e che presenta i dati aggiornati al 2015, ha rilevato mediamente 1495 casi incidenti di mesotelioma della pleura per anno negli anni dal 2012 al 2015 (1).

I dati AIRTUM-AIOM forniscono una previsione per il 2018 di 1800 nuovi casi di mesotelioma maligno in Italia (2), differenza che è attribuibile a criteri di registrazione più selettivi da parte del ReNaM. La frequenza è maggiore tra gli uomini (circa 2/3 dei casi), verosimilmente a causa della più frequente esposizione ad amianto (2). L'incidenza in Italia è maggiore nelle regioni settentrionali (2) e in particolare nelle aree dove è stato maggiore l'uso di amianto (1, 3).

La sopravvivenza mediana per il mesotelioma della pleura osservata in due studi basati sui dati ReNaM era pari a 9,8 mesi (4) e 5,6 mesi per il mesotelioma del peritoneo (5), con rispettivamente il 5% e 8,1% di pazienti sopravvissuti a 5 anni. Complessivamente circa il 7% dei pazienti è vivo a 5 anni (2). La mortalità costituisce circa il 4% della mortalità globale per tumori in quasi tutte le età e in entrambi i sessi. Nel periodo 1999-2010 la mortalità, come la sopravvivenza, è rimasta sostanzialmente stabile (+ 0.2%/anno), ma sarebbe opportuno un aggiornamento. Il COR (Centro Operativo Regionale del ReNaM per il Piemonte ha recentemente presentato i dati di sopravvivenza per la coorte dei casi incidenti nel 2010-2014, con una sopravvivenza cumulativa del 20% a 2 anni, del 12% a 3 e del 5% a 5 anni (<https://www.cpo.it/it/articles/show/incidenza-e-sopravvivenza-dei-mesoteliomi-1990-2015/>). Diversi modelli concordano nel prevedere un picco di incidenza del mesotelioma maligno sul territorio nazionale nel periodo compreso tra la seconda e la terza decade degli anni duemila (6,7), in relazione all'andamento nel tempo dell'esposizione ad amianto, il cui uso industriale è stato massimo negli anni 70 e fino alla metà degli anni 80 e poi è cessato dal 1994, con l'entrata in vigore del Decreto Legislativo 257. Le previsioni sull'andamento dell'epidemiologia da amianto in Italia sono in corso di revisione sulla base dei dati più recenti di incidenza.

Dal punto di vista eziopatogenetico, tutti i tipi di asbesto causano il mesotelioma maligno (8,9), sebbene gli anfiboli siano più potenti rispetto al crisotilo (10). Altri minerali fibrosi presenti in natura (come l'erionite e la fluoro-edenite) condividono l'architettura silicea e la morfologia fibrosa dell'asbesto. Non risultano usi industriali di tali sostanze ma l'esposizione ambientale ad essi è stata associata a casi di mesotelioma maligno nell'uomo (11).

Il rischio di sviluppare un mesotelioma pleurico maligno è incrementato anche nelle persone con esposizione non-occupazionale ad asbesto o altre fibre minerali asbestiformi (9,12,13). Secondo i dati del VI rapporto del ReNaM si stima che l'esposizione non lavorativa sia responsabile del 10.8% dei casi di mesotelioma pleurico in Italia (1).

Studi su animali suggeriscono un'associazione tra l'esposizione a fibre di ceramica o lana vetro e lo sviluppo di mesotelioma maligno, mentre studi epidemiologici nel genere umano non confermano tale associazione (14-18). Studi sperimentali che hanno valutato un possibile ruolo dei nanotubi in carbonio, stante la loro somiglianza con le fibre di asbesto, hanno condotto a risultati contrastanti (19-22). La monografia IARC ha preso in considerazione diverse tipologie di nanotubi in carbonio e una di queste (MWCNT-7) è stata classificata come "possibile cancerogeno" (11).

L'importanza di altri fattori di rischio è molto limitata. Alcuni studi su coorti di soggetti esposti a thorotrast quando tale mezzo di contrasto era in uso e su pazienti esposti per ragioni terapeutiche ad alte dosi di radiazioni ionizzanti dimostrano un aumentato rischio di mesotelioma maligno, sia pleurico che peritoneale, dipendente dalla regione corporea esposta (23). Tale tipo di esposizione peraltro spiega soltanto una minima quota (1.7%-4.7%) dei casi diagnosticati in Italia (24).

La proporzione di casi di mesotelioma pleurico maligno familiare in Italia si attesta tra 1.3 e 2.5% del totale dei casi (25-26). Nella popolazione che ha vissuto o lavorato a Wittenoom (Miniera Australiana di Crocidolite, chiusa nel 1966), i casi di mesotelioma pleurico maligno tra parenti raggiungono il 7% con un rischio raddoppiato per consanguinei dei pazienti rispetto alla popolazione generale, anche dopo correzione per l'esposizione all'asbesto (27). Si tratta della proporzione più elevata riferita in letteratura.

Il ruolo delle mutazioni germinali di BAP-1 è limitato ai casi che fanno parte della "BAP-1 cancer predisposition syndrome" (aumentata frequenza in famiglie di casi di melanoma uveale, mesotelioma della pleura, melanoma cutaneo, carcinoma renale ma anche in altri tipi di neoplasia), mentre tali alterazioni sono molto rare (1 su 300 casi di MM) nei casi sporadici (28). Recentemente è stato mostrato che i pazienti con familiarità, ossia portatori di mutazioni germinali in BAP1 o in geni predisponenti il cancro, hanno una sopravvivenza migliore rispetto ai pazienti con mesotelioma sporadico (29). Inoltre, i pazienti più giovani (età < 50 anni) hanno una sopravvivenza migliore rispetto ai più anziani, indipendentemente dallo stato mutazionale di BAP1.

Sulla base delle prime osservazioni epidemiologiche si è affermato che l'incidenza di mesotelioma maligno aumenta proporzionalmente all'esposizione stessa moltiplicata per una potenza pari a 3 o 4 del tempo dall'esposizione stessa (comunemente denominata latenza) (30). Dai dati del VI Rapporto (1) per i 14.647 casi per i quali è disponibile l'anno di inizio esposizione la latenza mediana è di 48 anni (range: 4 - 85 anni) con una deviazione standard di 11,4 anni e una distribuzione normale intorno al valore medio. Questo valore tende con regolarità ad aumentare nella finestra di osservazione passando da 42 anni nel 1993 a 52 nel 2015. Peraltro, studi recenti hanno rivalutato la relazione tra incidenza di mesotelioma e tempo dalla prima esposizione ad amianto: una recente analisi di più studi (31) dimostra come, dopo circa 45 anni dalla prima esposizione all'asbesto, il trend di incremento dell'incidenza e della mortalità del mesotelioma pleurico tenda a rallentare. E' anche possibile che via sia una stabilizzazione o una riduzione del rischio al cessare dell'esposizione (32,33).

### Diagnosi precoce e sorveglianza

Esistono programmi di sorveglianza per lavoratori esposti all'asbesto o coloro che, per motivi occupazionali, possano esserlo (Dlgs 257/2006; Dlgs 81/2008). L'implementazione di tali programmi non è però uniforme tra le diverse regioni, anche se di recente sono state emanate linee guida dal Ministero della Salute (33). Ad oggi non esistono indagini con sensibilità e specificità tali da poter essere utilizzate per conseguire una diagnosi precoce di mesotelioma maligno in persone asintomatiche.

I programmi di sorveglianza diretti ai lavoratori esposti all'asbesto devono: 1) informare i soggetti circa il rischio dovuto all'esposizione presente o passata all'asbesto; 2) informare i familiari dei soggetti esposti circa i possibili rischi per la salute dovuti all'esposizione passiva; 3) ricostruire in modo completo l'anamnesi lavorativa, in particolar modo circa l'esposizione ad asbesto; 4) fornire informazioni circa la diagnosi, le terapie e le prospettive medico-legali esistenti; 5) favorire il riconoscimento e l'indennizzo dei casi dovuti ad esposizioni all'amianto; 6) fornire un counselling circa l'abbandono dell'abitudine tabagica e altri stili di vita pericolosi per la salute (34).

La diagnosi di mesotelioma deve essere sempre segnalata ai registri mesoteliomi dal medico che la effettua. Inoltre i mesoteliomi maligni dovrebbero essere segnalati alle ASL (Servizi di Prevenzione o Servizi di Prevenzione sul luogo di lavoro). I pazienti ed i loro familiari devono essere informati sul loro diritto di chiedere il riconoscimento e l'indennizzo all'INAIL, siano essi ad origine professionale o dovuti ad esposizione fuori dal luogo di lavoro. Anche per questi ultimi, infatti, è previsto un indennizzo (35).

### Bibliografia

1. Marinaccio A, Binazzi A, Bonafede M et al. Sesto Rapporto Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi. 2018. INAIL Milano, 2018
2. AIOM-AIRTUM, "I numeri del cancro in Italia 2018"
3. Magnani C, Bianchi C, Chellini E, et al. III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues. Med Lav. 2015;106:325-32.
4. Montanaro F, Rosato R, Gangemi M, et al. Survival of pleural malignant mesothelioma in Italy: a population-based study. Int J Cancer 2009;124:201-7

5. Mirabelli D, Roberti S, Gangemi M, et al. Survival of peritoneal malignant mesothelioma in Italy: A population-based study. *Int J Cancer*. 2009; 124, 194–200.
6. Marinaccio A, Montanaro F, Mastrantonio M, et al. Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy: a model based on asbestos consumption figures supports results from age-period-cohort models. *Int J Cancer* 2005;115:142-7
7. Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C, et al. The Mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. *Br J Cancer* 2004;90:1022-4
8. NTP National Toxicology Program. Report on Carcinogens, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Research Triangle Park. 2009
9. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, A review of human carcinogens: metals, arsenic, dusts, and fibres*. 100 C. WHO, IARC. Lyon:2012
10. Chrysotile Asbestos Expert Panel. Chrysotile Asbestos Consensus Statement and Summary, Montreal, Quebec, November 13-14,2007
11. Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ; et al. Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes. *Lancet Oncol* 2014; 15:1427-28
12. Pan XL, Day HW, Wang W, et al. Residential proximity to naturally occurring asbestos and mesothelioma risk in California. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1019-25
13. Ferrante D, Bertolotti M, Todesco A, et al. Cancer mortality and incidence of mesothelioma in a cohort of wives of asbestos workers in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect* 2007;115:1401-5
14. *IARC: man-made mineral fibres. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans*, 81. Lyon: WHO. IARC; 2002.p. 1-381
15. Utell MJ, Maxim LD. Refractory ceramic fiber (RCF) toxicity and epidemiology: a review *Inhal Toxicol* 2010;22:500-21
16. NTP-National Toxicology Program. Report on carcinogens- background document for glass wool fibres. U.S. Dept. Health, Research Triangle Park;2009
17. Adachi S, Kawamura K, Takemoto K, et al. A trial on the quantitative risk assessment on man-made mineral fibers by the rat intraperitoneal administration assay using JFM standard fibrous samples. *Ind Health* 2001;39:168-74
18. Johnson NF; Hahn FF. Induction of mesothelioma after intrapleural inoculation of F344 rats with silicon carbide whiskers of continuous ceramic filaments. *Occup Environ Med* 1996;53:813-6
19. Poland CA, Duffin R, Kinloch I, et al. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol* 2008;3:423-8
20. Takagi A, Hirose A, Nishimura T, et al. Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J Toxicol Sci* 2008;33:105-16
21. Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, et al. Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. *J Toxicol Sci* 2009;34:65-76
22. Muller J, Delos M, Panin N, et al. Absence of carcinogenic response to multiwall carbon nanotubes in a 2-years bioassay in the peritoneal cavity of the rat. *Toxicol Sci* 2009;110:442-8
23. Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA, et al. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control* 2009;20:1237-54
24. Magnani C, Fubini B, Mirabelli D et al. Pleural Mesothelioma: Epidemiological and Public Health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma. *Med Lav* 2013; 104: 191-202
25. Ascoli V, Cavone D, Merler E, et al. Mesothelioma in blood related subjects: report of 11 clusters among 1954 Italy cases and review of the literature. *Am J Ind Med* 2007; 50:357-69
26. Ascoli V, Romeo E, Carnovale Scalzo C, et al. Familial malignant mesothelioma: a population-based study in Central Italy (1980-2012). *Cancer Epidemiol*. 2014;38:273-8
27. de Klerk N, Alfonso H, Olsen N, et al. Familial aggregation of malignant mesothelioma in former workers and residents in Wittenoom, Western Australia. *Int J Cancer* 2013;132:1423-28
28. Betti M, Casalone E, Ferrante D, et al. Inference in germline BAP1 mutations and asbestos exposure from the analysis of familial and sporadic mesothelioma in a high-risk area. *Genes. Chromosomes Cancer* 2015;54:51-62
29. Pastorino S, Yoshikawa Y, Pass HI, et al, A subset of mesothelioma with improved survival occurring in carriers of BAP1 and other germline mutations. *J Clin Oncol* 2018 [Epub ahead of print]
30. Health Effects Institute (1991). *Asbestos in public and commercial buildings: A literature review and synthesis of current knowledge*. Cambridge, Massachusetts. 1991
31. Reid A, de Klerk NH, Magnani C, et al. Mesothelioma risk after 40 years since first exposure to asbestos: a pooled analysis. *Thorax*. 2014;69:843-50
32. Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F, et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure. A cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 2008; 65: 164-170
33. Harding AH, Darnton AJ. Asbestosis and mesothelioma among British asbestos workers (1971-2005). *Am J Ind Med* 2010;53:1070-80

34. <http://www.ass2.sanita.fvg.it/organizzazione/direzione-aziendale/direzione-sanitaria/crua/informazione-per-la-popolazione/programma-nazionale-sorveglianza-sanitaria-ex-esposti-amianto>. (ultimo accesso 3 agosto 2016)
35. Novello S, Pinto C, Torri V, et al. The Third Italian Consensus Conference for Malignant Pleural Mesothelioma: state of the art and recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:9-20
36. <https://www.inail.it/cs/internet/attivita/prestazioni/prestazioni-economiche/tutela-vittime-esposizione-amianto-non-professionale.html>

### 3. Anatomia Patologica

#### Inquadramento biologico-classificativo

La diagnosi di mesotelioma pleurico può essere talora molto complicata e richiede generalmente un approccio multidisciplinare mediante correlazione degli aspetti cito-istologici (ed eventualmente immunomolecolari) con i dati clinici e radiologici (1-5). La diagnosi definitiva richiede comunemente la conferma biotipica, seppure in casi selezionati anche campioni citologici o citoinclusi (cell-block) di versamenti pleurici possono essere utilizzati a scopo diagnostico osservando i criteri recentemente approvati da un panel di esperti internazionali dell'International Mesothelioma Interest Group (IMIG) (6-8).

Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la diagnosi di mesotelioma può essere sospettata o identificata direttamente sui reperti morfologici in ematossilina-eosina, particolarmente nel sottotipo epitelioido (o epiteliale). Nonostante ciò, diversi gruppi di patologi raccomandano la conferma della diagnosi morfologica con appropriate indagini immunoistochimiche, che devono però sempre tenere conto del contesto della diagnosi differenziale in ogni singolo caso (es. adenocarcinoma polmonare vs mesotelioma, metastasi pleurica di carcinoma extra-toracico vs mesotelioma, mesotelioma vs sarcoma ed iperplasia mesoteliale vs mesotelioma).

La classificazione patologica da utilizzare è quella più recente proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2015, periodicamente aggiornata da un pannello di esperti internazionali (1).

In accordo con questa classificazione, i mesoteliomi possono essere suddivisi in 3 principali sottotipi: epitelioido, sarcomatoide e bifasico. L'incidenza dei vari sottotipi di mesotelioma può variare a seconda delle casistiche ma si può affermare che il 70-85% circa dei mesoteliomi è di tipo epitelioido, il 10-25% bifasico e circa il 10% sarcomatoide, mentre il mesotelioma desmoplastico è la forma più rara (<2%). La frequenza dell'istotipo di mesotelioma può dipendere dalla modalità e dall'estensione del prelievo (9).

La *variante epitelioido* comunemente è quella costituita da cellule globose/poligonali con ampio citoplasma eosinofilo e nuclei uniformi con nucleolo prominente, disposte in aggregati solidi che tendono a formare strutture tridimensionali. E'anche la variante di mesotelioma con il maggior numero di pattern cito-architeturali spesso commisti tra loro (papillare, tubulo-papillare, micropapillare, trabecolare, solido, deciuoide, adenomatoide/microcistico, a cellule chiare, transizionali, ad anello con castone o a piccole cellule). La presenza di cellule anaplastiche e/o giganti multinucleate è tipica della forma pleomorfa, mentre la variante linfo-istiocitoide mostra un denso infiltrato infiammatorio misto (comprendente linfociti, plasmacellule, istiociti e granulociti) che può oscurare le cellule mesoteliali mimando un linfoma o un carcinoma simil-linfoepiteliale. Lo stroma del mesotelioma epitelioido è spesso fibroso, denso e ipocellulare con aspetti "a colata di cera", ma possono osservarsi anche aspetti ipercellulari con numerosi elementi fibro/miofibroblastici o aree mixoidi Alcian-Blue positive (1).

La *variante sarcomatoide* si caratterizza per la presenza di una proliferazione a cellule fusate arrangiate in corti fasci con pattern storiforme o disordinato che infiltra i tessuti molli della pleura parietale o il parenchima polmonare. Le cellule possono essere sottili e lunghe o più rigonfie e corte, mentre le atipie nucleari e le mitosi possono essere da assenti a prominenti. La presenza di focolai di necrosi tumorale è di rilevanza diagnostica. Si possono osservare anche componenti eterologhe di osteosarcoma, raiomiosarcoma o condrosarcoma accanto alla componente fusata più convenzionale. Il pleomorfismo può essere molto marcato (1).

La *variante desmoplastica* è solitamente la forma più difficile da diagnosticare. Si tratta di una proliferazione blanda di elementi fusati disposti in modo disordinato in uno stroma collagene ialinizzato. L'invasione dei tessuti molli o del parenchima polmonare è talora difficile da dimostrare e le indagini immunoistochimiche per il mesotelio sono spesso negative. La presenza di nodulazioni ipercellulari accanto ad aree interamente



fibrotiche, necrosi blanda tumorale e la ricerca di focali aree epitelioidi o sarcomatoidi più convenzionali, con inclusione completa del materiale prelevato e sezioni seriate più profonde di tutti i prelievi in paraffina disponibili, sono tutti aspetti fondamentali per supportare la diagnosi (1,2,10,11). La forma desmoplastica ha una prognosi simile a quella della variante sarcomatoide.

La *variante bifasica* prevede la combinazione del pattern epiteloide e sarcomatoide con la presenza di almeno il 10% di una delle due componenti. E' raccomandabile riportare la percentuale di componente sarcomatoide globalmente rappresentata nell'intero mesotelioma (1-5).

Il *mesotelioma localizzato* è una rara presentazione di mesotelioma maligno come massa solitaria localizzata con base pleurica. Può manifestare tutte le varianti istologiche ed entra in diagnosi differenziale con il tumore fibroso solitario e il sarcoma sinoviale (12).

Il *mesotelioma papillare ben differenziato* è una rara forma di mesotelioma di basso grado che spesso coinvolge il peritoneo e si caratterizza per la crescita esofitica papillare con un rivestimento monostratificato di cellule mesoteliali con blande atipie e stroma mixoide, in assenza di chiari aspetti di invasione. Recentemente, sono stati riportati casi di mesotelioma papillare ben differenziato con iniziale infiltrazione dei tessuti molli (13).

Il *tumore adenomatoide* è una rara forma benigna di proliferazione mesoteliale caratterizzata da una crescita nodulare solitaria con spazi simil-ghiandolari, irregolari con cellule mesoteliali piatte o cuboidali prive di atipie. La diagnosi differenziale è con una forma simil-adenomatoide di mesotelioma epiteloide (in questo caso il pattern di crescita è diffuso) e con l'emangioendoteloma epiteloide (quest'ultimo è negativo per marcatori mesoteliali e positivo per marcatori vascolari) (1).

In caso di resezione chirurgica, il gruppo di patologi internazionali esperti di mesotelioma dell'International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) ha identificato 8 punti richiesti nella refertazione del mesotelioma, secondo quanto segue: procedura operativa eseguita per ottenere i prelievi, tipo di campione, sede macroscopica del prelievo, tipo istologico, stato dei margini, estensione dell'invasione tumorale, stato linfonodale, stadio pTNM. Sono stati inoltre identificati 7 punti raccomandati nel report patologico, tra cui: storia clinica, terapia neoadiuvante eseguita, dimensioni dei noduli tumorali maggiori e spessore massimo dell'invasione neoplastica, numero di mitosi (numero di mitosi per mm quadrato di tessuto neoplastico), risposta alla terapia neoadiuvante, patologie neoplastiche o non neoplastiche associate, studi ancillari eseguiti (immunoistochimica, indagini molecolari, altro) (4).

### **Marcatori immunoistochimici**

Le indagini immunoistochimiche sono frequentemente utilizzate nella conferma della derivazione mesoteliale della neoplasia rispetto alla possibilità di una metastasi da carcinomi in altre sedi, in particolare carcinomi del polmone, mammella, rene, tratto genitale femminile, intestino (1,2).

Va premesso che NON esiste un anticorpo primario che sia completamente specifico per l'origine mesoteliale, così la sensibilità e la specificità dei vari anticorpi utilizzati nella diagnosi di mesotelioma variano in considerazione del tipo di diagnosi differenziale. L'utilità delle indagini immunoistochimiche può essere fondamentale nella distinzione tra mesotelioma epiteloide e metastasi pleurica da carcinoma in altra sede.

I marcatori più sensibili e specifici nel confermare la differenziazione mesoteliale sono la calretinina, il WT-1 (clone C19), la citocheratina 5 (o anche il cocktail CK5/6), il D2-40 (podoplanina), la mesotelina e più recentemente HEG1. I marcatori generalmente negativi per il mesotelio e che favoriscono la metastasi di carcinoma sono rappresentati da CEA (in particolare il clone DAKO A0115), B72.3, Ber-EP4, Bg8, MOC-31, CD15, MUC4, claudina 4 (1,2,14-22). Occorre ricordare che la calretinina può essere positiva nei carcinomi mammari, mentre la mesotelina può essere espressa nell'adenocarcinoma pancreatico. È inoltre importante scegliere bene il clone più specifico di anticorpo primario, dal momento che anche marcatori ritenuti altamente specifici di adenocarcinoma polmonare ed extra-polmonare possono risultare espressi in un sottogruppo significativo di mesoteliomi (20).

Nella diagnosi differenziale tra mesotelioma epiteloide e metastasi di carcinoma le raccomandazioni da parte di alcune Società Internazionali suggeriscono l'utilizzo di due marcatori positivi e due negativi (1-5).

In considerazione del tipo di diagnosi differenziale, esistono marcatori immunoistochimici non espressi nel mesotelioma e specifici per alcuni tipi di carcinoma, come qui di seguito riportato: TTF-1 e napsina per l'adenocarcinoma polmonare; CD10 e PAX8 per il carcinoma renale; il PSA per il carcinoma prostatico; i recettori ormonali, il GCDPF-15, la mammoglobina per il carcinoma mammario; CDX2, villina e CK20 per i carcinomi intestinali; il GATA-3 per il carcinoma uroteliale e mammario; p63 e p40 per il carcinoma

squamocellulare (1-5). Tuttavia, la letteratura recente dimostra in modo robusto che anticorpi inizialmente considerati specifici per neoplasie non-mesoteliali sono espressi anche in mesoteliomi. GATA-3 è utilizzato nella diagnosi differenziale tra mesotelioma sarcomatoide e desmoplastico (positività riportata nella maggior parte dei casi) e carcinoma sarcomatoide del polmone (generalmente negativo) (23).

Ulteriori anticorpi primari specifici per altre neoplasie non-epiteliali che possono mimare il mesotelioma epitelioide sono rappresentati da S100, Melan-A e HMB45 (melanoma), CD31 e CD34 (angiosarcoma ed emangioendotelio epitelioide), marcatori linfoidi (linfoma e plasmocitoma). Non va scordato che alcune di queste neoplasie possono esprimere citocheratine (tumori vascolari e plasmocitoma) (1-5,12,14).

Molto meno utile e spesso arduo è l'uso delle indagini immunohistochimiche nella diagnosi differenziale tra mesotelioma sarcomatoide e desmoplastico nei confronti di metastasi da carcinoma sarcomatoide di altre sedi e per alcuni tipi di sarcoma. Infatti, la maggior parte dei mesoteliomi sarcomatoidi tende a perdere l'espressione dei classici marcatori mesoteliali e mantenere solamente la positività per le citocheratine (cocktail di citocheratine a basso peso molecolare CAM5.2 o altri cocktail come AE1/AE3 e MNF116) (1-5,14,24,25). In questo caso, la positività per citocheratine può essere utile soprattutto per evidenziare le cellule neoplastiche e l'infiltrazione di queste cellule nei tessuti molli, ma non potrà dirimere da sola la diagnosi differenziale. In sostanza, i marcatori mesoteliali risultano poco sensibili o completamente negativi nelle forme di mesotelioma sarcomatoide e desmoplastico. Quest'aspetto è particolarmente importante in ambito giuridico affinché non si giunga ad affermare che in assenza di espressione dei marcatori mesoteliali non possa essere posta ugualmente ed in modo definitivo/certo la diagnosi di mesotelioma maligno.

Recentemente, sono stati proposti alcuni criteri per cercare di migliorare l'oggettività della diagnosi di mesotelioma sarcomatoide rispetto a forme sarcomatoidi di carcinoma polmonare, basate su reperti clinico-radiologici e immunomorfologici (26). Per il mesotelioma sarcomatoide occorre fare diagnosi differenziale con alcune forme di sarcoma come il sarcoma sinoviale, il tumore fibroso solitario, il tumore desmoide (1-5,12). In questi casi, le indagini immunomolecolari possono essere fondamentali. Il sarcoma sinoviale può presentarsi in forma fusata monofasica, bifasica con aspetti fusati, pseudo-ghiandolari e pleomorfi, può esprimere citocheratine, EMA e calretinina, ma si caratterizza per espressione di TLE1 e presenza del riarrangiamento t(X;18) con coinvolgimento del gene SYT, facilmente dimostrabile anche con metodica FISH (1-5,12). Il tumore fibroso solitario è solitamente caratterizzato da elementi fusati intervallati da stroma collagene o mixoide con zone di ipo- ed ipercellularità, espressione di CD34 e di STAT6 con dimostrazione del riarrangiamento tra NAB2-STAT6 (1,2,12,27). Il tumore desmoide extra-addominale è una neoplasia a cellule fusate con espressione di actina muscolo liscio, di beta-catenina nucleare e mutazione di CTNNB1 in assenza di citocheratine (1,2,12,28).

Anche l'emangioendotelio epitelioide e l'angiosarcoma possono entrare in diagnosi differenziale con il mesotelioma, possono esprimere le citocheratine ma sono solitamente positivi per i marcatori vascolari (CD31 e CD34) (1,2,12,29). L'emangioendotelio epitelioide presenta poi la specifica traslocazione t(1;3) con formazione del gene di fusione WWTR1-CAMTA1 ed espressione immunohistochimica di CAMTA1 (29).

### **Diagnosi differenziale tra iperplasia mesoteliale e mesotelioma**

La diagnosi differenziale tra processo mesoteliale reattivo e mesotelioma maligno è una delle criticità diagnostiche dell'anatomo-patologo. L'identificazione dell'invasione nei tessuti molli della pleura parietale o del parenchima polmonare è il criterio più importante per la determinazione di malignità. Altri aspetti morfologici che favoriscono la natura maligna sono rappresentati da assenza di zonazione (cellularità distante dalla superficie del versamento), pattern di crescita storiforme, atipie citologiche e nucleari evidenti, vasi capillari distribuiti in modo casuale e incospicui, necrosi tumorale (anche blanda) (1-5,10,30).

Tuttavia, soprattutto in piccole biopsie superficiali o in campioni citologici, può non essere evidente l'invasività neoplastica. In questi casi, si può ricorrere a biomarcatori in grado di supportare gli aspetti clinico-radiologici e morfologici. In particolare, la presenza di un pattern di espressione forte e circonferenziale di membrana di EMA (clone E29) favorisce la diagnosi di mesotelioma (1-2,10,14,31-49).

La delezione di p16 nelle cellule mesoteliali di superficie è spesso associata alla delezione di p16 nelle cellule mesoteliali maligne e biopsie superficiali con evidente delezione di p16 possono supportare la diagnosi di mesotelioma in presenza di evidenza clinico-radiologica di ispessimento diffuso pleurico/pericardico o peritoneale. L'assenza della delezione di p16 nelle cellule mesoteliali di superficie non esclude però la diagnosi di mesotelioma (30-34).

L'espressione di GLUT-1 e IMP3 possono associarsi con la diagnosi di mesotelioma, ma l'assenza di immunoreattività per queste proteine non esclude un mesotelioma (il 4% di processi mesoteliali reattivi è positivo per IMP3 e GLUT-1) (35).

L'utilizzo combinato di questi marcatori ne aumenta significativamente il valore diagnostico (1,2,30).

Più recentemente, l'assenza di espressione di BAP1 è stata associata a proliferazioni mesoteliali maligne e rappresenta il marcatore diagnostico più affidabile e specifico (quando negativo) nelle proliferazioni mesoteliali dubbie anche su campioni citologici, poiché tutti i processi mesoteliali reattivi sono positivi per l'espressione di BAP1 (36-49).

### **Ruolo della citologia nella diagnosi di mesotelioma**

La diagnosi citologica di mesotelioma è fattibile nella maggior parte dei casi nella variante epitelioidale e bifasica, ma pressoché mai nella variante sarcomatoide (1-8). La diagnosi richiede la dimostrazione di cellule maligne sui reperti morfologici e la dimostrazione di differenziazione mesoteliale con indagini immunocitochimiche. Le indagini immunomolecolari non sono obbligatorie, ma possono supportare anche la natura maligna degli elementi mesoteliali in casi equivoci. In assenza di una biopsia o di un cito-incluso (cell-block) (paziente anziano con importanti co-morbidità e/o con  $PS \geq 2$ ), la diagnosi citologica di mesotelioma è comunque accettabile in presenza di cellule neoplastiche con differenziazione mesoteliale, tenendo sempre in considerazione il contesto clinico-radiologico. Le indagini immunocitochimiche sono eseguibili anche su preparati citologici convenzionali, seppure a volte con resa inferiore rispetto ai prelievi bioptici/cell-block. È comunque sempre raccomandabile aumentare la cellularità e la concentrazione spaziale delle cellule neoplastiche mediante allestimento di cito-inclusi (cell-block) da versamenti.

Recentemente, sono stati elencati criteri morfologici citologici quali ad esempio ipercellularità con frammenti tissutali; elementi mesoteliali di grandi dimensioni con ampio citoplasma, nucleo evidente o macronucleoli; aggregati tridimensionali sferici con aspetti papillari con superficie esterna liscia; depositi di matrice acidofila di collagene nella membrana basale dei frammenti tissutali o materiale amorfo extracellulare ricco in acido ialuronico in grado di supportare la diagnosi di mesotelioma su preparati citologici (6-8,50).

### **Diagnosi di mesotelioma nell'anziano**

Un aspetto critico nella fase diagnostica è rappresentato dalla diagnosi di mesotelioma nel soggetto anziano, spesso in condizioni cliniche fragili per la malattia stessa e/o per co-morbidità importanti. Tutto questo influenza fortemente la possibilità di ottenere materiale diagnostico, in particolare di tipo bioptico, e quindi aumenta significativamente la percentuale di "mesotelioma possibile" negli studi epidemiologici nella fascia di età  $>75$  anni (51). Poiché sempre più spesso i criteri epidemiologici ReNaM sono utilizzati anche in fase di contenzioso processuale giuridico, va sempre considerata da parte del clinico la possibilità di eseguire un prelievo citologico (con allestimento di cell-block dal versamento pleurico) o una biopsia pleurica transcutanea (con aghi di Cope/Abrams) per poter raggiungere, con un approccio mini-invasivo, una diagnosi confidente.

### **Biologia molecolare**

Numerosi geni oncosoppressori sono alterati nel mesotelioma, in particolare NF2, CDKN2A (p16INK4a), CDKN2B (p15INK4b) e BAP1. NF2 è inattivato attraverso mutazioni e delezioni.

Il prodotto di NF2, la proteina neurofibromina 2 (o merlina), è una proteina di membrana associata al citoscheletro e regola diverse vie di trasmissione del segnale incluse la via del mTOR ed Hippo. L'inattivazione di NF2 è associata all'attivazione di mTOR e Hippo (1-5).

La delezione del locus 9p21 è una delle alterazioni più comuni e comporta la perdita di p16, p14 e p15, geni oncosoppressori che codificano per proteine inibitrici della chinasi ciclina-dipendente, fondamentale nella regolazione del ciclo cellulare. La delezione in omozigosi è l'alterazione che porta più frequentemente all'inattivazione di p16 ed è presente nel 70-85% dei mesoteliomi (più elevata nella forma sarcomatoide).

Mediamente, il 60% dei mesoteliomi è caratterizzato da perdita di BAP1 in seguito a delezioni e mutazioni geniche. Le mutazioni della linea germinale di BAP1 sono presenti in  $< 5\%$  dei pazienti con mesotelioma. Non sembra esserci un'associazione tra mutazione di BAP1 e delezione di p16 o delezione/mutazione di NF2. BAP1 è una proteina nucleare con funzione deubiquitinasi, critica anche nella regolazione dei meccanismi di riparo della doppia elica del DNA (1-5,36-49,52,53).



Uno studio di sequenziamento di nuova generazione ha evidenziato la presenza di alterazioni geniche in 2 principali pathways: 1. p53/meccanismi di riparazione del DNA repair (TP53, SMACB1, BAP1); 2. phosphatidylinositol 3-kinase (PIK3CA)-AKT (PDGFRA, KIT, KDR, HRAS, PIK3CA, STK11, NF2).

L'attivazione di CTLA4 e del checkpoint PD-1/PD-L1, così come il ruolo prominente dell'angiogenesi con iperespressione di VEGFR, appaiono promettenti meccanismi biologici nella patogenesi del mesotelioma e nelle future scelte terapeutiche (53).

Alcune mutazioni di PIK3CA, STK11 e TP53 sono state associate al tempo di progressione di malattia ed il carico mutazionale nello stesso tumore era associato ad un tempo di progressione della malattia e a una sopravvivenza globale significativamente inferiori (54).

E' interessante la recente evidenza di geni di fusione EWSR1/FUS-ATF1 in un subset di mesoteliomi insorti in soggetti particolarmente giovani senza apparente esposizione ad asbesto e con cellule neoplastiche BAP-1 positive (55).

In un recente studio, livelli più alti di osteopontina e mesotelina sono stati associati a un peggioramento della prognosi e l'incorporazione dell'osteopontina plasmatica o della mesotelina nel modello predittivo standard clinico-patologico ha prodotto un miglioramento sostanziale e statisticamente significativo. I livelli di osteopontina sono stati uno dei più significativi fattori predittivi indipendenti suggerendo che i livelli preoperatori di biomarcatori plasmatici potrebbero giocare un ruolo nel migliorare la capacità prognostica dell'indice prognostico EORTC del mesotelioma pleurico (56; appendice 1). Attualmente, l'uso nella pratica clinica di tali marcatori non è necessario.

### Grado nucleare e prognosi

Recenti pubblicazioni hanno evidenziato che il grado nucleare elevato (grado III) basato sulla conta mitotica ed i valori di Ki67 e/o la presenza di necrosi sembrano correlare con la sopravvivenza del paziente, sia nella variante epitelioide che non-epitelioide (57-60). E' auspicabile che il referto istologico riporti questa caratteristica.

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Quando possibile, la sottotipizzazione del mesotelioma maligno epitelioide e bifasico deve prevedere sempre l'utilizzo di un pannello immunocistochemico minimo comprendente 2 marcatori positivi di differenziazione mesoteliale e 2 anticorpi primari negativi per il mesotelio (1-5,12,14)	Positiva forte
Moderata	La mancata positività per i marcatori immunocistochemici mesoteliali nella forma sarcomatoide (ed in particolare nella variante desmoplastica) non deve inficiare la diagnosi di mesotelioma (1-5,12,14)	Positiva forte
Bassa	La diagnosi citologica di mesotelioma è possibile per la forma epitelioide e bifasico in presenza di campioni ben cellulati contenenti frustoli tissutali, cellule mesoteliali con caratteristiche citologiche di malignità e dimostrazione di espressione di marcatori immunocistochemici di differenziazione mesoteliale. (1-5)	Positiva forte
Alta	La negatività immunocistochemica per BAP1 nelle proliferazioni mesoteliali è sostanzialmente diagnostica di una forma neoplastica maligna (36-49)	Positiva forte
Moderata	Il grado nucleare del mesotelioma e l'utilizzo del marcatore di attività citoproliferativa Ki67 possono essere utilizzati come fattori prognostici nel mesotelioma (56-60)	Positiva debole

**Bibliografia**

1. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD; World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2016 Feb;11(2):142-54
2. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2017; 142(1): 89-108
3. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis.* 2013 Dec;5(6):E254-307
4. Churg A, Attanoos R, Borczuk AC, et al. Dataset for Reporting of Malignant Mesothelioma of the Pleura or Peritoneum: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140: 1104-10
5. Novello S, Pinto C, Torri V, et al. The Third Italian Consensus Conference for Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Aug;104:9-20
6. Hjerpe A, Ascoli V, Bredrossian CWM, et al. Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma. *Acta Cytologica* 2015;59:2-16
7. Chen L, Caldero SG, Gmitro S, Smith ML, De Petris G, Zarka MA. Small orangiophilic squamous-like cells: an underrecognized and useful morphological feature for the diagnosis of malignant mesothelioma in pleural effusion cytology. *Cancer Cytopathol* 2014;122(1):70-5
8. Kho-Duffin J, Tao LC, Cramer H, Catellier MJ, Irons D, Ng P. Cytologic diagnosis of malignant mesothelioma, with particular emphasis on the epithelial noncohesive cell type. *Diagn Cytopathol* 1999;20(2):57-62
9. Bueno R, Reblando J, Glickman J, et al. Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1774-6
10. Churg A, Galateau-Salle F. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:1217–1226
11. Allen TC, Cagle PT, Churg AM, et al. Localized malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29:866-73.
12. Henderson DW, Reid G, Kao SC, van Zandwijk N, Klebe S. Challenges and controversies in the diagnosis of malignant mesothelioma: Part 2. Malignant mesothelioma subtypes, pleural synovial sarcoma, molecular and prognostic aspects of mesothelioma, BAP1, aquaporin-1 and microRNA. *J Clin Pathol.* 2013 Oct;66(10):854-61
13. Churg A, Allen T, Borczuk AC, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma with invasive foci. *Am J Surg Pathol* 2011; 35:1823-9.
14. Henderson DW, Reid G, Kao SC, van Zandwijk N, Klebe S. Challenges and controversies in the diagnosis of mesothelioma: Part 1. Cytology-only diagnosis, biopsies, immunohistochemistry, discrimination between mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia, and biomarkers. *J Clin Pathol.* 2013 Oct;66(10):847-53
15. Facchetti F, Gentili F, Lonardi S, et al. Claudin-4 in mesothelioma diagnosis. *Histopathology* 2007; 51: 261-3
16. Tsuji S, Washimi K, Kageyama T, et al. HEG1 is a novel mucin-like membrane protein that serves as a diagnostic and therapeutic target for malignant mesothelioma. *Sci Rep* 2017;7:45768
17. Comin CE, Novelli L, Cavazza A, Rotellini M, Cianchi F, Messerini L. Expression of thrombomodulin, calretinin, cytokeratin 5/6, D2-40 and WT-1 in a series of primary carcinoma of the lung: an immunohistochemical study in comparison with epithelioid pleural mesothelioma. *Tumori.* 2014;100(5):559-67
18. Linton A, Kao S, Vardy J, Clarke S, van Zandwijk N, Klebe S. Immunohistochemistry in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. trends in Australia and a literature review. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2013;9(3)-273-9
19. Tischoff I, Neid M, Neumann V, Tannapfel A. Pathohistological diagnosis and differential diagnosis. *Recent Results Cancer Rev.* 2011; 189:57-78
20. Klebe S, Swalling A, Jonavicius L, Henderson DW. An immunohistochemical comparison of two TTF-1 monoclonal antibodies in atypical squamous lesions and sarcomatoid carcinoma of the lung, and pleural malignant mesothelioma. *J Clin Pathol* 2016;69(2):136-41
21. Butnor KJ, Brownlee NA, Mahar A, Pavlisko EN, Sporn TA; Roggli VL. Diffuse malignant mesothelioma and synchronous lung cancer: a clinicopathological study of 18 cases. *Lung Cancer* 2016;95:1-7
22. Amatya VJ, Kushitani K, Mawas AS, et al. MUC4, a novel immunohistochemical marker identified by gene expression profiling, differentiates pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. *Mod Pathol* 2017;30(5):672-681
23. Berg KB, Churg A. GATA3 immunohistochemistry for distinguishing sarcomatoid and desmoplastic mesothelioma from sarcomatoid carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1221-25.
24. Pavlisko EN, Roggli VL. Sarcomatoid peritoneal mesothelioma: a clinicopathologic correlation of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2015;39(11):1568.1575
25. Suster S, Moran CA. Applications and limitations of immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Adv Anat Pathol.* 2006;13(6):316-29

26. Marchevsky AM, Lestang N, Hiroshima K, et al. The differential diagnosis between pleural sarcomatoid mesothelioma and spindle/pleomorphic (sarcomatoid) carcinomas of the lung: evidence-based guidelines from the International Mesothelioma Panel and the Mesopath National Reference Center. *Hum Pathol* 2017;67:160-168
27. Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet.* 2013;45:180–185.
28. Colombo C, Miceli R, Lazar AJ, et al. CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: an independent, multicenter validation study. *Cancer.* 2013;119:3696–3702.
29. Anderson T, Zhang L, Hameed M, et al. Thoracic epithelioid malignant vascular tumors: a clinicopathologic study of 52 cases with emphasis on pathologic grading and molecular studies of WWTR1-CAMTA1 fusions. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:132–139.
30. Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F. New markers for separating benign from malignant mesothelial proliferations: are we there yet? *Arch Pathol Lab Med.* 2015 140(4):318-21
31. Chiosea S, Krasinskas A, Cagle PT, et al. Diagnostic importance of 9p21 homozygous deletion in malignant mesotheliomas. *Mod Pathol.* 2008;21:742–747.
32. Monaco SE, Shuai Y, Bansal M, Krasinskas AM, Dacic S. The diagnostic utility of p16 FISH and GLUT-1 immunohistochemical analysis in mesothelial proliferations. *Am J Clin Pathol.* 2011;135:619–627.
33. Chung CT, Santos Gda C, Hwang DM, et al. FISH assay development for the detection of p16/CDKN2A deletion in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Pathol.* 2010;63:630–634.
34. Wu D, Hiroshima K, Matsumoto S, et al. Diagnostic usefulness of p16/CDKN2A FISH in distinguishing between sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis. *Am J Clin Pathol.* 2013;139:39–46.
35. Lee AF, Gown AM, Churg A. IMP3 and GLUT-1 immunohistochemistry for distinguishing benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:421-
36. Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod Pathol.* 2015;28:1043–1057.
37. McGregor SM, Dunning R, Hyjek E, et al. BAP1 facilitates diagnostic objectivity, classification, and prognostication in malignant pleural mesothelioma. *Hum Pathol.* 2015;46:1670–1678.
38. Sheffield BS, Hwang HC, Lee AF, et al. BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH to separate benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:977–982
39. Wang A, Papneja A, Hycza M, Al-Habeeb A, Ghazarian D. BAP1: gene of the month. *J Clin Pathol.* 2016 May 27. pii: jclinpath-2016-203866
40. Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, et al. Immunohistochemical detection of MTAP and BAP1 protein loss for mesothelioma diagnosis: comparison with 9p21 FISH and BAP1 immunohistochemistry. *Lung Cancer.* 2017;104:98-105
41. Wu D, Hiroshima K, Yusa T, et al. Usefulness of p16/CDKN2A fluorescence in situ hybridization and BAP1 immunohistochemistry for the diagnosis of biphasic mesothelioma. *Ann Diagn Pathol.* 2017;26:31-37
42. Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Morita S, Anraku M, Nakajima J, Fukayama M. Diagnostic utility of BAP1 and EZH2 expression in malignant mesothelioma. *Histopathology.* 2017;70(5):722-33
43. Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, et al. BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH results in combination provide higher confidence in malignant pleural mesothelioma diagnosis: ROC analysis of the two tests. *Pathol Int.* 2016;66(10):563-70
44. Walts AE, Hiroshima K, McGregor SM, Wu D, Husain AN, Marchevsky AM. BAP1 immunostain and CDKN2A (p16) FISH analysis: clinical applicability for the diagnosis of malignant mesothelioma in effusions. *Diagn Cytopathol.* 2016;44(7):599-606
45. Hwang HC, Pyott S, Rodriguez S, et al. BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH in the diagnosis of sarcomatous and desmoplastic mesotheliomas. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(5):714-8
46. Hwang HC, Sheffield BS, Rodriguez S, et al. Utility of BAP1 immunohistochemistry and p16 (CDKN2A) FISH in the diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology specimens. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(1):120-6
47. Andrici J, Sheen A, Sioson L, et al. Loss of expression of BAP1 is a useful adjunct, which strongly supports the diagnosis of mesothelioma in effusion cytology. *Mod Pathol.* 2015;28(10):1360-8
48. Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F. New markers for separating benign from malignant mesothelial proliferations: are we there yet? *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(4):318-21
49. Righi L, Duregon E, Vatrano S, et al. BRCA1-Associated Protein 1 (BAP1) Immunohistochemical Expression as a Diagnostic Tool in Malignant Pleural Mesothelioma Classification: A Large Retrospective Study. *J Thorac Oncol* 2016;11(11):2006-17
50. Paintal A, Raparia K, Zakowski MF, Nayar R. The Diagnosis of Malignant Mesothelioma in Effusion Cytology. A Reappraisal and Results of a Multi-Institution Survey. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2013;121:703-7.
51. CPO Piemonte; Incidenza dei mesoteliomi pleurici 1990-2014 in Piemonte; <https://www.cpo.it/workspace/files/incidenza-mesoteliomi-pleurici-58de038083192.pdf>

52. Nasu M, Emi M, Pastorino S, Tanji M, Powers A, Luk H, *et al.* High Incidence of Somatic BAP1 alterations in sporadic malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2015;10(4):565-7
53. Yap TA, Aerts JG, Popat S, Fennell DA. Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. *Nat Rev* 2017; 17: 475-88
54. Lo Iacono M, Monica V, Righi L, *et al.* Targeted next-generation sequencing of cancer genes in advanced stage malignant pleural mesothelioma: a retrospective study. *J Thorac Oncol*. 2015 Mar;10(3):492-9.
55. Desmeules P, Jpubert P, Zhang L, *et al.* A subset of malignant mesothelioma in young adults are associated with recurrent EWSR1/FUS-ATS1 fusions. *Am J Surg Pathol* 2017;41(7):980-88
56. Pass HI, Goparaju C, Espin-Garcia O, *et al.* Plasma Biomarker Enrichment of Clinical Prognostic Indices in Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016;11(6):900-9
57. Kadota K, Suzuki K, Colovos C, *et al.* A nuclear grading system is a strong predictor of survival in epithelioid diffuse malignant pleural mesothelioma. *Mod Pathol*. 2012;25:260-27
58. Rosen LE, Karrison T, Ananthanarayanan V, *et al.* Nuclear grade and necrosis predict prognosis in malignant epithelioid pleural mesothelioma: a multi-institutional study. *Mod Pathol* 2018; 31: 598-606.
59. Habougit C, Trombert-Paviot B, Karpathiou G, *et al.* Histopathologic features predict survival in diffuse pleural malignant mesothelioma on pleural biopsies. *Virchows Arch* 2017; 470: 639-46
60. Pelosi G, Papotti M, Righi L, *et al.* Pathologic grading of malignant pleural mesothelioma: an evidence-based proposal. *J Thorac Oncol* 2018 [in press]

## 4. Imaging radiologico

L'imaging radiologico gioca un ruolo importante nella sorveglianza, nella detezione, nella diagnosi differenziale (1), nella stadiazione e nella risposta al trattamento del mesotelioma pleurico maligno (MPM) (2,3). In realtà, nonostante la ricerca sia molto attiva in questo campo, il punto di vista attuale è che uno screening del MPM non sia fattibile (4).

In presenza di una radiografia standard del torace non conclusiva, specie quando si sospetti la presenza di lesioni pleuriche, l'esame ultrasonografico (US), eventualmente mediante color-Doppler o mezzo di contrasto (CEUS), può permettere di individuare alterazioni della pleura. Inoltre, esso permette una facile valutazione del versamento pleurico e degli ispessimenti, che può definire sospetti per malignità in base alla loro vascolarizzazione (5). La tomografia computerizzata (TC) del torace e dell'addome è comunque raccomandata in tutti i pazienti (6); la TC, inoltre, va estesa anche all'addome per valutare l'eventuale interessamento macroscopico degli organi addominali, in particolare del peritoneo. Lo stesso dicasi per i casi caratterizzati da versamento pleurico recidivato senza una causa definita (7)

L'esame TC, quando confrontato con il dato istologico, ha dimostrato una specificità del 78-80%, ma una sensibilità solo del 58-68%; in effetti, gran parte dei pazienti con versamento pleurico e TC negativa per lesioni pleuriche ha comunque una patologia oncologica. Pertanto, la decisione di sottoporre il paziente o meno a biopsia pleurica chirurgica deve basarsi in questi casi sui dati clinici e non tanto sulla negatività dell'esame TC (8,9). Dal momento che il volume tumorale è stato dimostrato un valido fattore prognostico di sopravvivenza nei pazienti con MPM, la volumetria basata sulla TC pre-operatoria, facilitabile da metodi "computer-assisted" (CAD) (10), è stata valutata in rapporto al peso del tumore sottoposto a resezione completa macroscopica, con una correlazione solo moderata; comunque, la volumetria TC è risultata un parametro migliore per predire il peso tumorale rispetto al T clinico (11). Inoltre, recentemente uno studio multicentrico ha dimostrato per la prima volta un'iniziale correlazione tra il volume tumorale, lo stadio pTN e la sopravvivenza (OS) (12).

Per quanto riguarda la risonanza magnetica nucleare (RM), essa si è dimostrata superiore alla TC soprattutto nel valutare l'eventuale infiltrazione della parete toracica e del diaframma (13,14). Studi preliminari suggeriscono un potenziale ruolo della RM con sequenze pesate in diffusione (DWI) nel valutare l'istologia in pazienti affetti da mesotelioma pleurico, sfruttando il coefficiente di diffusione apparente (ADC) (15). Stante che TC e PET-CT sono inizialmente impiegate per valutare le neoplasie pleuriche, la RM è complementare a queste altre metodiche nella stadiazione (16), per approfondire i reperti TC (specie nella valutazione del planning operatorio), oppure in pazienti con controindicazioni a eseguire la TC stessa.

La PET-TC con 18-FDG è in grado di aumentare la possibilità di differenziare le lesioni pleuriche benigne da quelle maligne (17, 18); qualora disponibile la modalità (PET-MRI), analoga accuratezza ha la medesima PET 18-FDG co-registrata con la RM (19). Inoltre, la PET-CT ha dimostrato una maggiore sensibilità, specificità e



accuratezza nello staging linfonodale (20), per quanto siano l'affidabilità della metodica sia inficiata in modo piuttosto rilevante dalla possibilità di falsi negativi (specie in presenza di micrometastasi <4 mm) e di falsi positivi (molto spesso legati a reazioni granulomatose non necrotizzanti) (21). Infine, come metodica "total body", consente in alcuni casi di identificare sedi metastatiche non evidenziabili con le altre tecniche di imaging, permettendo pertanto una stadiazione a distanza più accurata. Per la stadiazione toracica definitiva, però, anche la PET-CT non sembra essere completamente affidabile e il gold standard rimane l'esame toracoscopico, come suggerito da almeno uno studio che ha confrontato l'imaging metabolico con tale procedura (22). In considerazione della suddetta maggior accuratezza nella stadiazione linfonodale ed extra-toracica, la PET-CT è quindi consigliata nella stadiazione dei pazienti candidabili a trattamento multimodale (23), ma, per quanto concerne la tempistica ottimale di esecuzione, essa andrebbe effettuata prima di procedure invasive come la pleurodesi a causa del rischio di falsi positivi successivi dovuti a tale procedura (24,25). In conclusione, dopo iniziali prudenze legate anche ai suddetti limiti, data la dimostrazione del significato prognostico della PET 18-FDG (26) (specie se quantitativa basata sul volume pre-operatorio (27)), e della sua utilità nella valutazione della risposta alla terapia (28) e nella diagnosi delle recidive (29), la metodica è sempre più utilizzata routinariamente.

Attualmente i criteri RECIST modificati (che si basano sulla misurazione TC dello spessore della neoplasia perpendicolarmente alla parete toracica o al mediastino a tre diversi livelli, così da tenere conto dell'irregolarità del tumore; Tabella 1 e Tabella 2) (30) rimangono lo standard diagnostico, in quanto la risposta valutata secondo tali criteri ha dimostrato una correlazione statisticamente significativa con la sopravvivenza globale e la funzionalità respiratoria. Lo studio della variazione volumetrica sempre con TC (anche in questo caso eventualmente agevolata da CAD (31)) rappresenta un approccio promettente in quest'ambito, vista anche la possibile correlazione con la sopravvivenza, quando analizzata insieme ad alcuni parametri clinici (32). Anche la risposta metabolica alla PET sembra infine essere superiore ai criteri mRECIST nella valutazione della risposta, almeno nel trattamento con doppietta chemioterapica a base di platino (28).

**Tabella 1: Misurazione secondo i criteri RECIST modificati (30)**

- A) Lesioni pleuriche:
- 1) misurare lo spessore della neoplasia in 2 punti perpendicolarmente alla parete toracica o ad una struttura mediastinica; effettuare tale misurazione a 3 livelli diversi;
  - 2) sommare le 6 misure ottenute; tale risultato rappresenta una misurazione pleurica unidimensionale.
- B) Lesioni non-pleuriche: misurare come per RECIST
- C) Sommare le varie misurazioni per ottenere la misurazione globale del tumore (total tumor measurement; TTM).

**Tabella 2: Valutazione della risposta secondo i criteri RECIST modificati (30)**

Risposta	Definizione
Risposta completa	Scomparsa di tutte le lesioni target in assenza di evidenza di neoplasia in altre sedi
Risposta parziale	Riduzione maggiore o uguale al 30% del TTM
Progressione di malattia	Incremento maggiore o uguale al 20% del TTM rispetto al nadir o comparsa di nuove lesioni
Stabilità di malattia	Pazienti che non soddisfino né i criteri per definire una risposta parziale né per definire una progressione di malattia
TTM: total tumor measurement	

**Bibliografia**

1. Aluja Jaramillo F, Gutierrez F, Bhalla S. Pleural tumours and tumour-like lesions. *Clinical Radiology*, 2018 (in press).
2. Armato SG III, Blyth KG, Keating JJ, Katz S, Tsim S, Coolen J, Gudmundsson E, Opitz I, Nowak AK. Imaging in pleural mesothelioma: A review of the 13th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer*, 2016, 101:48–58
3. Cardinale L, Ardisson F, Gned D, Sverzellati N, Piacibello E, Veltri A. Diagnostic imaging and workup of malignant pleural Mesothelioma. *Acta Biomed*, 2017; 88, 2: 134-142
4. Falaschi F, Romei C, Fiorini S, Lucchi M. Imaging of malignant pleural mesothelioma: it is possible a screening or early diagnosis program?—a systematic review about the use of screening programs in a population of asbestos exposed workers. *J Thorac Dis* 2018;10, (Suppl 2):S262-S268
5. Sartori S, Postorivo S, Vede FD, Ermili F, Tassinari D, Tombesi P. Contrast-enhanced ultrasonography in peripheral lung consolidations: what's its actual role? *World J radiol*. 2013;5:372-80
6. Patel SC, Dowell JE. Modern management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer: Targets and Therapy*, 2016, 7:63–72
7. Porcel JM, Pardina M, Bielsa S, González A, Light RW. Derivation and Validation of a CT Scan Scoring System for Discriminating Malignant From Benign Pleural Effusions. *Chest*, 2015; 147(2):513- 519
8. Hallifax RJ, Haris M, Corcoran JP, Leyakathaliakn S, Brown E, Srikantharaja D, Manuel A, Gleeson FV, Munavvar M, Rahman NM. Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy. *Thorax*. 2015;70:192-3
9. Tsima S, Stoboc DB, Alexander, Kellyd, C Blytha KG,. The diagnostic performance of routinely acquired and reported computed tomography imaging in patients presenting with suspected pleural malignancy. *Lung Cancer*, 2017, 103:38–43
10. Chen M, Helm E, Joshi n, Gleeson F, Brady M. Computer-aided volumetric assessment of malignant pleural mesothelioma on CT using a random walk-based method. *Int J CARS*, 2017, 12:529–538
11. Opitz I, Friess M, Kestenholz P, Schneider D, Frauenfelder T, Nguyen-Kim TD, Seifert B, Hoda MA, Klepetko W, Stahel RA, Weder W, A new prognostic score supporting treatment allocation for multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: a review of 12 years' experience. *J. Thorac. Oncol.*, 2015,10:1634–1641
12. Rusch VW, Gill R, Mitchell A, Naidich D, Rice DC, Pass HI, Kindler HL, De Perrot M, Friedberg J, on behalf of the Malignant Mesothelioma Volumetric CT Study Group. A Multicenter Study of Volumetric Computed Tomography for Staging Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2016, 102:1059–1066
13. Gill RR, Gerbaudo VH, Jacobson FL, Trotman-Dickenson B, Matsuoka S, Hunsaker A, Sugarbaker DJ, Hatabu H. MR imaging of benign and malignant pleural disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am*; 16(2008) 319-339
14. Miraldi Clemente Pessoa F, Severo Alves de Melo A, Soares Souza A Jr., Soares de Souza L, Hochhegger B, Zanetti G, Marchiori E. Applications of Magnetic Resonance Imaging of the Thorax in Pleural Diseases: A State-of-the-Art Review. *Lung*, 2016, 194:501–509
15. Gill RR, Umeoka S, Mamata H, Tilleman TR, Stanwell P, Woodhams R, Padera RF, Sugarbaker Dj, Habau H. Diffusion-weighted MRI of malignant pleural mesothelioma: preliminary assessment of apparent diffusion coefficient in histologic subtypes. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(2):W125-30
16. Carter BW, Betancourt SL, Shroff GS, Lichtenberger GP III. MR Imaging of Pleural Neoplasms. *Top Magn Reson Imaging* 2018, 27:73–82
17. Porcel JM, Hernández P, Martínez-Alonso M, Bielsa S, Salud A. Accuracy of Fluorodeoxyglucose-PET Imaging for Differentiating Benign From Malignant Pleural Effusions A Meta-analysis. *Chest*, 2015; 147(2):502- 512
18. Sun Y, Yu H, Ma J, Lu P. The Role of 18F-FDG PET/CT Integrated Imaging in Distinguishing Malignant from Benign Pleural Effusion. *PLOS ONE*, 2016, 11(8) DOI:10.1371/journal.pone.0161764
19. Martini K, Meier A, Opitz I, Weder W, Veit-Haibacha P, Stahel RA, Frauenfelder T. Diagnostic accuracy of sequential co registered PET + MR in comparison to PET/CT in local thoracic staging of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2016, 94:40–45
20. Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12:254-9
21. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Lococo F, Cafarotti S, Bertagna F, Prior JO, Ceriani L, Giovanella L. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in the Differential Diagnosis between Malignant and Benign Pleural Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acad Radiol*, 2014, 21:11–20
22. Pinelli V, Roca E, Lucchini S, et al. Positron emission tomography/computed tomography for the pleural staging of malignant pleural mesothelioma: how accurate is it?. *Respiration* 2015;89:558-64
23. Kitajima K, Doi H, Kuribayashi K. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of malignant pleural mesothelioma. *Jpn J Radiol*, 2016, 34:537–547
24. Murray JG, Erasmus JJ, Bahtiaran EA, Goodman PC. Talc pleurodesis simulating pleural metastases on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:359-60

25. Nguyen NC, Tran I, Hueser CN, et al. F-18 FDG PET/CT characterization of talc pleurodesis-induced pleural changes over time: a retrospective study. *Clin Nucl Med* 2009;34:886-90
26. Sharifa S, Zahida I, Routledge T, Scarcib M. Does positron emission tomography offer prognostic information in malignant pleural mesothelioma? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 12, 2011:806–811
27. Kitajima K, Doi H, Kuribayashi K, Hashimoto M, Tsuchitani T, Tanooka M, Fukushima K, Nakano T, Hasegawa S, Hirota S. Prognostic value of pretreatment volume-based quantitative 18F-FDG PET/CT parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *European Journal of Radiology*, 2017, 86:176–183
28. Kanemura S, Kuribayashi K, Funaguchi N, Shibata E, Mikami K, Doi H, Kitajima K, Hasegawa S, Nakano T. Metabolic response assessment with 18F-FDG-PET/CT is superior to modified RECIST for the evaluation of response to platinum-based doublet chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. *European Journal of Radiology*, 2017, 86:92–98
29. Billè A, Chicklore S, Okiror L, Cook GJR, Spicer J, Landau D, Lang-Lazdunski L. Patterns of disease progression on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography–computed tomography in patients with malignant pleural mesothelioma undergoing multimodality therapy with pleurectomy/decortication. *Nuclear Medicine Communications* 2013, 34:1075–1083
30. Byrne M.J., Nowak A.K.. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma, *Ann. Oncol.* 15 (2004) 257–260
31. Liu F, Zhao B, Krug LM, Ishill NM, Lim RC, Guo P, Gorski M, Flores R, Moskowitz CS, Rusch VW, Schwartz LH. Assessment of Therapy Responses and Prediction of Survival in Malignant Pleural Mesothelioma Through Computer-Aided Volumetric Measurement on Computed Tomography Scans. *J Thorac Oncol*, 2010, 5: 879–884
32. Labby ZE, Nowak KA, Dignam JJ, Straus C, Kindler HL, Armato III SG. Disease volumes as a marker for patient response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2013;24(4):999-1005

## 5. Stadiazione TNM del mesotelioma pleurico

Nel 2017 è stata pubblicata l'ottava edizione della stadiazione TNM del Mesotelioma Pleurico. Le modificazioni rispetto alla precedente edizione si sono basate sulle raccomandazioni dello Staging Project dell'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (1-3). Questo progetto ha analizzato 2460 dei 3159 casi provenienti da 29 centri distribuiti su 4 continenti. Il database ha incluso sia casi trattati chirurgicamente che pazienti non sottoposti ad intervento chirurgico.

Rispetto alla precedente classificazione, viene eliminata la suddivisione del descrittore T1 in T1a e T1b per assenza di differenze in termini di sopravvivenza tra i due sottogruppi (4). Inoltre l'analisi del database ha suggerito che lo spessore pleurico (derivato da 3 misurazioni unidimensionali del massimo spessore della pleura a 3 livelli dell'emitorace interessato dalla malattia) possa avere un valore prognostico (4).

Per quanto riguarda il descrittore N, non si sono dimostrate differenze significative in sopravvivenza globale (OS) tra cN0, cN1 e cN2, probabilmente a causa della scarsa accuratezza dei metodi di staging clinico linfonodale. Di contro, l'OS si dimostrava peggiore nei pazienti pN1 o pN2 rispetto a pN0 senza però differenze di OS tra pN1 e pN2. Per questo motivo sono stati creati un nuovo N1 (che comprende i descrittori N1 ed N2 della settima edizione) ed un nuovo N2 (precedentemente N3) (5).

Poiché l'analisi dei dati ha dimostrato una differenza significativa in OS tra pazienti precedentemente descritti come T4 o N3 (secondo la settima edizione dello staging) e pazienti cM1, solo questi ultimi sono stati inseriti nello stadio IV (6). Un'analisi esplorativa suggerisce una possibile differenza in OS tra pazienti con malattia metastatica in una singola sede rispetto a pazienti con malattia plurimetastatica (6).

Classificazione TNM (Ottava Edizione)	
Classificazione	Descrizione
<b>T</b>	<b>Tumore primitivo</b>
Tx	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Assenza di evidenza del tumore primitivo

Classificazione TNM (Ottava Edizione)	
T1	Il tumore coinvolge la pleura parietale omolaterale oppure la sola pleura viscerale, con o senza coinvolgimento di pleura viscerale, mediastinica o diaframmatica.
T2	Il tumore coinvolge la pleura omolaterale (viscerale o parietale) con almeno uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coinvolgimento del muscolo diaframma</li> <li>- Invasione del parenchima polmonare</li> </ul>
T3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Il tumore coinvolge la pleura omolaterale (viscerale o parietale) con almeno uno dei seguenti: coinvolgimento della fascia endotoracica</li> <li>- Invasione del grasso mediastinico</li> <li>- Focus solitario di tumore che invade i tessuti molli della parete toracica</li> <li>- Coinvolgimento del pericardio non trasmurale</li> </ul>
T4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Il tumore coinvolge la pleura omolaterale (viscerale o parietale) con almeno uno dei seguenti: estensione diffusa o multifocale alla parete toracica con o senza erosione costale associata</li> <li>- Estensione diretta al peritoneo attraverso il diaframma</li> <li>- Estensione alla pleura controlaterale</li> <li>- Estensione diretta del tumore agli organi mediastinici (esofago, trachea, cuore, grandi vasi)</li> <li>- Estensione diretta del tumore alle vertebre, forami intervertebrali, midollo spinale</li> <li>- Estensione del tumore alla superficie interna del pericardio (con o senza versamento pericardico)</li> </ul>
<i>N</i>	<i>Linfonodi regionali</i>
NX	Linfonodi non valutabili
N1	Metastasi ai linfonodi intratoracici omolaterali (bronco-polmonari, ilari, sottocarinali, paratracheali, aorto-polmonari, paraesofagei, peridiaframmatici, del grasso del cuscinetto pericardico, intercostali e mammari interni)
N2	Metastasi ai linfonodi intratoracici controlaterali; metastasi ai linfonodi omolaterali o controlaterali sovraclaveari.
<i>M</i>	<i>Metastasi a distanza</i>
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

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



## Bibliografia

1. Brierley JB, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumors, 8th edition (2017), published by John Wiley & Sons, Ltd, www.wiley.com
2. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, et al. Initial analysis of the International Association for the Study of Lung Cancer Mesothelioma database. *J Thorac Oncol* 2012;7:1631-1639
3. Pass H, Giroux D, Kennedy C, et al. The IASLC Mesothelioma database: improving staging of a rare disease through international participation. *J Thorac Oncol* 2016;11:2082-2088
4. Nowak AK, Chansky K, Rice DC, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: proposals for revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth editions of the TNM classification for mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016;11:2089-2099
5. Rice D, Chansky K, Nowak A, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: proposals for revisions of the N descriptors in the forthcoming eighth editions of the TNM classification for mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016;11:2100-2111
6. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: proposals for the M descriptors and for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016;11:2112-2119

## 6. Diagnostica invasiva

### QUESITO 1:

**Nel paziente con sospetto mesotelioma pleurico operabile esiste una metodica diagnostica invasiva preferibile rispetto ad un'altra?**

La tecnica diagnostica invasiva più accurata e con maggior probabilità di successo è rappresentata dalla toracosopia che permette di giungere a diagnosi in più del 90% dei casi (1-5); tale procedura permette un campionamento diffuso della pleura e la successiva pleurodesi. Essa deve prevedere l'esecuzione di biopsie multiple delle aree macroscopicamente patologiche, sufficientemente profonde da includere il tessuto sub-pleurico e delle aree di pleura apparentemente normali, così da ridurre al minimo la probabilità di falsi negativi (1). Nonostante le biopsie effettuate tramite esame videotoroscopico a singolo accesso abbiano una resa diagnostica inferiore rispetto a quelle effettuate a cielo aperto (6-8), queste ultime sono gravate da maggiore morbilità e da un incremento del rischio di impianti tumorali a livello della parete toracica (9). Pertanto è raccomandato, quando possibile, l'esame videotoroscopico con il minor numero possibile di accessi che idealmente dovrebbe essere effettuato nell'area che verrà successivamente utilizzata per la resezione definitiva, quando indicata.

Biopsie dei linfonodi mediastinici tramite mediastinosopia e/o ecografia endobronchiale e la laparoscopia sono indicate nei pazienti con dubbio interessamento linfonodale mediastinico o sospetta invasione addominale candidati a chirurgia citoriduttiva massimale, nei casi in cui la positività escluda i pazienti da tale programma. In assenza di studi di comparazione tra biopsia imaging-guidata e toracosopia, la scelta della procedura diagnostica è basata sulla valutazione del singolo caso (10); infatti, specialmente in pazienti con malattia estesa o qualora l'esame toroscopico non sia indicato, può essere proposto un accertamento biptico percutaneo sotto guida ecografica o TC di lesioni pleuriche o di sedi metastatiche evidenziate all'imaging (10-13), che può raggiungere una sensibilità elevata con basse percentuali di complicanze (14).

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nel paziente con sospetto mesotelioma pleurico operabile la toracosopia rappresenta il gold-standard diagnostico (1-5).	Positiva forte

**QUESTITO 2:**

**Nel paziente con sospetto mesotelioma pleurico non candidabile ad intervento chirurgico una biopsia toracoscopica è preferibile rispetto ad un esame citologico su toracentesi o a biopsia percutanea guidata dall'imaging?**

La biopsia toracoscopica rappresenta il gold standard per la diagnosi di mesotelioma pleurico con una probabilità di raggiungere una diagnosi accurata superiore al 90% (1-5). In pazienti con forte sospetto clinico di mesotelioma maligno ma con plurime comorbidità e/o molto anziani, qualora non sia ritenuta indicata tale procedura, può essere dapprima effettuata una toracentesi evacuativo-diagnostica e, in caso di risultato negativo o non dirimente dell'esame citologico, una biopsia percutanea sotto guida TC oppure ecografica di lesioni pleuriche o sedi metastatiche evidenziate all'imaging (10-14). Quest'ultima procedura risulta di scelta nei casi che si presentano senza evidenza di versamento pleurico.

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Bassa</b>	La biopsia toracoscopica rappresenta il gold standard per la diagnosi di mesotelioma pleurico anche nei pazienti non candidabili a chirurgia (1-5). In presenza di plurime comorbidità e/o in pazienti molto anziani, per i quali non sia proponibile alcun trattamento attivo, l'esame citologico su versamento pleurico o una biopsia percutanea imaging-guidata può sostituire tale procedura (10-14).	<b>Positiva debole</b>

**QUESITO 3:**

**Nel paziente con mesotelioma pleurico potenzialmente operabile quali metodiche di staging invasivo possono essere utilizzate?**

La toracosopia permette la valutazione dell'eventuale coinvolgimento della pleura viscerale, cruciale per la corretta stadiazione di malattia; inoltre il coinvolgimento della pleura parietale e diaframmatica o di quella viscerale, limitato o esteso, ha un valore prognostico (15).

Qualora il paziente sia potenzialmente candidabile a chirurgia citoreduttiva massimale, una stadiazione linfonodale mediastinica è rilevante in quanto un interessamento linfonodale documentato rappresenta un fattore di esclusione da tale procedura, in considerazione del suo valore prognostico negativo (16,17). L'ecoendoscopia bronchiale (EBUS) è una tecnica che permette una stadiazione linfonodale toracica accurata e, rispetto alla mediastinoscopia, presenta minori complicanze, un ridotto traumatismo dei tessuti peritracheali e l'accesso ad alcune stazioni linfonodali ilari non raggiungibili con la mediastinoscopia. In caso di interessamento di stazioni linfonodali mediastiniche non accessibili (es. stazioni 8 e 9) o meno facilmente accessibili (stazione 4L) per via transbronchiale, l'aspirato/biopsia linfonodale può essere eseguito per via trans-esofagea con sonda ad ultrasuoni gastroenterologica (EUS) o broncologica (EUS-B). Qualora il sospetto radiologico di malattia a livello mediastinico o peritoneale sia molto forte, in pazienti candidabili a trattamento multimodale comprensivo di chirurgia citoreduttiva massimale e nei casi in cui metodiche meno invasive (es. EBUS/EUS) abbiano avuto esito negativo è indicata l'esecuzione di una stadiazione con metodica chirurgica (es. mediastinoscopia o laparoscopia) (11).

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Moderata</b>	La toracosopia rappresenta l'esame indispensabile un corretto staging pre-operatorio (15). La stadiazione linfonodale mediastinica (mediante EBUS, EUS, EUS-B) va presa in considerazione nei pazienti candidabili a chirurgia.	<b>Positiva forte</b>

**Bibliografia:**

1. Churg A, Allen T, Borczuk AC, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma with invasive foci. *Am J Surg Pathol* 2014;38:990-8
2. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: diagnosis. *Cancer*.1993;72:389-93
3. Hansen M, Faurschou P, Clementsen P. Medical thoracoscopy results and complications in 146 patients: a retrospective study. *Respir Med*.1998;92:228-32
4. Galbis JM, Mata M, Guijarro R, et al. Clinical-therapeutic management of thoracoscopy in pleural effusion: a groundbreaking technique in the twentyfirst century. *Clin Transl Oncol*.2011;13:57-60
5. Brims FJH, Arif M, Chauhan AJ, et al. Outcomes and complications following medical thoracoscopy. *Clin Respir J*. 2012;6:144-9
6. Greillier L, Cavailles A, Fraticelli A, et al. Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer*.2007;110:2248-2252
7. Bueno R, Reblando J, Glickman J, et al. Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78:1774-1776.
8. Attanoos RL, Gibbs AR. The comparative accuracy of different pleural biopsy techniques in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology*. 2008;53:340-344
9. Churg A, Roggli V, Galateau-Salle F. Mesothelioma. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. (Eds), *Pathology & Genetics: Tumors of the Lung Pleura, Thymus and Heart*. IARC Press Lyon, pp.128-136.
10. Metintas M, Ak G, Dundar E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest* 2010;137:1362-68
11. Novello S, Pinto C, Torri V, et al. The third Italian consensus conference for malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;104:9-20
12. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1326-30
13. Bibby AC, Maskell NA. Pleural biopsies in undiagnosed pleural effusions; Abrams vs image-guided vs thorascopic biopsies. *Curr Opin Pulm Med*, 2016, 22:392–398)
14. Welch BT, Eiken PW, Atwell TD, Peikert T, Yi ES, Nichols F, Schmit GD. A Single-Institution Experience in Percutaneous Image-Guided Biopsy of Malignant Pleural Mesothelioma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. DOI 10.1007/s00270-017-1583-7 Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993;11:1172-8
15. Kao SC, Yan TD, Lee K, et al. Accuracy of diagnostic biopsy for the histological subtype of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2011;6:602-5
16. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993;11:1172-8
17. De Perrot M, Uy K, Anraku M, et al. Impact of lymph node metastasis on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:111-6

## 7. Gestione del versamento pleurico maligno

Il drenaggio del versamento pleurico riduce la dispnea, la tosse persistente e il dolore in pazienti che si presentino alla radiografia del torace con un polmone intrappolato. Il timing ottimale per collocare un drenaggio toracico dopo una toracentesi efficace dipende da: presenza dei sintomi sopra elencati recidivati dopo meno di 10 giorni; controindicazioni a procedure più invasive o anestesia generale; dimostrazione radiografica di una sindrome del polmone intrappolato.

Dopo il posizionamento del drenaggio toracico, la pleurodesi si può effettuare iniettando polvere di magnesio silicato in sospensione liquida nella cavità pleurica, per lo più al letto del paziente ed in anestesia locale. I pazienti in grado di tollerare un'anestesia generale possono invece essere sottoposti a videotorascopia con insufflazione del talco sotto visione diretta, procedura che è definita "talcaggio pleurico o pleurodesi con talco"

e che assicura una miglior distribuzione dell'agente sclerosante sulla superficie pleurica. Quest'ultima procedura è anche indicata per i pazienti candidabili a intervento di pleurectomia/decorticazione (P/D) o pneumonectomia extra-pleurica (EPP), in quanto la sinfisi pleurica così ottenuta facilita la dissezione chirurgica extrapleurica, riducendo il rischio di disseminazione del tumore durante l'atto chirurgico.

La controindicazione al talcaggio pleurico è la sindrome del polmone intrappolato per la mancanza di contiguità tra i foglietti pleurici da consolidare; in casi selezionati può essere indicata una pleurectomia/decorticazione in toracosopia video-assistita (VATS) (1-4).

#### QUESITO 4:

**Nel paziente con versamento pleurico maligno, la toracentesi eco-guidata è superiore in termini di tasso di complicanze rispetto ad una toracentesi con repere clinico/anatomico?**

Uno studio retrospettivo monocentrico che ha coinvolto 445 pazienti affetti da versamento pleurico maligno suggerisce una ridotta incidenza di complicanze nei pazienti sottoposti a toracentesi eco-guidata (N: 310) rispetto a coloro che effettuavano la procedura senza utilizzo degli ultrasuoni (N:135) (5). In particolare, la probabilità di pneumotorace è risultata statisticamente inferiore nel gruppo di pazienti sottoposti a manovra eco-guidata (0.97% vs 8.89%,  $p < 0.0001$ ) e per nessuno di tali pazienti è stato necessario l'utilizzo di tubo toracostomico. Tre studi osservazionali (6-8), condotti in pazienti con versamento pleurico (sia ad eziologia maligna che non) hanno invece valutato l'efficacia e la sicurezza della toracentesi ecoguidata. Una meta-analisi, che ha incluso 24 studi per un totale di 6605 toracentesi, riporta un rischio complessivo di pneumotorace dopo toracentesi eco-guidata pari al 4% rispetto al 9.3% della toracentesi con repere anatomico (odds ratio = 0.3, 95% CI=0.2-0.7) (9). Nel 34.1% dei casi di pneumotorace era richiesto il posizionamento del tubo di drenaggio. Infine, uno studio retrospettivo che ha analizzato 62.261 toracentesi per versamento pleurico dimostra un tasso complessivo di pneumotorace pari al 2.7% con una riduzione del rischio relativo del 19% quando veniva utilizzata la guida US (odds ratio = 0.81, 95% CI 0.74-0.90) (10).

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	La toracentesi eco-guidata è consigliabile in quanto gravata da minor rischio di complicanze (in particolare pneumotorace iatrogeno) (5-10).	Positiva debole

#### QUESITO 5:

**Nel paziente affetto da versamento pleurico maligno recidivato e nei quali sia indicata la pleurodesi, il talco è superiore ad altri agenti sclerosanti?**

La polvere di talco è attualmente l'agente sclerosante di scelta per la pleurodesi, sia esso insufflato durante toracosopia o iniettato in sospensione tramite tubo di drenaggio al letto del paziente. Una network meta-analisi suggerisce la sua superiorità rispetto a farmaci antimicrobici (tetraciclina) e citotossici (bleomicina) in termini di efficacia, anche se tale risultato soffre dell'importante eterogeneità tra gli studi considerati (11). Una meta-analisi del 2016 che ha incluso 20 studi che confrontavano la pleurodesi con talco rispetto alla procedura con altri agenti oppure ad altre manovre (posizionamento di catetere a dimora, pleurodesi meccanica toracoscopica, drenaggio pleurico) suggerisce un rischio relativo di successo pari a 1.21 (95% CI, 1.01-1.45,  $p=0.035$ ), seppure con una elevata eterogeneità tra gli studi ( $I^2$  71.1%;  $p < 0.001$ ) (12). La stessa meta-analisi suggerisce inoltre una maggiore efficacia della pleurodesi per via toracoscopica rispetto a quella insufflativa al letto del paziente (RR, 1.74;95% CI, 1.11-2.73;  $p=0.015$ ). Nella stessa meta-analisi, la pleurodesi con talco non mostra significative differenze rispetto alle altre procedure in termini di incidenza di febbre (6 studi; RR, 1.15;95% CI 0.69-1.94;  $p=0.589$ ), dolore (6 studi; RR 0.74;95% CI, 0.40-1.40;  $p=0.360$ ), enfisema

sottocutaneo (4 studi; RR, 1.35;95%CI , 0.45-4.08; p=0.596), infezioni della ferita (5 studi; RR,v2.18;95% CI, 0.85-5.58; p=0.016).

Uno studio prospettico volto a valutare l'efficacia della pleurodesi toracoscopica rispetto alla pleurodesi al letto del paziente (TAPPS trial) è in corso (13).

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Moderata</b>	Nel paziente affetto da versamento pleurico maligno recidivato nel quale sia indicata una pleurodesi, il talco sterile rappresenta l'agente di scelta (11,12).	<b>Positiva forte</b>

### QUESITO 6:

**Nel paziente affetto da mesotelioma pleurico maligno con versamento pleurico una chirurgia parziale toracoscopica va preferita alla pleurodesi con talco?**

Nello studio randomizzato MesoVATS (14), la pleurodesi (attraverso drenaggio toracico o per via toracoscopica) è stata confrontata con la pleurectomia parziale in toracoscopia videoassistita (VAT-PP) in 175 pazienti con mesotelioma pleurico con versamento pleurico. La randomizzazione prevedeva una stratificazione in base alla classificazione di rischio secondo l'EORTC. L'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza globale a 1 anno (incremento stimato del 22% per il braccio di controllo, con potenza 80%). Gli obiettivi secondari erano la presenza o assenza di versamento pleurico alla radiografia del torace di controllo, la qualità di vita, la valutazione della funzionalità respiratoria e della tolleranza allo sforzo post-procedura, le complicanze, ed i costi. L' 86% dei pazienti arruolati nello studio erano di sesso maschile, 44% vs 53% con rischio prognostico elevato secondo la scala EORTC, 84% affetti da mesotelioma di tipo epitelioide dell'80% dei pazienti aveva PS ECOG 0-1, il 78% era instadio III-IV IMIG e la stessa percentuale di pazienti presentava dispnea.

Dei 196 pazienti randomizzati, 175 sono risultati valutabili, essendo la causa principale di esclusione dallo studio una diagnosi alternativa al mesotelioma pleurico. Settantotto su 87 pazienti randomizzati a VAT-PP hanno ricevuto la procedura, contro 73 su 88 di quelli randomizzati a pleurodesi con talco. Non si è osservata nessuna differenza nella sopravvivenza ad 1 anno [52% (95% CI 41-62) per la VAT-PP vs 57% (95% CI 46-66) per la pleurodesi con talco (HR 1.04, 95% CI 0.76-1.42; p=0.81)].

Di contro, si è osservata una minore incidenza di complicanze (con una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di perdite aeree a due giorni: 24% vs 5%, p=0.001) e più breve degenza ospedaliera (7 vs 3 giorni, p<0.0001) in favore della pleurodesi. Va rilevato che l'elevata percentuale di pazienti in stadio III e IV secondo la classificazione IMIG potrebbe in parte spiegare la scarsa efficacia del braccio sperimentale che prevedeva una resezione limitata. Inoltre, nel gruppo VAT-PP la qualità della vita valutata tramite questionario EQ-5D a 6 e 12 mesi di distanza dalla procedura è stata migliore rispetto al braccio di controllo con pleurodesi. Al contrario i risultati ottenuti con i due questionari specifici per la patologia tumorale non hanno mostrato miglioramenti consistenti nel gruppo VAT-PP. La procedura chirurgica è stata più costosa della pleurodesi.

Lo studio presenta alcune limitazioni. Quando esso è stato iniziato il metodo predominante per la valutazione del versamento pleurico era la radiografia del torace, mentre in questo momento sono spesso utilizzate metodiche più sensibili. In alcuni casi, infatti, la reazione della pleura dopo pleurodesi o pleurectomia potrebbe essere stata scambiata per un piccolo versamento pleurico recidivante. Questo fattore deve essere considerato nell'interpretazione dei risultati che si riferiscono al controllo del versamento. Infine, non può essere esclusa l'esistenza di bias negli obiettivi secondari quale, ad esempio, le preferenze dei pazienti o dei clinici rispetto ad uno dei due trattamenti.



Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	In pazienti affetti da mesotelioma pleurico con versamento pleurico la chirurgia parziale toracoscopica non è superiore alla pleurodesi con talco (14).	Negativa forte

**Bibliografia:**

1. Waller DA, Morritt GN, Forty J. Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Chest*.1995;107:1454-1456
2. Halstead JC, Lim E, Venkateswaran RM, et al. Improved survival with VATS pleurectomy-decortication in advanced malignant mesothelioma. *Eur J Surg Oncol*.2005;32:314-320.
3. Martin-Ucar AE, Edwards JG, Rengajaran A, et al. Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma: predictors of survival and symptom control. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001; 20:117-1121.
4. Nakas A, Martin-Ucar AE, Edwards JG, et al. The role of video-assisted thoracoscopic pleurectomy/decortication in the therapeutic management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33:83-88.
5. Cavanna L, Mordenti P, Bertè R, et al. Ultrasound guidance reduces pneumothorax rate and improves safety of thoracentesis in malignant pleural effusion: report on 445 consecutive patients with advanced cancer. *World J Surg Oncol*.2014;12:139
6. Kiranantawat N, Sungsi J, Geater SL. Outcome of ultrasound-guided small-bore catheter drainage in exudative pleural effusions. *J Med Assoc Thai*.2014;97:548-553
7. Liu YH, Lin YC, Linag SJ, et al. Ultrasound-guided pigtail catheters for drainage of various pleural diseases. *Am J Emerg Med* 2010; 28:915-21
8. Abusedera M, Alkady O. Ultrasound-guided pleural effusion drainage with a small catheter using the single-step trocar or modified seldinger technique. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2016;26:138-45
9. Gordon CE, Feller-Kopman D, Balk EM, Smetana GW. Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010; 170:332-39.
10. Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improve the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest* 2013;143:532-538
11. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5.
12. Xia H, Wang XJ, Zhou Q, Shi QZ, Tong ZH. Efficacy and safety of talc pleurodesis for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(1): e87060
13. Bhatnagar R, Laskawiec-Szkonter M, Piotrowska HEG, et al. Evaluating the efficacy of thoracoscopy and talc poudrage versus pleurodesis using talc slurry (TAPPS trial): protocol of an open-label randomised controlled trial. *BMJ Open* 2014; 4(11): e007045
14. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial *Lancet* 2014;384:1118-27.

**8. Chirurgia del mesotelioma****QUESITO 7:**

**In pazienti affetti da mesotelioma pleurico potenzialmente operabile ed in buone condizioni generali, un intervento di pleuro-pneumonectomia extrapleurica (EPP) è superiore ad un intervento di pleurectomia/decorticazione estesa (eP/D)?**

Sebbene studi retrospettivi suggeriscano che la chirurgia possa associarsi ad un vantaggio di sopravvivenza in sottogruppi selezionati di pazienti trattati nell'ambito di programmi multimodali, nessuno studio randomizzato ad oggi ha dimostrato formalmente questo vantaggio (1-2).

I pazienti candidabili a intervento chirurgico (EPP o P/D) sono quelli con mesotelioma pleurico maligno in stadio I, II e III (con N0). Tali casi vanno discussi nell'ambito di gruppi dedicati in centri di riferimento in

modo da stabilire in maniera multidisciplinare la più corretta sequenza delle diverse modalità terapeutiche (chirurgia, radioterapia, chemioterapia), non essendoci in letteratura evidenze certe a supporto di una sequenza ottimale dei tre interventi terapeutici (3).

L'iter chirurgico impone una scrupolosa valutazione delle comorbilità e della riserva cardio-respiratoria. La necessità di una valutazione multidisciplinare e di un rigoroso risk-assessment richiede che gli interventi chirurgici che si propongono di ottenere un esito macroscopicamente completo (chirurgia citoreducente massimale) siano effettuati in centri di riferimento, preferibilmente nell'ambito di studi clinici.

Lo studio Mesothelioma And Radical Surgery (MARS) è stato concepito per rispondere al quesito relativo al ruolo della chirurgia radicale (ovverosia dell'Extra-PleuroPneumonectomia o EPP) nel trattamento del mesotelioma pleurico maligno (4-7). Le controversie destinate da questo studio di fattibilità negativo sono state tante e tali che il MARS non è in questo momento considerato un'evidenza a sfavore del trattamento chirurgico nel suo complesso di possibilità ma esclusivamente per l'EPP (4-7). In effetti, solo il 23% dei chirurghi europei ed il 45% di quelli nordamericani contemplan ancora il ricorso ad EPP, a testimonianza dell'erosione di consenso che MARS ha indubbiamente contribuito a provocare (6,7).

Il ruolo della pleurectomia e decorticazione (P/D) estesa quando necessario al diaframma, pericardio e a parte del polmone è in corso di valutazione nello studio inglese MARS 2, studio di fase III prospettico, randomizzato che include pazienti con diagnosi istologica confermata di MPM confinato al torace, con malattia giudicata resecabile, PS 0-1 che vengono randomizzati, dopo 2 cicli di terapia con platino+pemetrexed a (e)P/D seguita da ulteriori 4 cicli di chemioterapia o a prosecuzione della chemioterapia. (6,7). Al 1 ottobre 2018 sono 169 i pazienti arruolati in studio, la fine dell'arruolamento è previsto per il 2020 e il follow-up completo per il 2022. (dati forniti dal PI Eric Liam)

In assenza di studi randomizzati di confronto tra le due modalità di intervento chirurgico (EPP vs P/D), i dati di letteratura favoriscono la P/D estesa in quanto gravata da minore mortalità e ridotte complicanze con probabilità di sopravvivenza sovrapponibili (8,9).

Due meta-analisi (9,10) hanno mostrato come la mortalità peri-operatoria a 30 giorni sia significativamente maggiore dopo EPP rispetto a P/D. In particolare, una meta-analisi (10) ha incluso 24 registri per un totale di 2903 pazienti (1512 sottoposti a P/D, 1391 a EPP), riportando una maggiore mortalità peri-operatoria per la EPP rispetto alla P/D (4.5% vs 1.7%,  $p < 0.05$ ). La sopravvivenza a 2 anni non è risultata essere differente, anche se va sottolineato l'errore statistico legato ad un'elevata eterogeneità tra le casistiche analizzate.

In un'altra meta-analisi (11) sono stati invece valutati sette studi di comparazione tra EPP e P/D per un totale di 1145 pazienti. Anche questa meta-analisi ha dimostrato una riduzione statisticamente rilevante della mortalità (2.9% vs 6.8%, RR 0.53; 95% CI 0.31-0.91;  $p = 0.02$ ) e della morbidità peri-operatoria (27.9% vs 62%, RR 0.44; 95% CI 0.30-0.63;  $p < 0.0001$ ) con la P/D rispetto alla EPP. Negli studi esaminati, i bias di selezione dei pazienti candidati alla chirurgia ovverosia lo stadio, l'istologia, le comorbilità e le condizioni cliniche, possono compromettere in maniera sostanziale l'analisi dei dati in quanto potenzialmente destinati ad avere un impatto indipendente sulla sopravvivenza. In secondo luogo, le diverse casistiche sono caratterizzate da tempi di follow-up differenti e soltanto in alcune casistiche sono stati riportati i dati di sopravvivenza a distanza dall'intervento. In ultimo, a causa della natura retrospettiva delle meta-analisi, i dati circa i trattamenti multi-modali associati o meno alla chirurgia non erano su base individuale e pertanto non analizzabili in modo sistematico.

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	In pazienti affetti da mesotelioma pleurico operabile un intervento di EPP non sembra essere superiore in termini di sopravvivenza e/o intervallo libero da malattia rispetto ad un intervento di eP/D (8-11).	Negativa debole

**QUESITO 8:**

**In pazienti affetti da mesotelioma pleurico e candidabili ad intervento chirurgico con dubbio interessamento linfonodale mediastinico agli esami stadiali (TC e/o PET/TC), l'accertamento patologico è da ritenersi indicato prima della chirurgia rispetto alla stadiazione intraoperatoria?**

In caso di dati non conclusivi derivanti dall'imaging pre-operatorio (TC vs PET/TC) circa l'interessamento del comparto linfonodale mediastinico è raccomandata una esplorazione mediastinica accurata prima del trattamento chirurgico definitivo (12), sia mediante procedure endoscopiche (EBUS, EUS) che mediastinoscopia con accesso cervicale a seconda dell'expertise locale e delle risorse a disposizione. Un approccio combinato può essere efficace nell'accertamento istologico di stazioni linfonodali non accessibili alla sola mediastinoscopia (13).

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Opinione del panel	In pazienti affetti da mesotelioma pleurico operabile con dubbio interessamento linfonodale mediastinico una esplorazione delle stazioni mediastiniche accurata va sempre presa in considerazione prima di procedere alla chirurgia (12).	Positiva forte

**QUESITO 9:**

**In pazienti affetti da mesotelioma pleurico, senza comorbidità e con PS 0-1, la chirurgia citoreduttiva massimale va considerata in un'ottica di trattamento multimodale oppure può da sola essere considerato risolutiva?**

Poiché la chirurgia del mesotelioma ha come obiettivo principale la radicalità macroscopica, tale trattamento, in assenza di controindicazioni, va sempre effettuato nell'ambito di un progetto terapeutico multimodale. Per tale motivo, la valutazione del singolo caso deve essere sempre effettuata in ambito di gruppo multidisciplinare con esperienza nella gestione della patologia e l'intervento eseguito in Centri con specifica esperienza.

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Opinione del Panel	In pazienti con MPM operabile ed accuratamente selezionati, l'intervento chirurgico (EPP o P/D) può essere preso in considerazione nell'ambito di un trattamento multimodale. Tali pazienti andrebbero sempre valutati nell'ambito di un gruppo multidisciplinare con esperienza nella gestione del MPM e operati in Centri con specifica esperienza clinica.	Positiva forte

**Bibliografia**

1. Verma V, Ahern CA, Berling CG, et al. National cancer data base report of pneumonectomy versus lung-sparing surgery for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol 2017;12(11):1704-1714
2. Bovolato P, Casadio C, Billé A, et al. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma?: a multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. J Thorac Oncol.2014;9(3):390-6.
3. Gomez D, Tsao AS. Local and systemic therapies for malignant pleural mesothelioma. Curr Treat Options Oncol. 2014;4:683-699
4. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. MARS trialists. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. Lancet Oncol. 2011;12(8):763-72.



5. Weder W, Stahel RA, Baas P, et al. The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncol.* 2011;12(12):1093-4; author reply 1094-5.
6. Datta A, Smith R, Fiorentino F, Treasure T. Surgery in the treatment of malignant pleural mesothelioma: recruitment into trials should be the default position. *Thorax.* 2014;69(2):194-7
7. Hiddinga BI, van Meerbeeck JP. Surgery in mesothelioma--where do we go after MARS? *J Thorac Oncol.* 2013 May;8(5):525-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e31828353d7. Review. PubMed PMID: 23407570.
8. Flores Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:620-626.
9. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2012;7:737-743
10. Taioli E, Wolf AS, Flores RM, et al. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:472-480.
11. Cao C, Tian D, Park J, et al. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;83:240-245.
12. Sugarbaker DJ, Richards WG, Bueno R. Extrapleural pneumonectomy in the treatment of epithelioid malignant pleural mesothelioma: novel prognostic implications of combined N1 and N2 nodal involvement based on experience in 529 patients. *Ann Surg.* 2014;260:577-580
13. Nakas A, Waller D, Lau K, et al. The new case for cervical mediastinoscopy in selection for radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:72-76.

## 9. Trattamenti integrati nel mesotelioma

**QUESITO 10: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia epitelioidale in stadio I e II candidabili ad intervento chirurgico è preferibile la somministrazione di chemioterapia neoadiuvante rispetto a chemioterapia adiuvante?**

**RACCOMANDAZIONE:** Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico epitelioidale in stadio I e II candidabili ad intervento chirurgico può essere preferita una chemioterapia neoadiuvante.

**Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

Non esistono studi di confronto tra i due approcci in esame. In particolare, sono presenti in letteratura 20 studi osservazionali di chemioterapia pre-operatoria mentre, per quanto riguarda i trattamenti chemioterapici adiuvanti (ivi compresi quelli intrapleurici), essi sono 18 (1). Tali studi hanno arruolato pazienti assai diversi per stadiazione di malattia, istologia, schema di chemioterapia utilizzato e tipo di chirurgia. Tra gli end-points di beneficio critici votati dal panel (OS, PFS, complacance) la sola OS è risultata disponibile in 19 studi di neoadiuvante vs 15 di adiuvante mentre nessun dato su PFS e compliance è stato riportato. Per quanto riguarda la sopravvivenza globale, restringendo l'analisi ai soli casi ad istologia epitelioidale, essa è risultata pari a 18-33.5 mesi, con una mediana compresa tra 16.8 e 25.5 mesi in studi prospettici, nei pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante. L'utilizzo di chemioterapia adiuvante portava ad una sopravvivenza compresa tra 11 (sottogruppo di pazienti sottoposti a chirurgia e chemioipertermia intraoperatoria) e 54.6 mesi. L'estensione del range di sopravvivenza derivato da questi lavori rafforza il livello estremamente basso di confidenza di tali stime, dato suffragato dall'importante indiretteness (a causa delle motivazioni già elencate) ed il forte rischio di bias presente in questi studi. Un altro dato che rafforza tale limite è quello relativo alla sopravvivenza nei pazienti sottoposti a sola chemioterapia sistemica, valore che è superiore ai 16 mesi (braccio di controllo del trial clinico MAPS) (2). Per questo motivo, il panel non ha potuto valutare con certezza l'effetto anticipato dell'intervento rispetto al controllo. Tra gli end-points di danno critici votati dal panel, il dato circa le morti tossiche era disponibile in 11/20 trial di chemioterapia neoadiuvante (nessun caso riportato) rispetto a 4 studi di chemioterapia adiuvante (range 0-8.2%). Gli altri end-points critici (tossicità di grado  $\geq 3$  ematologiche e non ematologiche) sono stati riportati, rispettivamente, in 9 ed 8 studi di chemioterapia neoadiuvante, mentre 1 trial riportata eventi avversi di grado  $\geq 3$ , senza distinzione. Analizzando gli studi clinici di chemioterapia adiuvante, 1 solo studio ha riportato eventi avversi di grado  $\geq 3$  non ematologici ed un altro studio ha valutato complessivamente gli

eventi avversi post-chirurgici (intesi come incidenza di complicanze post-chirurgiche o successiva al trattamento adiuvante, in quel caso chemioterapia ipertermica intraoperatoria). Con questi limiti, la chemioterapia neoadiuvante è risultata associata a tossicità ematologica di grado  $\geq 3$  in una percentuale compresa tra 1.6% e 53% di casi e ad una tossicità non ematologica di grado  $\geq 3$  compresa tra 5% e 38.1%. Un solo studio ha descritto la tossicità  $\geq 3$  non ematologica, riportando il 6% di nausea e vomito da chemioterapia, 1% di tossicità gastro-intestinale, 2% di mialgie, ed 1% di dispnea. L'incidenza di eventi avversi di grado  $\geq 3$  non ematologici con la chemioterapia adiuvante è stata pari al 24.5%, nell'unico studio che l'ha riportata. E' stata poi valutata la percentuale di pazienti che non ha iniziato il trattamento adiuvante (per rifiuto o peggioramento delle condizioni generali). Tale evento è stato riportato in soli due studi (totale 93 pazienti) e si è verificato in 7 casi (7.5%). La percentuale di abbandono della chemioterapia neoadiuvante è risultata compresa tra 0% e 5.2%. Una valutazione dei dati di letteratura, in particolare dei risultati preliminari dello studio MARS 2 che sta valutando l'aggiunta della pleurectomia/decorticazione dopo 2 cicli di chemioterapia con cisplatino e pemetrexed seguita da ulteriori 4 cicli rispetto alla sola chemioterapia, riporta una percentuale di abbandono dopo 2 cicli di chemioterapia pari al 27.3% (21/77 pazienti), in 10 casi per progressione di malattia (13%) (3). Non è invece ancora nota la percentuale di pazienti che non hanno ricevuto chemioterapia dopo l'intervento chirurgico in questo studio.

Dalla valutazione delle evidenze oggi disponibili in letteratura, il bilancio beneficio/danno non sembra favorire un trattamento rispetto all'altro. Tuttavia, il panel considera preferibile, nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia epitelioide giudicati operabili, un trattamento chemioterapico neoadiuvante con derivato del platino e pemetrexed a fronte di una migliore tollerabilità del trattamento in tale setting (esperienza clinica personale) e della possibilità di meglio selezionare i pazienti candidabili a chirurgica, stante la non trascurabile morbilità della chirurgia stessa.

Votazione forza della raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva Forte	Positiva Debole	Negativa Debole	Negativa Forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	6	0	0	0	6	0

**Implicazioni per le ricerche future:** studi clinici saranno necessari per dimostrare quale è il miglior timing della chemioterapia in questo setting di pazienti. Oltre al già citato studio inglese MARS 2, è in corso uno studio EORTC di fase 2 nel quale l'intervento di pleurectomia/decorticazione è preceduto o seguito da chemioterapia (NCT02436733).

**Qualità delle evidenze:** la qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA. Nella revisione di Marulli et al, la qualità degli studi valutata mediante la checklist del NICE ha mostrato un elevato rischio di bias, poiché la maggior parte degli studi è retrospettiva e monocentrica, specie nel setting adiuvante. La qualità delle evidenze è stata ridotta a molto bassa per indirectness. Infatti, i trattamenti sistemici utilizzati sono risultati molto diversi tra loro (comprendendo farmaci come derivati del platino, pemetrexed, vinorelbina, gemcitabina, methotrexate, raltitrexed, mitomicina, paclitaxel) e talvolta combinati con radioterapia, chemioterapia intraoperatoria e immunoterapia con interleuchina 2. La casistica dei pazienti trattati risultava molto disomogenea per la presenza di stadi differenti di malattia così come istologie diverse.

**Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA**

### Bibliografia

1. Marulli G, Faccioli E, Bellini A, Mammana M, Rea F. Induction chemotherapy vs post-operative adjuvant therapy for malignant pleural mesothelioma. *Exp Rev Respir Med* 2017;11(8):649-660.
2. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 387:1405-1414.
3. M. Trialists, E. Lim. OA 02.07 Surgical selection in pleurectomy decortication for mesothelioma – an overview from screening and selection from MARS 2 pilot. Presented at 2017 WCLC; Yokohama, Japan.

## 10. Radioterapia nel mesotelioma

### QUESITO 11:

**Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e sottoposti a procedura diagnostica, l'irradiazione profilattica dei tramiti chirurgici è superiore alla sola osservazione nel ridurre le recidive locali?**

La diagnosi istologica di mesotelioma maligno richiede procedure invasive (biopsia TC-guidata, toracosopia, toracosopia video-assistita, toracotomia). Queste procedure possono provocare l'impianto di alcune cellule tumorali nel tramite di intervento che possono comportare lo sviluppo di lesioni all'interno della parete toracica. Allo scopo di prevenire tali insemnamenti si è diffusa in Europa la pratica della irradiazione dei tramiti a scopo profilattico (1). Fino al 2015 i dati disponibili erano provenienti da tre piccoli studi randomizzati che mostravano risultati conflittuali e tre meta-analisi che sostanzialmente non consentivano di raccomandare in modo sistematico la radioterapia profilattica a livello dei tramiti chirurgici (2-7).

Nel 2016 sono stati pubblicati i risultati dello studio di fase III (SMART trial) (8) che ha arruolato oltre 200 pazienti randomizzati all'esecuzione della radioterapia a livello dei tramiti di accesso entro 42 giorni dalla procedura erogando 21 Gy in tre frazioni oppure la stessa dose entro 35 giorni dalla diagnosi di recidiva a livello dei tramiti chirurgici. L'obiettivo primario era l'incidenza di riprese di malattia entro 7 cm dall'accesso chirurgico a 1 anno e la differenza tra chi eseguiva la radioterapia immediata rispetto al gruppo della radioterapia differita non è risultata statisticamente significativa (9% vs 16%,  $p=0.14$ ). Questo risultato si ottiene nell'analisi "intention to treat" mentre dall'analisi "per protocol" (ovverosia con l'esclusione dei pazienti che non hanno mai eseguito il trattamento per varie cause oppure quelli con rilevanti deviazioni dal protocollo di studio, quali ad esempio il volume da irradiare) l'esecuzione immediata del trattamento era associata con una significativa riduzione delle recidive (6% vs 16%,  $p=0.034$ ). Complessivamente, l'incidenza delle recidive nei tramiti è bassa mostrando come il 91% e 84% dei pazienti rispettivamente resti libero da questo tipo di recidiva durante il corso della vita ed il numero di pazienti da trattare per prevenire una recidiva dolorosa parietale sia di 25 a 1. Inoltre, lo studio SMART ha anche valutato la qualità di vita ed i benefici avvertiti dal paziente ("patient-centred outcomes"): nessuna differenza è stata rilevata a favore del trattamento immediato, il che porta alla conclusione che un attento follow up può fornire al paziente un beneficio clinico sufficiente. Tuttavia, nei pazienti che non hanno ricevuto un trattamento chemioterapico dopo la randomizzazione, il trattamento immediato può conferire dei vantaggi rispetto a quello differito. Lo studio PIT, presentato alla WCLC del 2017, ha randomizzato 375 pazienti a ricevere radioterapia profilattica sui tramiti di procedura invasiva entro 42 giorni oppure solo controllo (9). L'end point principale era la probabilità di metastasi sulla parete toracica a 6 mesi. Lo studio dimostra che non vi è differenza tra i pazienti trattati con radioterapia profilattica rispetto al controllo (3.2% vs 5.3%, odds ratio 0.60, 95% CI 0.17-1.86;  $p=0.44$ ). Una recente meta-analisi di 5 studi porta alle medesime conclusioni (10). Si può pertanto concludere che questa procedura non ha un ruolo nella pratica clinica, fatta eccezione per i pazienti con evidenza, all'esame istologico dopo chirurgia, di insemnamento dei tramiti. In quest'ultimo gruppo di pazienti può essere proposto un trattamento radioterapico.

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	La Radioterapia profilattica dei tramiti toracici non è abitualmente raccomandata (8-10).	Negativa forte

**QUESITO 12:**

**In pazienti affetti da mesotelioma pleurico e sottoposti ad intervento di pleuro-pneumonectomia extrapleurica (EPP) dopo chemioterapia neoadiuvante, un trattamento radiante adiuvante è raccomandato rispetto alla sola osservazione?**

Il razionale d'impiego della radioterapia postoperatoria trova riscontro nell'elevata probabilità di malattia residua nei reperti istologici dopo chirurgia, che si estende talora fino ai margini chirurgici (11). L'impiego della radioterapia adiuvante dopo pneumonectomia extrapleurica è ambito di ricerca scientifica e ad oggi non può essere considerato un approccio terapeutico routinario. Alcune serie storiche degli anni 2000 hanno dimostrato un ridotto tasso di recidive locali quando il trattamento radiante è stato erogato con una dose di 54 Gy a confronto di dosi inferiori a 50 Gy (11% versus 30-40%) (12). Oltre alla dose, anche la tecnica radioterapica impatta sulla qualità dei risultati ottenuti, e recenti dati sull'impiego dell'IMRT (intensity-modulated radiation therapy), tecnica molto più conformata al bersaglio rispetto alla tecnica 3D conformata, documentandosi un controllo locale nel 90% dei casi (13).

Tale beneficio va però valutato nel contesto di una tossicità talora rilevante, con morti legate all'insorgenza della polmonite nel polmone controlaterale all'intervento. Con l'avanzare delle conoscenze riguardo alla tecnica stessa e l'impiego di dosi più adeguate al polmone sano, tale tossicità è stata considerevolmente ridotta (14,15). Non vi sono evidenze scientifiche che favoriscano l'una o l'altra delle differenti soluzioni tecniche di IMRT (static IMRT, VMAT, tomoterapia elicoidale).

Resta da definire quale sia il gruppo di pazienti che può maggiormente trarre beneficio da un trattamento aggressivo come quello multimodale. A tal fine è stata considerata una serie di oltre 180 pazienti e definito uno score basato sul volume tumorale, l'istologia, la proteina C reattiva e la risposta alla chemioterapia al fine di identificare con moderata accuratezza quale gruppo di pazienti non si avvantaggia del trattamento combinato (16).

Lo studio di fase II multicentrico, randomizzato SAKK 17-04 (17) ha valutato l'approccio di chemioterapia neo-adiuvante più chirurgia con o senza radioterapia. Lo studio è stato condotto in 14 centri e ha arruolato 151 pazienti di cui 113 sono stati poi sottoposti a EPP. Di questi, 74 pazienti sono risultati eleggibili per la randomizzazione che poi è stata effettuata in soli 54 pazienti. La sopravvivenza libera da ripresa locale dopo chirurgia è stata migliore nel gruppo sottoposto a radioterapia (9.4 mesi verso 7.6 mesi) pur non raggiungendo la significatività statistica. La tossicità di grado 3 o superiore è stata principalmente la nausea e il vomito (11%), l'esofagite (7%) e la polmonite (7%). I risultati di questo studio non supportano l'impiego della radioterapia dopo chemioterapia e chirurgia.

Recentemente è stata riportata un'ulteriore esperienza di trattamento multimodale che prevede la radioterapia di induzione alla chirurgia con EPP (18). In questo protocollo, anch'esso chiamato SMART ("Surgery for Mesotelioma After Radiation Therapy") 62 pazienti sono stati trattati con 25 Gy in 5 frazioni sull'intero emitorace con tecnica IMRT e sovradosaggio di 5Gy sui tramiti e sulla sede macroscopica di malattia identificata alla FDG/PET ed alla TC. L'EPP veniva eseguita una settimana dopo il termine del trattamento ed in caso di ypN2 i pazienti venivano avviati a chemioterapia. Il tempo alla chirurgia teneva conto della necessità di rimuovere il polmone prima della comparsa di eventuale polmonite. La sopravvivenza mediana riportata è molto alta nell'istotipo epiteliale (51 mesi) ma l'entusiasmo iniziale per questo approccio trimodale è stato ridimensionato dall'atteggiamento di maggior conservazione d'organo con il passaggio dall'EPP alla chirurgia PD (19,20).

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Bassa</b>	Per i pazienti con mesotelioma pleurico resecabile sottoposti a pleuro-pneumonectomia extrapleurica dopo chemioterapia neoadiuvante, la radioterapia adiuvante non è abitualmente raccomandata e può essere valutata solo in pazienti altamente selezionati (buon PS, istologia epitelioide, sesso femminile) al fine di migliorare il controllo locale (17).	<b>Negativa debole</b>

**QUESITO 13:**

**In pazienti affetti da mesotelioma pleurico e sottoposti ad intervento di pleurectomia/decorticazione (P/D), un trattamento radiante adiuvante è raccomandato rispetto alla sola osservazione?**

La presenza del polmone in sede dopo P/D, comporta che la RT postoperatoria sia gravata dall'insorgenza di tossicità polmonari severe. Anche con l'impiego dell'IMRT, la proporzione di tossicità G2-G3 resta elevata, intorno al 20% (21-24). I dati provengono da serie retrospettive, anche se, recentemente, è stato pubblicato uno studio prospettico su pazienti trattati con radioterapia dopo P/D sia estesa che parziale. In pazienti con residuo macroscopico la dose di radioterapia erogata è stata di 60 Gy, mentre sull'intera pleura a scopo profilattico venivano erogati 50 Gy. La sopravvivenza nei due gruppi è risultata sovrapponibile, ad indicare quindi che la radioterapia è in grado di controllare la malattia macroscopica residua dopo chirurgia non radicale (25). Inoltre, grazie alle moderne tecniche diagnostico/terapeutiche, il trattamento ipofrazionato guidato dalle immagini FDG/PET in pazienti con mesotelioma in progressione da terapie precedenti, sembra mostrare risultati di tossicità accettabili e outcome simile alla radioterapia adiuvante dopo pleuro-decorticazione, suggerendo che dilazionare il trattamento radiante non peggiora la sopravvivenza dei pazienti (26). In questa esperienza, cinquantuno pazienti, sottoposti in precedenza a P/D (n:18) o a talcaggio pleurico (n:33), sono stati trattati con una dose mediana di 54Gy in 25 frazioni sull'intera pleura e trentotto con sovradosaggio concomitante (SIB) fino a 62.5Gy sulle lesioni PET positive. La sopravvivenza mediana dalla diagnosi è stata di 25.8 mesi. In due pazienti è stata registrata una tossicità polmonare G5. Il volume di malattia PET positivo è risultato predittivo sia di tossicità tardiva polmonare G2 che di sopravvivenza. In particolare, un volume GTV-PET  $\leq 205$  cc per gli stadi III e IV ha consentito di ottenere una sopravvivenza mediana di 11.7 mesi contro i 5.9 mesi dei pazienti con volume più elevato.

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	La radioterapia adiuvante dopo pleurectomia/decorticazione non è generalmente raccomandata e dovrebbe essere confinata al contesto di studi clinici prospettici (21-26).	Negativa debole

**QUESITO 14:**

**In pazienti affetti da mesotelioma pleurico e con dolore da infiltrazione della parete toracica, la radioterapia palliativa ipofrazionata è efficace nel trattamento del dolore?**

Nei pazienti con mesotelioma pleurico, quando sia presente una sindrome dolorosa, questa è di tipo neuropatico in oltre la metà dei casi (27) e comporta una terapia farmacologica specifica. Nonostante l'impiego di farmaci e procedure a scopo antidolorifico di varia natura (anti-infiammatori, anestetici locali, oppioidi maggiori, infiltrazioni peridurali), il controllo del dolore nei pazienti affetti da mesotelioma è spesso non ottimale (28). La radioterapia consente di ottenere in oltre la metà dei pazienti adeguata palliazione, soprattutto nei casi di dolore legato all'infiltrazione della parete toracica. Nonostante tale trattamento sia largamente utilizzato, una revisione sistematica della letteratura ha rilevato come le evidenze a supporto di tale approccio siano limitate (29). Gli studi retrospettivi evidenziano come la probabilità di risposta sia poco riproducibile, variando tra lo 0 ed il 69%. Uno studio di fase II multicentrico prospettico (30), nel quale il trattamento radiante consisteva di 5 frazioni da 4 Gy ciascuna sulla sede dolorosa, ha evidenziato come il 47% dei pazienti trattati ha riportato un beneficio significativo valutato a 5 settimane dal termine della radioterapia, con scomparsa completa della sintomatologia in 1 paziente su 8. Tuttavia, tale trattamento non ha migliorato in modo statisticamente significativo la qualità di vita dei pazienti. Questo studio osservazionale è gravato da numerosi limiti, in particolare la bassa numerosità di pazienti (n: 37) e l'elevato numero di pazienti usciti dallo studio prima della valutazione prevista a 5 settimane (25%). Serie prospettiche più datate (31,32), nelle quali veniva effettuato un trattamento radioterapico dell'emitorace, riportano dati contrastanti circa il controllo del dolore che, anche quando ottenuto, risulta di breve durata. In generale si può concludere che trattamenti ipofrazionati e dosi



giornaliere superiori a 3 Gy consentono di ottenere risultati generalmente molto soddisfacenti nel controllo della sintomatologia dolorosa (30-32). In particolare, il trattamento con 20 Gy in 5 frazioni ha consentito di ottenere nel 35% dei casi miglioramento del dolore con risoluzione completa della sintomatologia nel 13% (30). E' in corso uno studio randomizzato multicentrico di fase II (SYSTEM-2) che ha lo scopo di comparare 20Gy in 5 frazioni con 36Gy in 6 frazioni al fine di stabilire se l'incremento di dose può migliorare il controllo della sintomatologia dolorosa (33).

Più difficile è la possibilità di controllo della dispnea da invasione mediastinica così come quello della disfagia. La scelta di avviare un paziente a un trattamento radiante deve sempre considerare anche gli effetti collaterali attesi.

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	La radioterapia palliativa ipofrazionata (dosi giornaliere di 3-5 Gy) ha un ruolo accertato nel controllo del dolore della parete toracica in pazienti affetti da mesotelioma pleurico (30-32).	Positiva debole

### Bibliografia

1. Bayman N, Ardron D, Ashcroft L, et al. Protocol for PIT: a phase III trial of prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma following invasive chest wall intervention. *BMJ Open* 2016;6:e010589.
2. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108: 754-8.
3. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenemin R, Hill J. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007; 84: 18-22.
4. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004; 91: 9-10.
5. Lee C, Bayman N, Swindell R, Faivre-Finn C. Prophylactic radiotherapy to intervention sites in mesothelioma: a systematic review and survey of UK practice. *Lung Cancer* 2009; 66: 150-56.
6. Nagendran M, Pallis A, Patel K, Scarci M. Should all patients who have mesothelioma diagnosed by video-assisted thoracoscopic surgery have their intervention sites irradiated? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13: 66-69.
7. Ung YC, Yu E, Falkson C, et al. The role of radiation therapy in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Radiother Oncol* 2006; 80: 13-18.
8. Clive AO, Taylor H, Dobson L, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1094-1104.
9. Bayman N, Appel W, Ashcroft L, et al. OA 02.03 Prophylactic irradiation of tracts (PIT) in patients with pleural mesothelioma: results of a multicenter phase III trial. Presented at 2017 WCLC, Yokohama, Japan.
10. Bergamin S, Tio M, Stevens MJ. Prophylactic procedure tract radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Trans Radiat Oncol* 2018;13:38-43
11. Hasani A, Alvarez JM, Wyatt JM, et al. Outcome for patients with malignant pleural mesothelioma referred for trimodality therapy in Western Australia. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1010-16
12. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:788-795.
13. Forster KM, Smythe WR, Starkshall G, et al. Intensity modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma: clinical implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:606-616.
14. Rice DC, Smythe WR, Liao Z, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69: 350-357.
15. Bece A, Tin MM, Martin D, et al. Hemithoracic radiation therapy after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: Toxicity and outcomes at an Australian institution. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015;59:355-62.
16. Opitz II, Friess M, Kestenholz P, et al. A New Prognostic Score Supporting Treatment Allocation for Multimodality Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma: A Review of 12 Years' Experience. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1634-41.
17. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant

- pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1651-8.
18. De Perrot M, Feld R, Leighl NB, et al. Accelerated hemithoracic radiation followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Feb;151(2):468-73
  19. Ashton M, O'Rourke N, Currie S, et al. The role of radical radiotherapy in the management of malignant pleural mesothelioma: A systematic review. *Radiother Oncol.* 2017 Oct;125(1):1-12
  20. De Perrot M, Wu L, Wu M, et al. Radiotherapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncology* 2017; 18:e532-42
  21. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleural intensity modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1278-1283.
  22. Minatel E, Trovo M, Polesel J, et al. Radical pleurectomy/decortication followed by high dose of radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Final results with long-term follow-up. *Lung Cancer* 2014;83: 78-82.
  23. Chance WW, Rice DR, Allen PK, et al. Hemithoracic intensity modulated radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: toxicity, patterns of failure, and a matched survival analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:149-156.
  24. Kimura T, Doi Y, Nakashima T et al. Clinical experience of volumetric modulated arc therapy for malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy. *J Radiat Res* 2015;56:315-24.
  25. Minatel E, Trovo M, Bearz A, et al. Radical Radiation Therapy After Lung-Sparing Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: Survival, Pattern of Failure, and Prognostic Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:606-13.
  26. Fodor A, Broggi S, Incerti E, et al. Moderately Hypofractionated Helical IMRT, FDG-PET/CT-guided, for Progressive Malignant Pleural Mesothelioma in Patients With Intact Lungs. *Clin Lung Cancer.* 2018 Sep 3. pii: S1525-7304(18)30232-8.
  27. MacLeod N, Kelly C, Stobo J. Pain in Malignant Pleural Mesothelioma: A Prospective Characterization Study. *Pain Med.* 2016; 17:2119-2126.
  28. Price A. What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *Oncologist* 2011;16:359-365.
  29. Macleod N, Price A, O'Rourke N, et al. Radiotherapy for the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Lung Cancer* 2014;83:133-138.
  30. MacLeod N, Chalmers A, O'Rourke N, et al. Is radiotherapy useful for treating pain in mesothelioma?: a phase II trial. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 944-950.
  31. Bissett D, Macbeth FR, Cra I, et al. The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991; 3:315-317.
  32. Lindén CJ, Mercke C, Albrechtsson U, et al. Effect of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas: a non randomized phase II study. *Eur Respir J* 1996; 9:2565-2572.
  33. Aston M, O'Rourke N, MacLeod N, et al. SYSTEM-2: a randomized phase II trial of standard versus dose escalated radiotherapy in the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2016; 91 suppl 1): s71 (abstr 194)

## 11. Trattamenti sistemici nel mesotelioma

### QUESITO 15:

**Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e candidabili ad un trattamento sistemico, la chemioterapia è superiore alla terapia di supporto in termini di sopravvivenza?**

La maggior parte dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico presenta alla diagnosi una malattia in stadio avanzato e non operabile. Seppure in assenza di una dimostrazione formale della sua superiorità rispetto alla migliore terapia di supporto, la chemioterapia rappresenta il cardine del trattamento per questi pazienti. La probabilità di risposta, il controllo di malattia e la sopravvivenza sono superiori per i regimi di combinazione contenenti derivati del platino e antifolati (1).

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

In uno studio randomizzato è stata confrontata la migliore terapia di supporto (active symptom control - ASC) rispetto ad ASC più chemioterapia (mitomicina, vinblastina, cisplatino per 4 cicli o vinorelbina settimanale per 12 somministrazioni) (2). Lo studio ha incluso 406 pazienti e non ha dimostrato alcun impatto della chemioterapia sulla qualità della vita e solo un vantaggio limitato e non statisticamente significativo sulla

sopravvivenza (8.5 mesi rispetto a 7.6 mesi, HR 0.89; 95% CI 0.72-1.10,  $p=0.29$ ). Analizzando il solo sottogruppo dei 129 pazienti che avevano ricevuto vinorelbina e confrontandolo con il gruppo ASC, si è osservata una sopravvivenza superiore (9.5 vs 7.6 mesi, HR 0.80; 95% CI 0.63-1.02,  $p=0.08$ ) seppure non in misura statisticamente significativa per i pazienti trattati con vinorelbina. Va tuttavia rilevato che nessuno dei regimi chemioterapici utilizzati può essere considerato standard e che la bassa potenza statistica dello studio (dovuta anche alla modificazione del disegno) potrebbe aver contribuito alla mancata dimostrazione dell'efficacia della chemioterapia, e si può concludere che l'utilizzo di un farmaco potenzialmente attivo, come la vinorelbina, possa migliorare la sopravvivenza. Un altro studio di fase II che ha arruolato 29 pazienti non pretrattati, ha evidenziato una probabilità di risposta del 24% alla vinorelbina e una sopravvivenza mediana di 10.6 mesi con miglioramento della qualità della vita e dei sintomi respiratori nel 41% dei pazienti. (3).

L'attività di pemetrexed in monoterapia in prima linea è stata valutata nell'ambito di uno studio che ha arruolato 64 pazienti; nei 43 pazienti che avevano ricevuto la supplementazione con vitamina B12 la sopravvivenza è stata di 13 mesi con una buona tollerabilità al trattamento (4).

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	In pazienti affetti da mesotelioma pleurico senza controindicazioni dovrebbe essere proposto un trattamento chemioterapico (2).	Positiva forte

#### QUESITO 16:

**In pazienti affetti da mesotelioma pleurico, asintomatici e candidabili a trattamento chemioterapico esclusivo, il trattamento al momento della diagnosi è da preferirsi rispetto al trattamento a comparsa dei sintomi?**

La tempistica ottimale per iniziare la chemioterapia è un quesito piuttosto rilevante considerato l'intento puramente palliativo. Esiste un unico piccolo studio pilota che ha affrontato questo argomento, nel quale 43 pazienti, con buon performance status e stabili dal punto di vista dei sintomi, sono stati randomizzati alla diagnosi a ricevere chemioterapia immediata oppure alla comparsa dei sintomi. (5)

La chemioterapia immediata è risultata associata ad un periodo di controllo dei sintomi più prolungato (25 vs 11 settimane,  $p=0.1$ ) e un trend al miglioramento della sopravvivenza (14 vs 10 mesi,  $p=0.1$ ), seppure con incrementi non statisticamente significativi. Pur con tali limiti, da questo studio proviene la raccomandazione di iniziare il trattamento all'atto della diagnosi.

Va tuttavia rilevato come in gruppi selezionati di pazienti, ad esempio anziani, paucisintomatici, con istologia epitelioide e con basso carico di malattia all'atto della diagnosi può essere ragionevole la scelta di un attento monitoraggio clinico, sebbene questa pratica non sia supportata da dati di letteratura.

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico ed asintomatici candidabili a chemioterapia sistemica, la chemioterapia all'atto della diagnosi è da preferirsi rispetto al trattamento alla comparsa dei sintomi (5).	Positiva debole



**QUESITO 17:**

**Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e candidabili a chemioterapia di I linea uno schema contenente cisplatino e pemetrexed/raltitrexed è superiore alla monochemioterapia con cisplatino?**

Due studi randomizzati hanno fornito l'evidenza che regimi di combinazione con cisplatino e antifolati di terza generazione (pemetrexed o raltitrexed) sono superiori al cisplatino in monoterapia in termini di sopravvivenza, contribuendo inoltre al miglioramento dei sintomi senza effetti peggiorativi sulla qualità della vita (6,7). La combinazione di cisplatino e pemetrexed rispetto al cisplatino da solo, valutata nello studio di fase III EMPHACIS su 456 pazienti, ha dimostrato un prolungamento della sopravvivenza (12.1 vs 9.3 mesi,  $p=0.02$ ), un incremento del tasso di risposta (41.3% vs 16.7%,  $p<0.0001$ ) e un aumento dell'intervallo libero da progressione (5.7 vs 3.9 mesi,  $p=0.001$ ). Tale regime è oggi il più largamente utilizzato nel trattamento sistemico dei mesoteliomi, e su queste basi è da ritenersi il trattamento sistemico di riferimento in prima linea per pazienti con buon performance status e senza comorbidità di rilievo. Il raltitrexed in combinazione con il cisplatino è stato recentemente approvato da AIFA per il trattamento del mesotelioma. Lo studio di fase III che confrontava raltitrexed più cisplatino rispetto al cisplatino da solo, ha incluso 250 pazienti, di cui 213 con malattia misurabile, evidenziando un incremento della probabilità di risposta (24% vs 14%,  $p=0.06$ ) e un prolungamento della sopravvivenza mediana ai limiti della significatività statistica (11.4 vs 8.8 mesi, HR 0.76, 95% CI, 0.58-1.00,  $p=0.048$ ).

Il regime di combinazione con Pemetrexed è supportato da una superiore quantità di dati clinici e da una qualità di evidenza superiore (6).

Ad oggi non vi sono elementi di certezza in merito alla durata ottimale della chemioterapia. Oltre il 50% dei pazienti trattati nello studio EMPHACIS ha ricevuto 6 cicli di chemioterapia e solo il 5% ha proseguito fino a 8 cicli. Un piccolo studio osservazionale olandese su 27 pazienti ha dimostrato che il mantenimento con pemetrexed è fattibile e ben tollerato e gli sperimentatori hanno evidenziato un miglioramento del tempo alla progressione e della sopravvivenza (8). Tale studio ha però incluso una popolazione molto eterogenea di pazienti sia per numero che per tipologia di trattamento, pertanto ad oggi non esiste evidenza sufficiente a supporto di quest' approccio. Uno studio di fase II randomizzato di mantenimento con pemetrexed del CALGB è stato chiuso per scarso arruolamento ed i risultati non sono ancora stati riportati (9). Nella pratica clinica comune il trattamento consiste in 4-6 cicli, in assenza di progressione o tossicità severa ed è raccomandabile interrompere il trattamento dopo 6 cicli. Uno studio randomizzato che ha valutato la talidomide dopo platino + pemetrexed come terapia di mantenimento è risultato essere negativo (10).

Per quanto riguarda l'utilizzo del carboplatino in alternativa al cisplatino, due studi di fase II italiani e i dati dei pazienti trattati nel programma di accesso allargato (expanded access program, EAP) hanno dimostrato che la combinazione di pemetrexed e carboplatino è tollerabile e si associa ad attività ed efficacia sovrapponibili a quelle delle combinazioni contenenti cisplatino (11-13) Sebbene non esista evidenza proveniente da uno studio randomizzato, basandosi su questi dati, la combinazione di carboplatino e pemetrexed può essere considerata un'opzione alternativa nei pazienti con malattia avanzata.

Nei pazienti anziani l'efficacia di regimi a base di platino + pemetrexed è paragonabile a quella osservata nei pazienti più giovani, seppure a spese di una maggiore tossicità ematologica (14). Anche in assenza di studi specifici, sulla base dei dati provenienti da un ampio studio retrospettivo, i pazienti anziani con buon performance status e senza patologie concomitanti clinicamente rilevanti possono essere candidati al trattamento chemioterapico standard (15).

I risultati dello studio di fase II/III MAPS (Mesothelioma Avastin plus Pemetrexed-cisplatin Study) che ha valutato l'aggiunta di bevacizumab al regime standard di cisplatino più pemetrexed hanno evidenziato un vantaggio statisticamente significativo sia sul controllo di malattia sia sulla sopravvivenza. Lo studio ha incluso 448 pazienti (224 trattati con la sola chemioterapia e 222 trattati con regime standard e bevacizumab), ben bilanciati nei due bracci in base all'istologia (epitelioide vs sarcomatoide/misto), al PS (0-1 vs 2) e all'anamnesi di fumo. La sopravvivenza è risultata significativamente superiore nel braccio sperimentale (18.8 vs 16.1, HR 0.76,  $p=0.012$ ), così come l'intervallo libero da progressione (9.59 vs 7.48 mesi, HR 0.61,  $p<0.0001$ ), a fronte di un profilo di tossicità prevedibilmente superiore ma comunque maneggevole (16). Recentemente sono stati presentati anche i dati sulla qualità di vita relativi a tale studio. In questa analisi lo schema di terapia sperimentale, seppur gravato come detto da maggiore tossicità, non si associa ad un peggioramento della qualità di vita (questionari EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13) (17). Attualmente, il bevacizumab non è approvato dall'AIFA per il trattamento del mesotelioma.

Recentemente sono stati presentati i risultati dello studio di fase III che ha confrontato il regime cisplatino pemetrexed associato a nintedanib (un inibitore tirosin kinasico diretto contro i recettori di VEGF/PDGF/FGF) con la doppietta di chemioterapici più placebo in pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia epitelioide non operabili (LUME-Meso). Lo studio, il cui end-point principale era l'intervallo libero da progressione, è risultato negativo (6.8 vs 7.0 mesi, HR=1.01; 95% CI 0.79-1.30; p=0.91) con un maggior probabilità di eventi avversi di grado  $\geq 3$  nei pazienti trattati con nintedanib (72% vs 62%) (18).

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Un regime di combinazione a base di platino ed un antifolato di terza generazione è da ritenersi il trattamento chemioterapico di riferimento in I linea nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e candidabili ad un trattamento sistemico (6,7). I dati disponibili per pemetrexed risultano più numerosi e di migliore qualità dal punto di vista statistico.	Positiva forte

#### QUESITO 18:

**In pazienti affetti da mesotelioma pleurico trattati con schemi non contenenti pemetrexed, un trattamento di seconda linea con pemetrexed è superiore rispetto alla sola terapia di supporto?**

Il ruolo della chemioterapia di seconda linea è stato valutato in uno studio di fase III randomizzato in aperto che ha confrontato pemetrexed contro la migliore terapia di supporto (best supportive care- BSC) in pazienti che in prima linea avevano ricevuto una chemioterapia non contenente pemetrexed (19). Lo studio ha incluso 243 pazienti, utilizzando un algoritmo di randomizzazione al fine di bilanciare in base ad istotipo (epitelioide vs altri), precedente terapia con raltitrexed, Karnofsky performance status (KPS), sesso, conta dei globuli bianchi, centro clinico. L'obiettivo principale dello studio era la sopravvivenza complessiva (OS). Per evidenziare un incremento di 2 mesi della sopravvivenza globale nel braccio sperimentale con una potenza statistica dell'80% era richiesto un campione di 240 pazienti. Gli obiettivi secondari comprendevano il tempo mediano alla progressione di malattia, la qualità di vita (valutata mediante il Lung Cancer Symptom Scale) e la tossicità. Lo studio non ha dimostrato differenze in OS tra braccio sperimentale e BSC (8.4 vs 9.7 mesi, HR 0.95; 95% CI, 0.71-1.27). Si è evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in PFS (3.6 vs 1.5 mesi, p=0.0148), TTF (time to treatment failure - 3.6 vs 1.5 mesi, p<0.0001) e TTP (time to progression - 3.7 vs 1.5 mesi, p=0.0002) e nel tasso di risposte obiettive (18.7% vs 1.7%, p<0.0001). Nel braccio sperimentale si è osservata una maggiore tossicità, con tossicità di grado 3 o 4 prevalentemente ematologiche. Non sono stati riportati decessi legati al trattamento, mentre 3 pazienti hanno interrotto la terapia nel braccio sperimentale di cui 2 per eventi avversi.

Una limitazione dello studio è l'aver incluso pazienti non sottoposti a quello che è oggi considerato lo standard di trattamento (derivato del platino + antifolato di III generazione). Inoltre, un numero superiore di pazienti ha ricevuto alla progressione un trattamento chemioterapico nel braccio di BSC rispetto a quello sperimentale (51.7% vs 28.5%, p=0.0002) e, di questi, il 18.3% vs il 3.3% ha ricevuto pemetrexed come successivo trattamento. Tale dato potrebbe aver contribuito all'assenza di vantaggio in termini di sopravvivenza.

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	In pazienti non sottoposti ad un trattamento chemioterapico di I linea contenente pemetrexed, il trattamento con il solo pemetrexed può essere indicato sulla scorta dei dati uno studio di fase III (19).	Positiva debole

**QUESITO 19:**

**In pazienti affetti da mesotelioma pleurico trattati con schemi contenenti pemetrexed, un trattamento di seconda linea con vinorelbina è superiore alla sola terapia di supporto?**

Uno studio retrospettivo ha valutato il ruolo della monoterapia con vinorelbina in pazienti già sottoposti a trattamento di prima linea contenente pemetrexed (20). Cinquantanove pazienti sono stati arruolati, per il 90% circa affetti da mesotelioma pleurico ad istologia epitelioide e nel 71.2% dei casi con un buon score prognostico secondo la scala EORTC. Il controllo complessivo della malattia (disease control rate –DCR) della prima linea di trattamento era dell'83.1% e circa il 56% dei pazienti aveva una PFS dalla prima linea > 6 mesi. Il trattamento con vinorelbina rappresentava la seconda linea in 34 pazienti, mentre per i restanti 25 si trattava di una terza (o successiva) linea di trattamento. Il DCR ottenuto con la vinorelbina è stato pari a 49.1% (PR 15.2%, SD 33.9%); la mPFS è stata di 2.3 mesi con una mOS di 6.2 mesi. PFS ed una OS superiori sono stati osservati in pazienti con un ECOG PS di 0 ed una PFS dalla prima linea superiore a 6 mesi. La tossicità del farmaco era maneggevole con pochi eventi di grado 3-4, per lo più ematologici e nessun caso di neutropenia febbrile.

Un secondo studio di fase II ha arruolato 63 pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia di I linea e trattati con vinorelbina secondo una somministrazione settimanale (21). La maggior parte dei pazienti era affetto da mesotelioma epitelioide (61.9%) in stadio III o IV (64%) e con buon PS (ECOG 0-1: 78%); inoltre il tempo mediano dalla fine del trattamento di I linea e l'inizio della seconda linea era di 6 mesi, indicando pertanto una popolazione con malattia relativamente indolente. Lo studio ha evidenziato un tasso di risposte pari al 16%, mentre il 68% dei pazienti presentava stabilità di malattia; la mOS è stata di 9.6 mesi (95% CI 7.3-11.8 mesi). Le principali tossicità sono state la neutropenia (55% G3-4), l'anemia (17% G3-4), la stipsi (11% G3-4), la neuropatia (8% G3-4) e le flebiti (5% G3-4). Sfortunatamente in questo studio non è noto quali e quanti pazienti avessero già ricevuto un trattamento chemioterapico di I linea contenente antifolati.

Complessivamente, i dati dei due studi suggeriscono una possibile modesta attività della vinorelbina come agente singolo in pazienti trattati alla recidiva della malattia.

La gemcitabina in monoterapia è un altro farmaco comunemente utilizzato come terapia di II linea in pazienti pretrattati con schemi basati su pemetrexed e derivati del platino. La attività di questo farmaco è stata evidenziata per la prima volta in uno studio di fase II su 27 pazienti pretrattati in cui la probabilità di risposta è stata del 7% e la sopravvivenza mediana di 8 mesi (22). La analisi post hoc dello studio che ha portato alla approvazione di pemetrexed e cisplatino ha mostrato una maggiore sopravvivenza per i pazienti che hanno ricevuto chemioterapia di II linea e il trattamento più utilizzato è stato la gemcitabina (23).

In epoca pre-pemetrexed la gemcitabina è stata utilizzata in prima linea in associazione con derivati del platino con probabilità di risposta variabili dal 16 al 47% (24-26).

Uno studio di fase II italiano ha testato la associazione di gemcitabina e vinorelbina in seconda linea su 30 pazienti. La probabilità di risposta è stata del 10%, il PFS 2.8 mesi e l'OS 10,9 mesi (27).

La attività di gemcitabina in serie retrospettive è paragonabile a quella della vinorelbina (28).

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Molto bassa</b>	In pazienti in progressione alla chemioterapia di I linea contenente pemetrexed, il trattamento di II linea con vinorelbina o gemcitabina può essere proposto (20,21).	<b>Positiva debole</b>

**QUESITO 20:**

**In pazienti affetti da mesotelioma pleurico già trattati con schemi contenenti pemetrexed, un rechallenge con pemetrexed può essere preso in considerazione?**

Studi retrospettivi non controllati suggeriscono la possibile attività del re-challenge con pemetrexed in pazienti già trattati con chemioterapia contenente pemetrexed quando vi sia un intervallo libero dal trattamento di prima linea di almeno sei mesi.

Uno studio retrospettivo multicentrico ha valutato il re-challenge con pemetrexed associato o meno ad un derivato del platino (cisplatino o carboplatino) in 30 pazienti affetti da mesotelioma (28 epitelioide, 1 caso della tunica vaginalis) già sottoposti a precedente trattamento con platino e pemetrexed e che avevano ottenuto una risposta (n=15) o una stabilità (n=15) di malattia di almeno 6 mesi (29). Nove dei pazienti in studio non erano mai stati sottoposti a chirurgia di alcun tipo e 20 pazienti avevano un mesotelioma in stadio III o IV secondo la classificazione IMIG. Il re-challenge con pemetrexed (in 9 pazienti in monoterapia) ha indotto stabilità di malattia in 15 pazienti e risposte parziali in altri 5 pazienti con mTTP di 5.1 mesi ed una mOS di 13.6 mesi.

Uno studio osservazionale ha invece valutato la strategia del re-challenge in pazienti affetti da mesotelioma pleurico che avevano ottenuto un controllo di malattia di almeno 3 mesi con il precedente trattamento di I linea con platino e pemetrexed (30). Lo studio ha valutato 31 pazienti, 18 dei quali trattati in seconda linea, per la maggior parte affetti da mesotelioma epitelioide e trattati in prima linea con l'associazione carboplatino-pemetrexed (n:27). Diciotto pazienti hanno ricevuto il re-challenge in seconda linea, e in 15 pazienti su 31 totali tale trattamento consisteva nella monoterapia. Il tasso di risposte obiettive e il tasso di controllo della malattia sono stati pari a 19% e 48%, rispettivamente. Le tossicità di grado 3-4 sono state prevalentemente ematologiche. La mPFS è stata pari a 3.8 mesi e la mOS 10.5 mesi. In pazienti con una rilevante durata di risposta alla terapia di prima linea (>12 mesi) si è osservata una sopravvivenza statisticamente superiore (1 year PFS 16.7% vs 0%, p=0.004, 1 year OS 71% vs 18.8%, p=0.077).

Un terzo studio a carattere retrospettivo ha valutato l'impatto dei trattamenti di seconda linea in 181 pazienti seguiti in 8 diversi centri italiani (31). Centoventi pazienti erano già pre trattati con pemetrexed e, di questi, 42 avevano ricevuto un re-challenge. In questi pazienti si è osservato un controllo di malattia superiore (70.7% vs 52%; p=0.050) così come una migliore sopravvivenza rispetto a coloro che avevano ricevuto altri farmaci (PFS: 6.2 vs 2.8 mesi, p=0.006; OS: 10.6 vs 7 mesi, p=0.028). All'analisi multivariata l'associazione di un derivato del platino con pemetrexed si è associata con un incremento di sopravvivenza rispetto al re-challenge con il solo pemetrexed. In ragione della natura retrospettiva dello studio non è possibile trarre conclusioni definitive in quanto i pazienti trattati con la combinazione in seconda linea erano più giovani, in migliori condizioni generali e avevano avuto una migliore risposta al trattamento di prima linea rispetto ai pazienti sottoposti a monoterapia. Poiché il re-challenge con pemetrexed è stato valutato in studi clinici principalmente retrospettivi che hanno coinvolto un numero limitato di pazienti, tale opzione terapeutica in seconda linea è da considerarsi unicamente per quei pazienti che hanno ottenuto un controllo di malattia di almeno 6 mesi dopo il trattamento di prima linea. Va rilevato come non vi sia alcuna evidenza proveniente da studi clinici controllati di tipo prospettico a supporto di questa strategia.

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Molto bassa</b>	In pazienti sottoposti a chemioterapia di I linea con pemetrexed, un re-challenge con lo stesso farmaco, associato o meno ad un derivato del platino, può essere preso in considerazione specie in pazienti con intervallo libero da progressione di almeno 6 mesi e buon PS (29-31).	<b>Positiva debole</b>

## 12. Trattamenti sistemici: prospettive future

A causa della scarsa attività dei trattamenti oggi disponibili in seconda linea nonché dell'assenza di una dimostrazione d'efficacia di un trattamento di seconda linea in pazienti pre-trattati con derivati del platino e pemetrexed, questo setting è l'ideale per testare nuovi farmaci. Per tale motivo, i pazienti candidabili a trattamenti di seconda linea dovrebbero essere incoraggiati a partecipare a studi clinici ogniqualvolta siano disponibili.

Numerosi studi hanno valutato e stanno valutando i possibili benefici di terapie a bersaglio molecolare in questo setting, ma ad oggi non vi è alcuna evidenza che questo approccio possa essere vantaggioso (32). In uno studio di fase III randomizzato che ha incluso 661 pazienti pretrattati con terapia standard, il vorinostat, un inibitore dell'istone deacetilasi, non ha dimostrato rispetto al placebo alcun impatto sulla sopravvivenza complessiva, né sulla risposta obiettiva, né sulla capacità vitale forzata, né sulla dispnea (33). In seguito a due piccoli studi di fase II monocentrici che ne hanno fornito una iniziale evidenza di attività (34,35), tremelimumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il check-point immunitario CTLA4, è stato confrontato con placebo in uno studio di fase II randomizzato 2:1 che ha incluso 571 pazienti (382 nel braccio sperimentale e 189 nel braccio di controllo). Lo studio non ha evidenziato alcun vantaggio né sull'intervallo libero da progressione, né sulla sopravvivenza (36).

Recenti dati da studi clinici non randomizzati suggeriscono invece un'attività degli inibitori di PD-1 da soli o in associazione ad inibitori di CTLA-4. In particolare, studi preliminari (fase 1b e 2 non randomizzati) con pembrolizumab, nivolumab ed avelumab hanno dimostrato probabilità di controllo globale di malattia (inteso come somma di stazionarietà e risposte) piuttosto promettenti (37-41). Per quanto riguarda le combinazioni, lo studio di fase 2 NIBIT-Meso 1 ha valutato l'associazione di tremelimumab (anticorpo monoclonale anti CTLA-4) e durvalumab (anticorpo monoclonale anti PD-L1) nel trattamento di pazienti affetti da mesotelioma maligno non reseccabile (sia pleurico che peritoneale) già sottoposti a chemioterapia a base di derivati del platino o che avessero rifiutato tale trattamento (42). L'end-point principale era la proporzione di pazienti con risposta obiettiva parziale secondo i criteri immuno-RECIST modificati. Lo studio ha arruolato 40 pazienti, 38 dei quali con mesotelioma pleurico e, nel 80% dei casi con istologia epitelioide. Il 30% dei pazienti non aveva ricevuto alcun trattamento precedente ed il 75% risultava avere un buon EORTC prognostic score (appendice 1). La probabilità di risposta obiettiva (utilizzando i criteri immuno-RECIST modificati) è stata pari al 28% con una durata mediana di risposta di 16.1 mesi. La median immuno-related PFS è risultata pari a 8 mesi, mentre la median OS pari a 16.6 mesi.

Dati preliminari provengono poi dallo studio clinico di fase 2 MAPS-2, studio che ha randomizzato pazienti affetti da mesotelioma pleurico già trattati con una o due linee di chemioterapia a ricevere nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane oppure l'associazione di nivolumab (somministrato con la stessa schedula) ed ipilimumab (al dosaggio di 1 mg/kg ogni 6 settimane) (39). Lo studio, non comparativo, prevedeva come end-point principale il tasso di controllo di malattia a 12 settimane nei primi 54 pazienti per braccio. I dati presentati riguardano i primi 125 pazienti randomizzati, nell'83.2% dei casi ad istologia epitelioide. I risultati preliminari, presentati all'ESMO del 2017, dimostrano un controllo di malattia a 12 settimane pari al 39.7% ed al 51.6% nei pazienti trattati con agente singolo e doppietta, rispettivamente (analisi ITT con valutazione radiologica indipendente in cieco).

Uno studio di fase III randomizzato ((NCT02899299) ha confrontato la chemioterapia standard con cisplatino + pemetrexed vs ipilimumab+nivolumab con OS e PFS come endpoint primari. Lo studio ha arruolato oltre 600 pazienti e i risultati saranno prossimamente riportati.

Uno studio di fase II/III randomizzato (NCT02784171) ha confrontato in pazienti affetti da MPM non pretrattato la chemioterapia standard con cisplatino + pemetrexed vs chemioterapia standard + pembrolizumab vs pembrolizumab monoerapia. La analisi ad interim ha evidenziato inferiorità del braccio di monoterapia con pembrolizumab che è pertanto stato chiuso e lo studio sta proseguendo l'arruolamento nella fase III con endpoint primario PFS.

Va sottolineato che, nonostante i risultati riportati con inibitori dei checkpoint PD1 siano suggestivi di attività paragonabile se non superiore a quella della chemioterapia di II linea, ad oggi nessuno di questi farmaci è approvato per il trattamento del mesotelioma da AIFA.



Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Opinione del Panel</b>	Nell'ambito del trattamento di seconda linea i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a partecipare a studi clinici qualora disponibili.	<b>Positiva forte</b>

### Bibliografia

- Fennell DA, Gaudino G, O'Byrne KJ, et al. Advances in the systemic therapy of malignant pleural mesothelioma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5:136-47.
- Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 17:1685-94.
- Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3912-3917.
- Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21: 1556-1561.
- O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol* 2006;17:270-5.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2636-44.
- Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European organisation for research and treatment of cancer lung cancer group and the national cancer institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23:6881-9.
- Van den Bogaert DP, Pouw EM, van Wijhe G, et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006;1:25-30.
- www.clinicaltrials.gov. Pemetrexed disodium or observation in treating patients with malignant pleural mesothelioma without progressive disease after first-line; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01085630.
- Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD, et al. Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14:543-551.
- Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol* 2006; 24: 1443-1448.
- Castagneto B, Botta M, Aitini E et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 2008; 19: 370-373.
- Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the international expanded access program. *J Thorac Oncol* 2008; 3:756-63.
- Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, et al. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer* 2008; 99:51-6.
- Ceresoli GL, Grosso F, Zucali PA, et al. Prognostic factors in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: results of a multicenter survey. *Br J Cancer* 2014;111:220-6.
- Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 387:1405-1414.
- Westeel V, Eberst G, Anota A, et al. Impact on health-related quality of life of the addition of bevacizumab to cisplatin-pemetrexed in malignant pleural mesothelioma in the MAPS phase III trial. *J Clin Oncol* 36,2018 (suppl; abstr 8505)
- Scagliotti G, Gaafar R, Nowak A, et al. PL02.09 Nintedanib + Pemetrexed/Cisplatin in patients with unresectable MPM: phase III results from the LUME-Meso trial. Presented at World Conference on Lung Cancer, 2018, Toronto.
- Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008;26:1698-704.
- Zucali PA, Perrino M, Lorenzi E, et al. Vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;84:265-270
- Stebbing J, Powles T, McPherson K, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2009;63:94-7.



22. van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, et al. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer*. 1999;85(12):2577–2582
23. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, et al. Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2005;16(6):923–92
24. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer*. 2002;87(5):491–496.
25. van Haarst JM, Baas P, Manegold C, et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer*. 2002;86(3):342–345.
26. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):25–30.
27. Bearz A, Talamini R, Rossoni G, et al. Re-challenge with pemetrexed in advanced mesothelioma: a multi-institutional experience. *BMC Res Notes* 2012; 5:482.
28. Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I, et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer*. 2008;112(7):1555–1561.
29. Zauderer MG1, Kass SL2, Woo K3, Sima CS3, Ginsberg MS4, Krug LM5. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2014 Jun;84(3):271-4.
30. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2011; 72:73-77.
31. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2012; 75:360-367.
32. Stahel RA, Weder W, Felley-Bosco E, et al. Searching for targets for the systemic therapy of mesothelioma. *Ann Oncol* 2015; 26:1649-60.
33. Krug LM, Kindler HL, Calvert H, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:447-56.
34. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1104-1111.
35. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for chemotherapy-resistant malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:301-9.
36. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1261-73
37. Alley EW, Lopez J, Santoro A, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017;18(5):623-30.
38. Hassan R, Thomas A, Nemunaitis JJ, et al. Phase 1b study of avelumab in advanced previously treated mesothelioma: long-term follow-up from JAVELIN solid tumor. *J Clin Oncol* 36,2018 (suppl; abstr 8563).
39. Zalcman G, Maizeres J, Greillier L, et al. LBA58\_PR – Second or 3<sup>rd</sup> line nivolumab (nivo) versus nivo plus ipilimumab (ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: updated results of the IFCT 1501 MAPS2 randomized phase 2 trial. *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_5): v605-v649.
40. Hamad H, Shafi S, De Rosen VL, et al. A real-world experience of nivolumab in advanced malignant mesothelioma (MM). *J Clin Oncol* 36,2018 (suppl; abstr 8569).
41. Desai A, Karrison T, Rose B, et al. Phase II trial of pembrolizumab (P) in patients (pts) with previously-treated mesothelioma (MM). *J Clin Oncol* 36,2018 (suppl; abstr 8565).
42. Calabrò L, Morra A, Giannarelli D, et al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med* 2018;6(6): 451-60.

### 13. Interventi psicosociali, terapia di supporto e palliativa

La diagnosi di MPM è una delle diagnosi oncologiche a più elevato impatto psicologico, sociale e relazionale non solo sul paziente ma anche nei suoi familiari. Si tratta infatti di una neoplasia rara a prognosi infausta, che spesso si presenta con sintomi invalidanti, in cui, a differenza di quanto è avvenuto per altre neoplasie, non si sono registrati progressi terapeutici negli ultimi anni e inoltre sottoposta a una rilevante esposizione mediatica a causa dei risvolti legali. La comunicazione della diagnosi risulta un evento altamente traumatico per le famiglie toccate da questa neoplasia, che porta in campo emozioni dolorose, difficili da elaborare soprattutto nei primi mesi (1). Per questi motivi è raccomandato un approccio multidisciplinare che includa anche una presa in carico psicologica tempestiva di malati e familiari (2). La diagnosi di MPM causa spesso cambiamenti nell'identità personale, nei ruoli e nelle relazioni, e dunque un maggior rischio di isolamento sociale. Una recente revisione di letteratura ha segnalato la presenza nei pazienti affetti da MPM di bisogni psicologici specifici, diversi da quelli rilevati in altre popolazioni oncologiche (3).

Indagini psicologiche condotte in siti ad elevata incidenza di patologia hanno evidenziato, sia nei malati che nei familiari, la presenza di importanti aree di sofferenza, demoralizzazione e la tendenza a negare tali emozioni (4,5). Da un punto di vista clinico questo comporta un alto rischio di congelamento affettivo con importanti ricadute sul piano relazionale. Spesso la qualità delle relazioni interpersonali e intrafamiliari è fortemente compromessa e si assiste a vissuti di rabbia e impotenza che possono esitare in una preventiva rottura dei legami sociali e familiari (5-7). E' pertanto cruciale individuare un componente del nucleo familiare con ruolo di caregiver, che rappresenta un costante supporto per il paziente nelle varie fasi della patologia (8). Un supporto psicologico da parte di personale qualificato andrebbe proposto anche alla popolazione di aree esposte all'amianto al fine di discutere e illustrare il rischio effettivo di sviluppare la malattia, favorire la convivenza con tale rischio, riducendo l'angoscia e l'accesso improprio ai servizi sanitari.

Il ruolo della psicologia clinica in ambito oncologico è di fondamentale importanza sia per il paziente sia per i suoi familiari, poiché può favorire l'elaborazione della sofferenza e della rabbia connesse alla diagnosi di malattia oncologica o al dover prendersi cura in modo continuato di un proprio caro cui è stata posta una diagnosi infausta.

Il medico che ha in carico il paziente dovrà svolgere i propri doveri legali correlati alla denuncia nel caso di accertata o sospetta malattia occupazionale (DPR 1124/1965 e successivi emendamenti) e, con il consenso del paziente, la certificazione di tal evenienza dal punto di vista dell'accesso agli indennizzi eventualmente previsti dalla legge.

Il MPM è caratterizzato, spesso sin dalla diagnosi e anche nelle fasi iniziali di malattia, da un importante carico di sintomi, spesso invalidanti e difficili da controllare, quali dolore toracico, dispnea, tosse, cardiopalmo (9). Nel percorso di malattia del paziente affetto da mesotelioma pleurico il ruolo delle cure palliative simultanee è decisivo e la presenza di un team con esperienza nella gestione dei sintomi dovrebbe affiancare gli specialisti che hanno in carico il paziente in modo da garantirne la migliore qualità di vita possibile (10).

#### Bibliografia

1. Arber A, Spencer L. 'It's all bad news': the first 3 months following a diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Psychooncology*. 2013 Jul;22(7):1528-33. doi: 10.1002/pon.3162.
2. Novello S, Pinto C, Torri V, et al. The Third Italian Consensus Conference for Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Aug;104:9-20. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.05.004.
3. Ball H, Moore S, Leary A. A systematic literature review comparing the psychological care needs of patients with mesothelioma and advanced lung cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2016 Dec;25:62-67. doi: 10.1016/j.ejon.2016.09.007.
4. Granieri, A., Tamburello, S., Tamburello, A., et al. Quality of Life and Personality Traits in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma and Their First-Degree Caregivers. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9: 1193-1202.
5. Guglielmucci, F. "The less I think about it, the better I feel": a thematic analysis of the subjective experience of malignant mesothelioma patients and their caregivers. *Frontiers in Psychology* 2018 DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00205.
6. Granieri, A. The Drive for Self-Assertion and the Reality Principle in a Patient with Mesothelioma: the History of Giulia. *American Journal of Psychoanalysis* 2017. DOI: 10.1057/S11231-017-9099-0.
7. Guglielmucci, F., Franzoi, I.G., Barbasio, C.P., et al. Helping Traumatized People Survive: a Psychoanalytic Intervention in a Contaminated Site. *Frontiers in Psychology*, 2014, 5:1419.

8. Hughes N., Arber A. (2008), The lived experience of patients with pleural mesothelioma, in *Int J Palliat Nurs*, 14(2), pp. 66-71.
9. Mercadante S, Degiovanni D, Casuccio A. Symptom burden in mesothelioma patients admitted to home palliative care. *Curr Med Res Opin.* 2016 Dec;32(12):1985-1988. Epub 2016 Sep 14.
10. Tinkler M, Royston R, Kendall C. Palliative care for patients with mesothelioma. *Br J Hosp Med (Lond).* 2017 Apr 2;78(4):219-225. doi: 10.12968/hmed.2017.78.4.219.

## 14. Follow-up

Non esistono indicazioni circa la gestione ottimale del follow-up nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno.

La sopravvivenza varia dai 7-9 mesi in assenza di trattamento attivo (1) ai 12 mesi nei pazienti sottoposti a chemioterapia (2) per arrivare anche ai 30 mesi in pazienti selezionati dopo trattamento multimodale secondo quanto riportato da casistiche retrospettive (3,4).

In assenza di evidenze che indichino un beneficio dal trattamento precoce della recidiva in assenza di sintomi rispetto al trattamento differito alla comparsa di sintomatologia, non è possibile indicare la frequenza dei controlli clinico-radiologici dopo trattamento primario.

Lo scarso tasso di risposte e il limitato beneficio, in termini di sopravvivenza, con i trattamenti di seconda linea suggeriscono la scarsa utilità di un follow-up intensivo in questo setting se il paziente non è candidabile a studi clinici.

Qualora il paziente risultasse potenzialmente candidabile a studi clinici, un follow-up più intensivo che preveda oltre all'esame clinico anche l'utilizzo di imaging radiologico (es TC torace e addome) può essere indicato.

In assenza di studi clinici da proporre al paziente, è raccomandato effettuare un esame clinico periodico ogni 3-6 mesi nei primi 2 anni e successivamente a cadenza annuale, eventualmente associato all'esecuzione di una radiografia del torace / TC del torace in tutti i pazienti candidabili ad un eventuale trattamento di seconda linea. È importante eseguire ulteriori accertamenti nel caso in cui l'esame clinico suggerisca una possibile recidiva/progressione di malattia, in modo da mettere in atto eventuali trattamenti palliativi sia di tipo interventistico (toracentesi, pleurodesi, paracentesi) che medico (chemioterapia di II linea). In tal senso è consigliato istruire i pazienti e/o i loro caregiver circa la necessità di rivolgersi al proprio medico al momento dell'insorgere di potenziali sintomi correlabili con la malattia di base.

In pazienti per i quali non vi è indicazione a un trattamento chemioterapico sistemico, è indicato effettuare un follow-up clinico basato sul controllo dei sintomi; non vi è indicazione all'esecuzione di esami radiologici routinari. In questi pazienti sarebbe altresì indicata una valutazione multidisciplinare precoce con il medico palliativista e lo specialista in psico-oncologia.

Nel follow-up del mesotelioma pleurico maligno NON hanno indicazione: la PET/TC con 18FDG; l'esecuzione di marcatori tumorali; l'ecografia dell'addome; l'imaging del sistema nervoso centrale.

Nei pazienti in follow-up è importante un adeguato counselling volto a scoraggiare, quando presente, l'abitudine tabagica nonché a promuovere corretti stili di vita.

### Bibliografia

1. Merritt N, Blewett CJ, Miller JD, et al. Survival after conservative(palliative) management of pleural malignant mesothelioma. *J Surg Oncol* 2001;78:171-4
2. Vozelgang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2636-44
3. Sugarbaker DJ. Macroscopic complete resection: the goal of primary surgery in multimodality therapy for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006;1:175-6
4. Bolukbas S, Manegold C, Eberlein M, et al. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: radical pleurectomy, chemotherapy with cisplatin/pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer* 2011;71:75-81.

## 15. Cure palliative

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

### QUESITO CLINICO

**Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?**

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	<p><b>Positiva forte</b> (ove disponibile un team di cure palliative)</p> <p><b>Positiva debole</b> (ove non disponibile un team di cure palliative)</p>

*Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE*

Per il rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice 1.

## 16. Appendice

### Score prognostico EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)

Lo score prognostico EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) è in grado di stratificare pazienti affetti da mesotelioma pleurico in un gruppo a buona prognosi ed uno a cattiva prognosi (1).

Lo score deriva dall'analisi retrospettiva della curve di sopravvivenza dei 181 pazienti arruolati in 5 studi di fase 2 pubblicati negli anni '90. Alla regressione multipla di Cox, la prognosi peggiore si associava ad un peggior performance status (PS) (+ 0.60, se PS 1 o 2), alti livelli di globuli bianchi (WBC) (+ 0.55 se WBC >8.3 x 10<sup>9</sup>/L), sesso maschile (+0.6), diagnosi di mesotelioma pleurico probabile o possibile (+0.52) ed istotipo sarcomatoide (+0.67). Sommando i punteggi per ciascun parametro, i pazienti venivano divisi in due gruppi: buona prognosi (score ≤ 1.27; da 0 a 2 fattori prognostici negativi) e cattiva prognosi (score > 1.27, più di 2 fattori prognostici negativi).

Lo score è stato validato retrospettivamente in 145 pazienti trattati in studi di fase 2 con regimi attualmente non standard (vinorelbina, vinorelbina/oxaliplatino, irinotecan/cisplatino/mitomicina C) (2). L'analisi multivariata in questo lavoro ha confermato come fattori prognostici negativi indipendenti la conta dei globuli bianchi, l'ECOG PS e l'istologia sarcomatoide. Lo score era in grado di predire la sopravvivenza globale nelle 3 diverse coorti di pazienti e nella pooled analysis, mentre l'intervallo libero da progressione correlava con lo score prognostico solo nei pazienti trattati con i regimi di combinazione.

Il limite maggiore di questo score è dovuto al fatto che esso deriva dall'analisi di casistiche di pazienti trattati con regimi obsoleti e che non hanno dimostrato di poter incrementare la sopravvivenza globale. Inoltre esso non tiene conto dell'evoluzione delle terapie di supporto avvenuta negli ultimi decenni.

### Bibliografia

1. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeek J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol.*1998;16(1):145-52
2. Fennell DA, Parmar A, Shamash J, et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol* 2005;23(1):184-9



## **Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile**





**Author(s):** IDS, MC

**Date:** SEPTEMBER 2018

**Question Q1:** neoadjuvant chemotherapy compared to adjuvant chemotherapy in patients with stage I-II resectable epithelial pleural mesotelioma

**Setting:** inpatients

**Bibliography:** Marulli G. et al. Expert review of respiratory medicine, 2017; 11, 8: 649-660

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	neoadjuvant chemotherapy	adjuvant chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival - neoadjuvant chemotherapy												
19	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	none	A total of 793 patients underwent neoadjuvant chemotherapy. A summary of 1-, 2-, and 5--years survival rates was presented. OS ranged from 18 to 33.5 months. Four prospective studies reported a median survival of 16.8-25.5 months				⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Overall survival - adjuvant chemotherapy												
15	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	not serious	none	The OS ranged from 11 months (in a subgroup of patients who underwent surgery associated to HIOC) to 54.6 months				⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Progression free survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-				-	CRITICAL
Compliance - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-				-	CRITICAL
Toxic deaths - neoadjuvant chemotherapy												
11	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	none	0/502 (0.0%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Toxic deaths - adjuvant chemotherapy												
4	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	not serious	none	The percentage of toxic deaths among studies ranged from 0% (Lucchi at al. 2007) to 8.2 (post-surgery and early PD in Friedberg et al. 2017)				⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Haematologic severe toxicities due to the neoadjuvant chemotherapy												

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	neoadjuvant chemotherapy	adjuvant chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
9	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	none	The percentage of haematologic severe toxicity (G <sub>≥3</sub> ) among studies ranged from 1.6 (De Perrot et al. 2009) to 53% (Van Schil et al. 2010). In Weder et al. 2004, authors reported 18% leukopenia, 32% neutropenia, 4% trombocitopenia and 13% anemia. In Weder et al 2007, authors reported 15% leukopenia and 6% trombocitopenia				⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Non-haematologic severe toxicities due to neoadjuvant chemotherapy												
8	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	none	The percentage of non-haematologic severe toxicities (G <sub>≥3</sub> ) among studies ranged from 5% (De Perrot et al. 2009) to 38.1% (Rea et al 2007). Only in Weder et al. 2007, authors reported more information: 6% CINV, 1% gastrointestinal toxicities, 2% myalgia, 1% dyspnea				⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Severe toxicity due to the adjuvant chemotherapy - Tilleman et al. 2009												
1	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	not serious	none	-	81/92 (88.0%)	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Non-haematologic toxicities due to adjuvant chemotherapy - Lucchi et al. 2007												
1	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	not serious	none	-	12/49 (24.5%)	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Number of patients that never started adjuvant chemotherapy												
2	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	not serious	none	One patient in Miles et al. 2008 and four patients in Lang-Lazdunski for worsening of clinical conditions and two patients in Lang-Lazdunski for patients refusal (7.5%)				⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval

#### Explanations

a. Studies quality included in the review of Marulli et al. was assessed according to the NICE checklist and studies were considered at high risk of bias: the majority were retrospective single-centre

b. A predominance of epithelial histology and advanced stages (III-IV) was evident. Chemotherapy regimens were different among studies (cisplatin plus pemetrexed, or Gem, or Vin) as the type of surgery (EPP or P/D). We decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness.

c. A total of 751 patients underwent adjuvant CT with different schemes (the most common were cisplatin and pemetrexed), 388 patients underwent hyperthermic intraoperative chemotherapy and 680 received also adjuvant radiotherapy. For surgical treatment, 831 patients underwent EPP, 585 P/D and 11 only explorative thoracotomy. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness



**QUESTION**

<b>Should Q1 Neoadjuvant chemotherapy vs. adjuvant chemotherapy be used for patients with stage I-II resectable epithelial pleural mesothelioma?</b>	
<b>Population:</b>	patients with stage I-II resectable epithelial pleural mesothelioma
<b>Intervention:</b>	Q1 Neoadjuvant chemotherapy
<b>Comparison:</b>	adjuvant chemotherapy
<b>Main outcomes:</b>	Overall survival - neoadjuvant chemotherapy; Overall survival - adjuvant chemotherapy; Progression free survival; Compliance; Toxic deaths - neoadjuvant chemotherapy; Toxic deaths - adjuvant chemotherapy; Haematologic severe toxicities due to the neoadjuvant chemotherapy (grade $\geq 3$ ); Non haematologic severe toxicities due to neoadjuvant chemotherapy (grade $\geq 3$ ); Severe toxicity due to the adjuvant chemotherapy - Tilleman et al. 2009 (all grade toxicities including surgical complications); Non-haematologic toxicities due to adjuvant chemotherapy - Lucchi et al. 2007 (grade 3/4 - number of events out of number of administered chemotherapy cycles); Number of patients that never started adjuvant chemotherapy;
<b>Setting:</b>	inpatients
<b>Perspective:</b>	
<b>Background:</b>	
<b>Conflict of interests:</b>	

**ASSESSMENT**



Problem Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		<p>Stages I and II malignant pleural mesothelioma account for approximately 10-25% of all diagnoses (Taioli E. PLoS One 2015; Wang S, World J Surg 2018). The clinical management of this subgroup of patients is critical and widely varies across the centres. Retrospective data suggest that, even when a multidisciplinary approach is provided, the timing of each strategy mainly depends on the first specialist who took care of the patient or on the single centre attitudes. Though retrospective data suggest superior efficacy for multimodality strategies, to date there is no formal prospective demonstration of a survival advantage of any kind of surgery for malignant pleural mesothelioma. Surgery is considered on a case by case in multi-disciplinary tumor boards, so that a defined dimension of the problem is difficult to assess. As platinum plus pemetrexed chemotherapy is the only available treatment that demonstrated to prolong overall survival in advanced disease, it is often used before or after surgery. We completely lack of comparisons between these two kind of strategies. When patients are discussed in multi-disciplinary tumor boards, chemotherapy placement (before or after surgery) is often a major issue.</p>
Desirable Effects		



How substantial are the desirable anticipated effects?							
Judgement	Research evidence					Additional considerations	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>● Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<b>Outcomes</b>	<b>Anticipated absolute effects* (95% CI)</b>		<b>Relative effect (95% CI)</b>	<b>Nº of participants (studies)</b>	<b>Certainty of the evidence (GRADE)</b>	<p>Given the large range of OS reported in literature, the anticipated effect could not be assessed properly. Furthermore indirectness is a critical issue in this field as studies have been conducted in different stages, with different chemotherapy regimens. In the modern era, systemic treatment with platinum and pemetrexed lead to OS range of approximately 18 months in advanced stages. This is critical when considering such data.</p>
		<b>Risk with adjuvant chemotherapy</b>	<b>Risk with Q1 Neoadjuvant chemotherapy</b>				
	Overall survival - neoadjuvant chemotherapy	A total of 793 patients underwent neoadjuvant chemotherapy. A summary of 1-, 2-, and 5--years survival rates was presented. OS ranged from 18 to 33.5 months. Four prospective studies reported a median survival of 16.8-25.5 months		-	(19 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>	
	Overall survival - adjuvant chemotherapy	The OS ranged from 11 months (in a subgroup of patients who underwent surgery associated to HIOC) to 54.6 months		-	(15 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c</sup>	
	Progression free survival - not reported			-	-	-	
	Compliance - not reported			-	-	-	
	Toxic deaths - neoadjuvant chemotherapy	Study population		not estimable	502 (11 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)					
Toxic deaths - adjuvant chemotherapy	The percentage of toxic deaths ranged from 0% (Lucchi at al. 2007) to 8.2 (post-surgery and early PD in Friedberg et al. 2017)		-	(4 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c</sup>		
Haematologic severe toxicities due to the	The percentage of haematologic severe toxicity among studies ranged from 1.6 (De Perrot et al. 2009) to 53% (Van Schil et al.		-	(9 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>		

neoadjuvant chemotherapy (grade >=3)	2010). In Weder et al. 2004, authors reported 18% leukopenia, 32% neutropenia, 4% trombocitopenia and 13% anemia. In Weder et al 2007, authors reported 15% leukopenia and 6% Trombocitopenia					
Non haematologic severe toxicities due to neoadjuvant chemotherapy (grade >=3)	The percentage of non-haematologic toxicities among studies ranged from 5% (De Perrot et al. 2009) to 38.1% (Rea et al 2007). Only in Weder et al. 2007, authors reported more information: 6% CINV, 1% gastrointestinal toxicities, 2% myalgia, 1% dyspnea		-	(8 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>	
Severe toxicity due to the adjuvant chemotherapy - Tilleman et al. 2009 (all grade toxicities including surgical complications)	Study population		not estimable	92 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c</sup>	
Non-haematologic toxicities due to adjuvant chemotherapy - Lucchi et al. 2007 (grade 3/4 - number of events out of number of administered chemotherapy cycles)	Study population		not estimable	259 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c</sup>	
Number of patients that never started	One patient in Miles et al. 2008 and four patients in Lang-Lazdunski for worsening of clinical conditions and		-	(2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c</sup>	





	<table border="1"> <tr> <td>adjuvant chemotherapy</td> <td>two patients in Lang-Lazdunski for patients refusal</td> </tr> </table>	adjuvant chemotherapy	two patients in Lang-Lazdunski for patients refusal					<p>Studies quality included in the review of Marulli et al. was assessed according to the NICE checklist and studies were considered at high risk of bias: the majority were retrospective single-centre A predominance of epithelial histology and advanced stages (III-IV) was evident. Chemotherapy regimens were different among studies (cisplatin plus pem or Gem, or Vin) as the type of surgery (EPP or P/D). We decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness. A total of 751 patients underwent adjuvant CT with different schemes (the most common were cisplatin and pemetrexed), 388 patients underwent hyperthermic intraoperative chemotherapy and 680 received also adjuvant radiotherapy. For surgical treatment, 831 patients underwent EPP, 585 P/D and 11 only explorative thoracotomy. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness</p>	
adjuvant chemotherapy	two patients in Lang-Lazdunski for patients refusal								
<p><b>Undesirable Effects</b> How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>									
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>					<p>Additional considerations</p>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>● Don't know</li> </ul>	<p><b>Outcomes</b></p>	<p><b>Anticipated absolute effects* (95% CI)</b></p> <table border="1"> <tr> <td><b>Risk with adjuvant chemotherapy</b></td> <td><b>Risk with Q1 Neoadjuvant chemotherapy</b></td> </tr> </table>	<b>Risk with adjuvant chemotherapy</b>	<b>Risk with Q1 Neoadjuvant chemotherapy</b>	<p><b>Relative effect (95% CI)</b></p>	<p><b>№ of participants (studies)</b></p>	<p><b>Certainty of the evidence (GRADE)</b></p>	<p><b>Comments</b></p>	<p>A formal assessment of toxicity issues is not feasible. Most studies in the adjuvant setting didn't report toxicities of the adjuvant treatment and only 1 discuss non-hematological systemic chemotherapy safety profile (Lucchi et al), while the other (Friedberg et al) investigated intraoperative chemotherapy putting adverse events of such treatment together with those of surgery. Even in the neoadjuvant setting toxicity reports lack (10/19). No toxic deaths were reported with neoadjuvant chemotherapy while some were reported in the studies investigating adjuvant chemotherapy (with the limitation that these events were accounted together with surgical complications, so that a clear assignment to chemotherapy can not be assessed).</p>
<b>Risk with adjuvant chemotherapy</b>	<b>Risk with Q1 Neoadjuvant chemotherapy</b>								
	<p>Overall survival - neoadjuvant chemotherapy</p>	<p>A total of 793 patients underwent neoadjuvant chemotherapy. A summary of 1-, 2-, and 5--years survival rates was presented. OS ranged from 18 to 33.5 months. Four prospective studies reported a median survival of 16.8-25.5 months</p>	<p>-</p>	<p>(19 observational studies)</p>	<p>⊕○○○ VERY LOW<sup>a,b</sup></p>				
	<p>Overall survival - adjuvant chemotherapy</p>	<p>The OS ranged from 11 months (in a subgroup of patients who underwent surgery associated to HIOC) to 54.6 months</p>	<p>-</p>	<p>(15 observational studies)</p>	<p>⊕○○○ VERY LOW<sup>a,c</sup></p>				
	<p>Progression free survival - not reported</p>		<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>				
	<p>Compliance - not reported</p>		<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>				

Toxic deaths - neoadjuvant chemotherapy	Study population		not estimable	502 (11 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
Toxic deaths - adjuvant chemotherapy	The percentage of toxic deaths ranged from 0% (Lucchi et al. 2007) to 8.2 (post-surgery and early PD in Friedberg et al. 2017)		-	(4 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c</sup>	
Haematologic severe toxicities due to the neoadjuvant chemotherapy (grade >=3)	The percentage of haematologic severe toxicity among studies ranged from 1.6 (De Perrot et al. 2009) to 53% (Van Schil et al. 2010). In Weder et al. 2004, authors reported 18% leukopenia, 32% neutropenia, 4% trombocitopenia and 13% anemia. In Weder et al 2007, authors reported 15% leukopenia and 6% Trombocitopenia		-	(9 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>	
Non haematologic severe toxicities due to neoadjuvant chemotherapy (grade >=3)	The percentage of non-haematologic toxicities among studies ranged from 5% (De Perrot et al. 2009) to 38.1% (Rea et al 2007). Only in Weder et al. 2007, authors reported more information: 6% CINV, 1% gastrointestinal toxicities, 2% myalgia, 1% dyspnea		-	(8 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>	
Severe toxicity due to the adjuvant chemotherapy - Tilleman et al. 2009 (all grade toxicities including surgical complications)	Study population		not estimable	92 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c</sup>	
	880 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
Non-haematologic toxicities due to adjuvant	Study population		not estimable	259 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c</sup>	
	236 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				



	chemotherapy - Lucchi et al. 2007 (grade 3/4 - number of events out of number of administered chemotherapy cycles)							
	Number of patients that never started adjuvant chemotherapy	One patient in Miles et al. 2008 and four patients in Lang-Lazdunski for worsening of clinical conditions and two patients in Lang-Lazdunski for patients refusal	-	(2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c</sup>			
<p>Studies quality included in the review of Marulli et al. was assessed according to the NICE checklist and studies were considered at high risk of bias: the majority were retrospective single-centre                  A predominance of epithelial histology and advanced stages (III-IV) was evident. Chemotherapy regimens were different among studies (cisplatin plus pem or Gem, or Vin) as the type of surgery (EPP or P/D). We decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness.                  A total of 751 patients underwent adjuvant CT with different schemes (the most common were cisplatin and pemetrexed), 388 patients underwent hypertermic intraoperative chemotherapy and 680 received also adjuvant radiotherapy. For surgical treatment, 831 patients underwent EPP, 585 P/D and 11 only explorative thoracotomy. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness.</p>								
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?								
Judgement	Research evidence						Additional considerations	



<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>See table above</p>	<p>Certainty of evidence was considered VERY LOW for the following limitations:                  Studies quality included in the review of Marulli et al. was assessed according to the NICE checklist and studies were considered at high risk of bias: the majority were retrospective single-centre                  A predominance of epithelial histology and advanced stages (III-IV) was evident.                  Chemotherapy regimens were different among studies (cisplatin plus pem or Gem, or Vin) as the type of surgery (EPP or P/D). We decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness.                  A total of 751 patients underwent adjuvant CT with different schemes (the most common were cisplatin and pemetrexed), 388 patients underwent hyperthermic intraoperative chemotherapy and 680 received also adjuvant radiotherapy. For surgical treatment, 831 patients underwent EPP, 585 P/D and 11 only explorative thoracotomy. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness</p>
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>no evidence found</p>	<p>Patients may have preferred quality of life first among the important outcomes. The panel chose not to insert patient reported outcomes in this field, acknowledging <i>a priori</i> the lack of this data in the available literature. However, in the next future the panel vote to formally assess such issue.</p>
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>



<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>● Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		<p>Neoadjuvant chemotherapy seems to be less toxic than adjuvant considering both haematologic and non-haematologic severe toxicities as well as toxic deaths (even if certainty is very low). Additionally, the 7.5% rate of patients who did not receive chemotherapy in the adjuvant setting might be underestimated. Early results of the MARS2 trial (Schoenherr G, WCLC 2017, Yokohama, JP) showed only data after the induction phase (before surgery) with a drop-out rate of 27.3%. However, uncertainty is still high so that the panel could not favor the intervention or the comparison.</p>
<p><b>Equity</b> What would be the impact on health equity?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>● Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>no evidence found</p>	<p>Both treatments (neoadjuvant as well as adjuvant chemotherapy) are widely available in Italy.</p>
<p><b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>



<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	no evidence found	We think that neoadjuvant chemotherapy can be acceptable, given the fact that such patients should be treated and discussed in referral centres with dedicated multidisciplinary tumor boards. Even if some patients may experience early progression during neoadjuvant chemotherapy (13% as for the early data of the MAPS 2 study), the panel judge such strategy acceptable in order to properly select patients for surgical resection (given its morbidity as well as mortality).
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	no evidence found	The implementation of such approach is feasible but requires well coordinated and dedicated multi-disciplinary boards in selected high-volume institutions.

**SUMMARY OF JUDGEMENTS**

Judgement							
<b>Problem</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>Desirable Effects</b>	Trivial	Small	Moderate	Large		<b>Varies</b>	Don't know





	Judgement						
<b>Undesirable Effects</b>	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	<b>Don't know</b>
<b>Certainty of evidence</b>	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
<b>Values</b>	Important uncertainty or variability	<b>Possibly important uncertainty or variability</b>	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
<b>Balance of effects</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	<b>Does not favor either the intervention or the comparison</b>	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
<b>Equity</b>	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
<b>Acceptability</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
<b>Feasibility</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

**TYPE OF RECOMMENDATION**

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	<b>Conditional recommendation for the intervention</b> ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---

**CONCLUSIONS**

Recommendation

In patients with stage I and II resectable epithelioid malignant pleural mesothelioma neoadjuvant chemotherapy could be the preferred strategy as compared to adjuvant chemotherapy.

**QUESTION**

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the "solo practice model" be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?	
Population:	Patients with advanced/metastatic cancer
Intervention:	Early palliative care integrated with oncology treatment.

Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.

Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell'ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i pazienti in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020.

In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accREDITAMENTO ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.

Comparison: solo practice model

Main outcomes: Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;

Setting: outpatients/inpatients

Perspective:

Background:

Conflict of interests:

## ASSESSMENT

Problem  
Is the problem a priority?

Judgement

Research evidence

Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI.</p>																																																											
<p>Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?</p>																																																												
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>						<p>Additional considerations</p>																																																					
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>● Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #4F81BD; color: white;"> <th rowspan="2" style="width: 20%;">Outcomes</th> <th colspan="2" style="width: 30%;">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">№ of participants (studies)</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">Comments</th> </tr> <tr style="background-color: #4F81BD; color: white;"> <th style="width: 15%;">Risk with solo model</th> <th style="width: 15%;">Risk with Early palliative care integrated with the oncology</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Quality of life</td> <td>The mean quality of life was <b>0</b> SD</td> <td><b>SMD 0.22 SD higher</b> (0.1 higher to 0.33 higher)<sup>a</sup></td> <td>-<sup>a</sup></td> <td>1190 (6 RCTs)<sup>b</sup></td> <td>⊕○○○ VERY LOW<sup>c,d,e,f,g</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Symptom intensity<sup>h</sup></td> <td>The mean symptom intensity was <b>0</b> SD</td> <td><b>SMD 0.23 SD higher</b> (0.06 higher to 0.4 higher)<sup>a</sup></td> <td>-<sup>a</sup></td> <td>562 (4 RCTs)<sup>i</sup></td> <td>⊕○○○ VERY LOW<sup>c,g,h</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall Survival (OS)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>HR 1.01</b> (0.77 to 1.31)</td> <td rowspan="2">271 (2 RCTs)<sup>j</sup></td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW<sup>d,g,k,l</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>35 per 100</td> <td><b>35 per 100</b> (28 to 43)</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy in the last week - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Appropriate location of death - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Quality of life - caregiver - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988). Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017</p>						Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology	Quality of life	The mean quality of life was <b>0</b> SD	<b>SMD 0.22 SD higher</b> (0.1 higher to 0.33 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	1190 (6 RCTs) <sup>b</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,e,f,g</sup>		Symptom intensity <sup>h</sup>	The mean symptom intensity was <b>0</b> SD	<b>SMD 0.23 SD higher</b> (0.06 higher to 0.4 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	562 (4 RCTs) <sup>i</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,g,h</sup>		Overall Survival (OS)	Study population		<b>HR 1.01</b> (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) <sup>j</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>d,g,k,l</sup>		35 per 100	<b>35 per 100</b> (28 to 43)	Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-		Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-		Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																																						
	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology																																																										
Quality of life	The mean quality of life was <b>0</b> SD	<b>SMD 0.22 SD higher</b> (0.1 higher to 0.33 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	1190 (6 RCTs) <sup>b</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,e,f,g</sup>																																																							
Symptom intensity <sup>h</sup>	The mean symptom intensity was <b>0</b> SD	<b>SMD 0.23 SD higher</b> (0.06 higher to 0.4 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	562 (4 RCTs) <sup>i</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,g,h</sup>																																																							
Overall Survival (OS)	Study population		<b>HR 1.01</b> (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) <sup>j</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>d,g,k,l</sup>																																																							
	35 per 100	<b>35 per 100</b> (28 to 43)																																																										
Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-																																																							
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-																																																							
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-																																																							

	<p>In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>I<sup>2</sup>=67%</p> <p>Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014</p> <p>Tattersall 2014 and Temel 2010</p> <p>I<sup>2</sup>=92%</p> <p>According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm.</p>	
<p>Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>● Don't know</li> </ul>	<p>EVENTUALI EFFETTI INDESIDERATI DELL'APPLICAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO NON SONO STATI AL MOMENTO INVESTIGATI NEGLI STUDI PRESENTI IN LETTERATURA E PERTANTO NON POSSONO ESSERE VALUTATI MA ANDRANNO MONITORATI</p> <p>BASANDOSI SULL'ESPERIENZA PERSONALE IL GRUPPO RITIENE CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI COSTITUISCE UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITA DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE OVE GIA' APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.</p>	
<p>Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>



<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Very low</b></li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons:</p> <p>In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded. While in all other studies participants were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>I2=67% for the quality of life outcome Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp. For this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>I2=92% for the overall survival outcome</p> <p>According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm.</p>	
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>● <b>No important uncertainty or variability</b></li> </ul>	<p>MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:</p>	
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● <b>Probably favors the intervention</b></li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.</p> <p>LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI;</li> <li>2. TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE ),</li> <li>3. DISEGNO STATISTICO,</li> <li>4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED INTENSITA' DEI SINTOMI</li> <li>5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI</li> <li>6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI (BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL").</li> </ol>	
<p>Resources required How large are the resource requirements (costs)?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>○ Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>● <b>Moderate savings a lungo termine</b></li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI.</p> <p>SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI- ASSISTENZIALI, E L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI.</p> <p>NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L'ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L'ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA.</p> <p>NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE</p>	
<p>Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>



<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>● <b>No included studies</b></li> </ul>	<p>AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO. SULLA BASE DELL'ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA. ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTARE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.</p>	
<p><b>Cost effectiveness</b> Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● <b>Probably favors the intervention</b></li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso).  I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.</p>	
<p><b>Equity</b> What would be the impact on health equity?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>● <b>Increased</b></li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>NON SONO DISPONIBILI EVIDENZA SCIENTIFICHE AL RIGUARDO. L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI ELE TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI. ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD. L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.</p>	
<p><b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● <b>Probably yes</b></li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESRTO TIPO DI SERVIZIO. L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI. LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE.  E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITA' DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.</p>	
<p><b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>L'ATTUAZIONE' DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE . NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI INTEGRATI. E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITA' DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QoL.</p>	
---	--	--

**SUMMARY OF JUDGEMENTS**

Judgement							
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know



	Judgement						
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

**TYPE OF RECOMMENDATION**

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	--	---

OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.  
OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE

**CONCLUSIONS**

**Recommendation**

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE).

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE)

**Justification**

STUDI RANDOMIZZATI HANNO DIMOSTRATO IL VANTAGGIO SUI PARAMETRI DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI IN FASE METASTATICA, DI UN APPROCCIO DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE), SPECIE NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA (NSCLC) E IN PAZIENTI CON TUMORE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.

SULLA BASE DI QUESTI STUDI, LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (IN PARTICOLARE ASCO, ESMO, NCCN, E DOCUMENTO AIOM-SICP), RACCOMANDANO UNA VALUTAZIONE PRECOCE DEL PAZIENTE IN FASE METASTATICA, IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, DA PARTE DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, SEBBENE AL MOMENTO LA LETTERATURA NON NE CONFERMI IL VANTAGGIO PER TUTTI I TIPI DI TUMORE.

**Subgroup considerations**

E' NECESSARIO PROMUOVERE LA DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ED I CONSEGUENTI PERCORSI E AMBULATORI CONDIVISI, AL FINE DI GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE METASTATICA, SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE LA MIGLIORE QUALITÀ DELLA VITA.

**Implementation considerations**

RIMANE DA DEFINIRE QUANDO AVVIARE IL PAZIENTE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI . SECONDO IL DOCUMENTO AIOM-SICP, L'AVVIO DEL PAZIENTE DEVE CONSIDERARE SOPRATTUTTO L'ATTESA DI VITA (IN PARTICOLA È IMPORTANTE CHIEDERSI: " SARESTI SORPRESO SE IL PAZIENTE MORISSE ENTRO 12 MESI?", SE LA DOMANDA È NO, QUESTO È DA SOLO UN MOTIVO VALIDO PER CONSIDERARE IL PAZIENTE CANDIDABILE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE) IL P.S., LA PRESENZA E INTENSITÀ DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETÀ E PRESENZA O MENO DI CARGIVER (Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care, on early palliative care. Corsi D et al. Tumori 2018, August 29 DOI:101177/0300891618792478 ).

COMPITO DELLE CURE PALLIATIVE PROCI È INFATTI : 1) CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, DI PROBLEMI NUTRIZIONALI ; 2) DISCUTERE DELLE PROSPETTIVE DI CURA E DEL REALISTICO BENEFICIO ATTESO; 3) AFFRONTARE IL TEMA DELLA PROGNOSE; 4) COSTRUIRE UNA RELAZIONE CON IL PAZIENTE ED I FAMILIARI PER LA PRESA IN CARICO NEL FINE VITA ; 5) VALUTARE I DESIDERI DI FINE VITA; 6) COORDINARE ALTRI EVENTUALI FIGURE CHE INTERVENGONO NEL PERCORSO DI CURA; 7) INDIRIZZARE IL PAZIENTE, OVE NECESSARIO, AD ALTRI SERVIZI (ES. NUCLEO DI CURE PALLIATIVE TERRITORIALI).

**Monitoring and evaluation**

AIOM SI IMPEGNA A MONITORARE L'IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ATTRAVERSO LA VERIFICA DELL'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI DI ONCOLOGIA AL PROGRAMMA ESMO, ED IL RIACCREDITAMENTO DEI CENTRI GIÀ ACCREDITATI.

L'EFFICACIA DEL MODELLO INTEGRATO, UNA VOLTA DIFFUSO A LIVELLO NAZIONALE, POTRÀ ESSERE VALUTATA ATTRAVERSO SURVEY AD HOC, E QUESTIONARI DA DISTRIBUIRE AI PAZIENTI PER VALUTARNE ANCHE L'INDICE DI GRADIMENTO E DI SODDISFAZIONE RISPETTO AI BISOGNI.

**Research priorities**

E' AUSPICABILE PROMUOVERE ULTERIORI STUDI PROSPETTICI CHE IMPLEMENTINO LE EVIDENZE SCIENTIFICHE AL MOMENTO ANCORA MOLTO SCARSE IN QUESTO SETTORE.