



Linee guida MESOTELIOMA PLEURICO

Edizione 2025

Aggiornata a gennaio 2025

In ricordo di Giulio Rossi e Manlio Mencoboni

In collaborazione con



Società Italiana di Chirurgia Toracica



**Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica**



**Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana
della International Academy of Pathology**





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 26 gennaio 2022

Aggiornamento 1 aprile 2025

Coordinatore	Giorgio V. Scagliotti	Specialista in Tisiologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio, in Medicina Interna ed in Oncologia Medica Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AOU S. Luigi Gonzaga, Orbassano
Segretario	Paolo Bironzo	Specialista in Oncologia Medica Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AOU S. Luigi Gonzaga, Orbassano
Membri del panel di esperti	Corrado Magnani	Specialista in Medicina del Lavoro ed in Igiene e Medicina Preventiva Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara
	Giulio Rossi	Specialista in Anatomia Patologica Anatomia Patologica, Fondazione Poliambulanza, Brescia
	Giancarlo Cortese	Specialista in Radiodiagnostica SC Radiologia 1, Ospedale Maria Vittoria e Amedeo di Savoia, ASL "Città di Torino", Torino
	Rocco Trisolini	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio UOC Pneumologia Interventistica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
	Federico Rea	Specialista in Chirurgia Toracica Divisione di Chirurgia Toracica, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Policlinico Universitario, Padova
	Marco Trovò	Specialista in Radioterapia Oncologica Radioterapia Oncologica, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine
	Federica Grosso	Specialista in Oncologia Medica SSD Mesotelioma, Azienda Ospedaliera Universitaria SS. Antonio e Biagio, Alessandria
	Michele Montrone	Specialista in Oncologia Medica IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari
	Ciro Battiloro	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio UO Pneumologia-Oncologica, AORN dei Colli – Monaldi, Napoli
	Lina Zuccatosta	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio UOC Pneumologia Interventistica, AORN "A. Cardarelli", Napoli
Revisori esterni	Giovanni Luca Ceresoli	AIOM Specialista in Oncologia Medica Oncologia Medica, Unità di Oncologia Toracica e Urologica, Humanitas Gavezzen, Bergamo
	Enrica Migliore	CPO Piemonte Epidemiologa, Responsabile del Registro Mesoteliomi Maligni del Piemonte SC Epidemiologia dei Tumori CRPT U, CPO Piemonte ed Università degli Studi di Torino, Torino

	Enrico Ruffini	SICT	Specialista in Chirurgia Toracica SC Chirurgia Toracica U, Città della Salute e della Scienza, sede Ospedale S. Giovanni Battista, Torino
	Marco Lucchi	SICT	Specialista in Chirurgia Toracica Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa
	Sandro Tonoli	AIRO	Specialista in Radiologia, indirizzo Radioterapia Oncologica Direttore UOC Radioterapia e Medicina Nucleare, ASST di Cremona
	Beatrice Feragalli	SIRM	Specialista in Radiodiagnostica e Scienze delle immagini Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotechnologiche, Università di Chieti e Pescara
	Paolo Graziano	SIAPEC- IAP	Specialista in Anatomia Patologica Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomo Patologiche, Sapienza Università di Roma
	Gianfranco Tassi	AIPO	Specialista in Pneumologia Pneumologia, AO Spedali Civili di Brescia
Gruppo metodologico	Michela Cinquini		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Ivan Moschetti		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Antonino Carmelo Tralongo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Valutazione e sintesi delle prove
	Veronica Andrea Fittipaldo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Ricerca bibliografica

Indice

Come leggere le raccomandazioni	5
Scopo e obiettivi della Linea guida	7
Algoritmi	9
1. Epidemiologia e sanità pubblica	12
2. Anatomia patologica	20
3. Imaging radiologico	29
4. Stadiazione TNM del mesotelioma pleurico	33
5. Diagnostica invasiva	37
6. Gestione del versamento pleurico maligno	46
7. Chirurgia del mesotelioma	52
8. Trattamenti integrati nel mesotelioma	59
9. Radioterapia nel mesotelioma	62
10. Trattamenti sistemici nel mesotelioma	71
10.1. Trattamenti sistemici: prospettive future	86
11. Interventi psicosociali, terapia di supporto e palliativa	92
12. Follow-up	94
Allegato 1	96
<i>Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile de evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)</i>	<i>97</i>
<i>Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi</i>	<i>134</i>
<i>Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM</i>	<i>164</i>
<i>Appendice 4: Commenti dei revisori esterni</i>	<i>193</i>
<i>Appendice 5: Conflitti di interesse</i>	<i>195</i>

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.

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (vedi capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
ALTA	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)	Forte a favore



(1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i>
<i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Qualità delle prove
La qualità delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Qualità globale delle prove:

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe 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)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può 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)
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe 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)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve 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)

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale metodologico LG AIOM 2021, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'autorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Forte a favore
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it/

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

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

Scopo e obiettivi della Linea guida

Le finalità delle Linee guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”.
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”.
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee guida, in attesa di produrre anche Linee guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la qualità delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

La presente Linea guida non ha ancora un rappresentante dei pazienti. Per i quesiti affrontati con l’intero processo GRADE viene cercata ad hoc la letteratura riguardante i valori e preferenze dei pazienti. In caso di assenza di tali informazioni il panel esprime la propria opinione.

Le Linee guida AIOM Mesotelioma pleurico hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la diagnosi e stadiazione del mesotelioma pleurico (capitoli 2-5); il trattamento chirurgico (capitolo 7), radioterapico (capitolo 9), sistemico (capitolo 10) nonché i trattamenti integrati (capitolo 8) della malattia; la terapia di supporto (capitolo 11); il follow-up (capitolo 12). Vengono inoltre fornite raccomandazioni sulla gestione del versamento pleurico (capitolo 6).

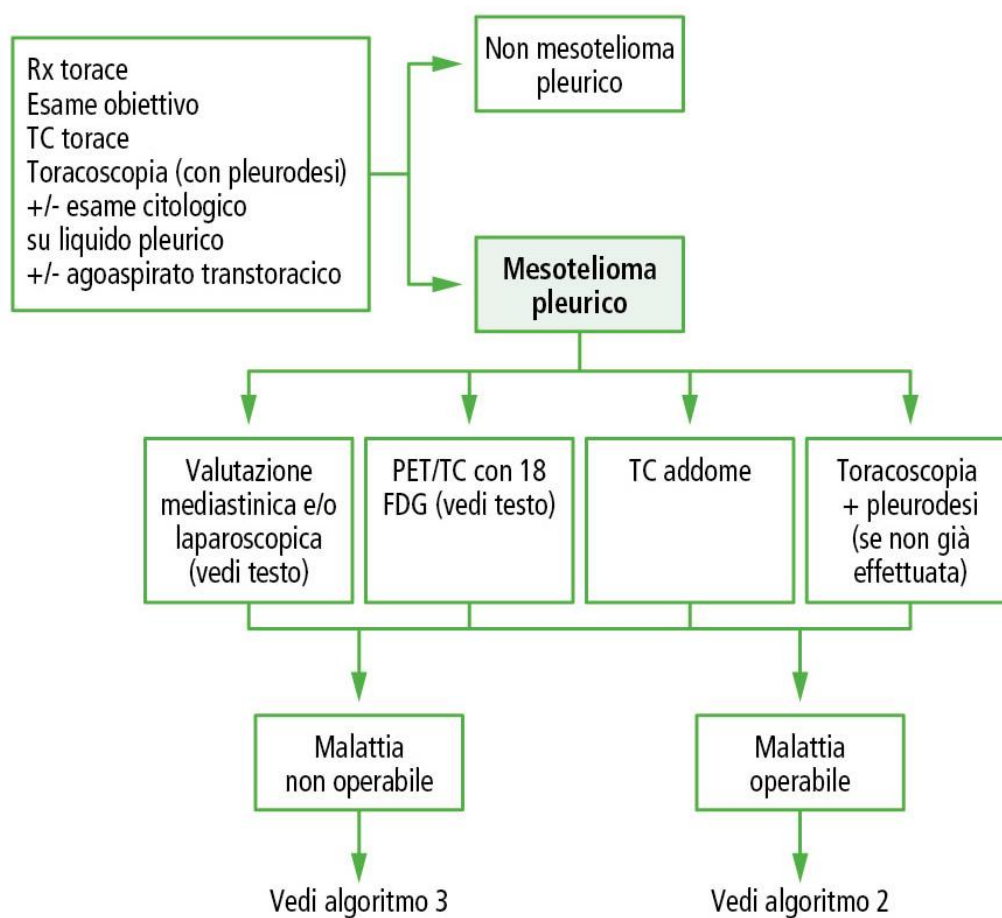
Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui la Linea guida si rivolge è rappresentata da soggetti con sospetto clinico di mesotelioma pleurico o con

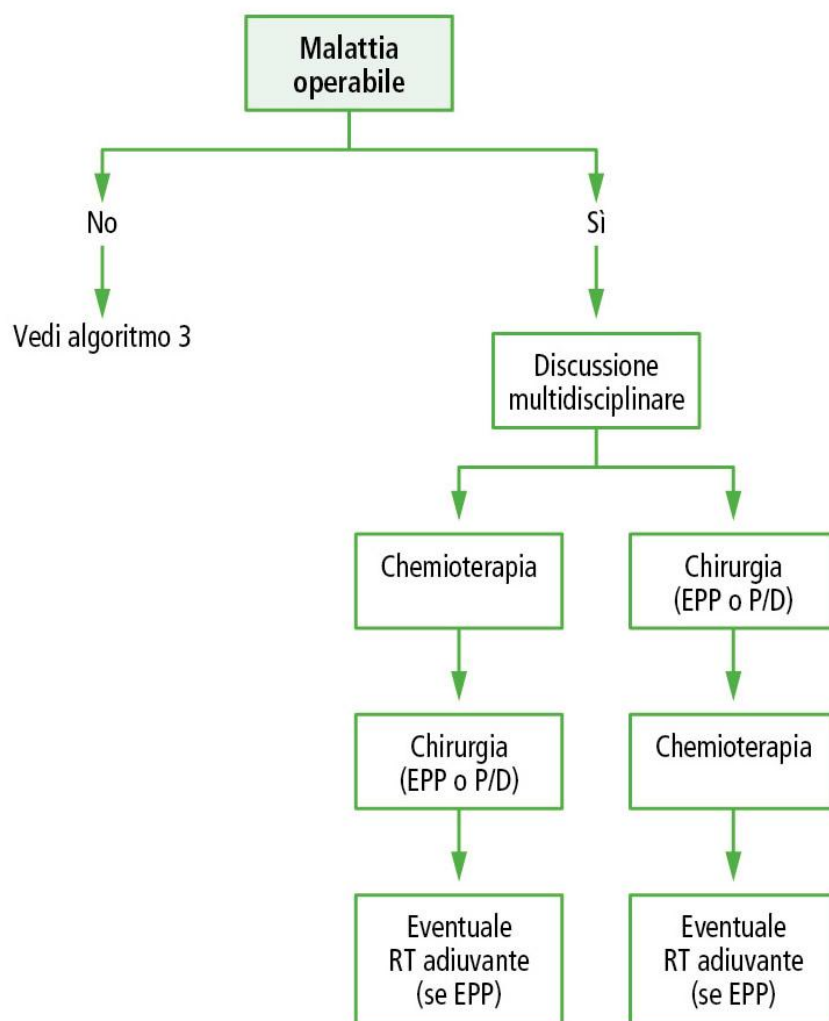
diagnosi di mesotelioma pleurico senza distinzione di sesso o altre condizioni cliniche. Tuttavia, per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (ad es. età e comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

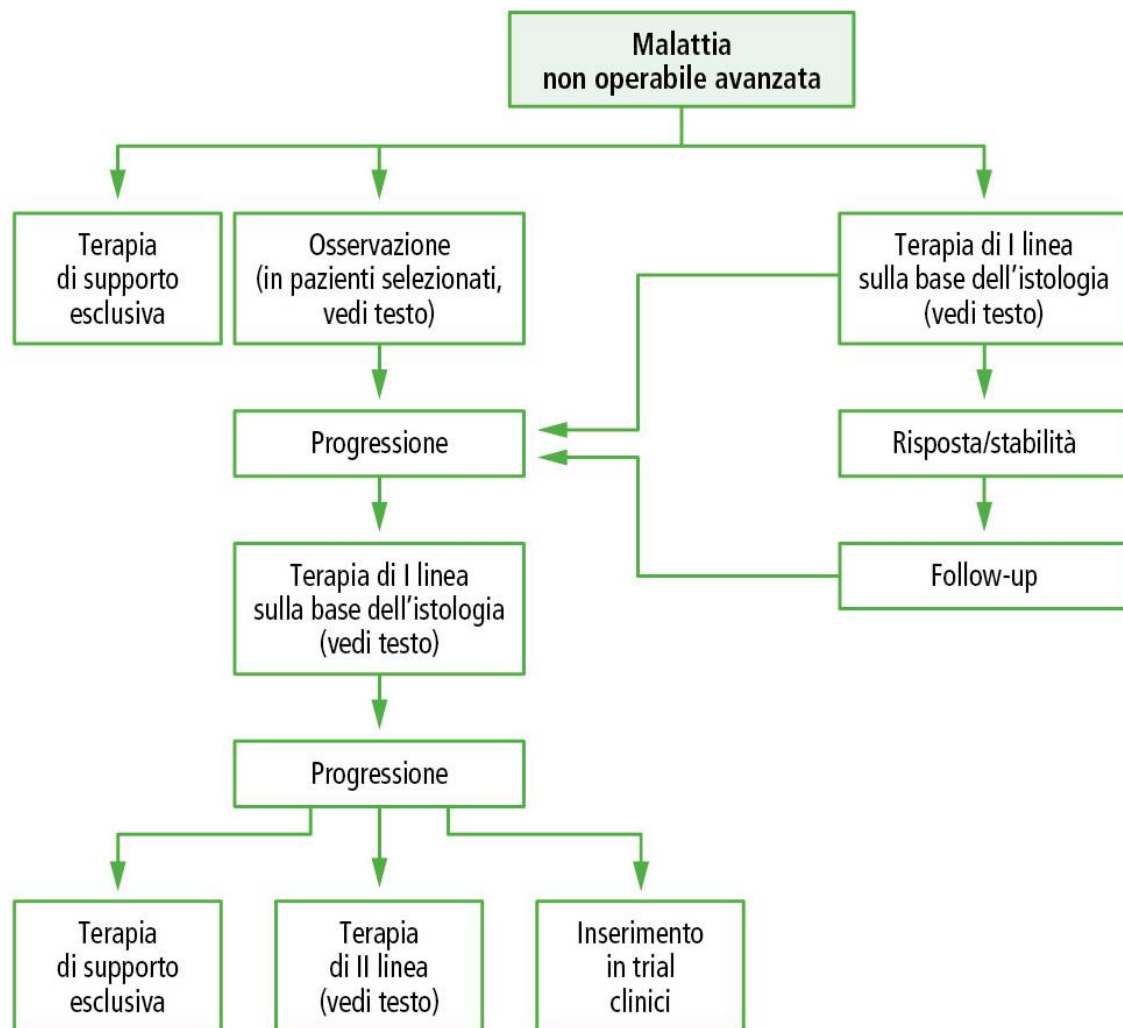
ALGORITMI



ALGORITMO 1: DIAGNOSI E STADIAZIONE



**ALGORITMO 2:** MALATTIA POTENZIALMENTE OPERABILE,
STADI I-II-III(N0)

**ALGORITMO 3: MALATTIA NON OPERABILE/AVANZATA**

1. Epidemiologia e sanità pubblica

L'Italia è uno dei Paesi al mondo maggiormente colpiti dall'epidemia di malattie amianto-correlate. Tra queste, il mesotelioma è tra le più rilevanti per la frequenza e per la stretta associazione con l'esposizione ad amianto (1). AIOM ha valutato l'evidenza relativa al mesotelioma in sede pleurica con documenti di consenso, che hanno anche considerato gli aspetti epidemiologici e di sanità pubblica (2-3) e che costituiscono la base per queste Linee guida. Il mesotelioma è oggetto di una specifica attività di rilevazione epidemiologica da parte del Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM), costituito ai sensi della Legge 257/1992, la norma che in Italia ha vietato l'uso dell'amianto.

Malgrado il bando del 1992, che ha avuto piena efficacia dal 1994, la presenza di amianto in Italia è ancora molto rilevante. Nel periodo dal 1945 al 1992 in Italia sono state prodotte 3.748.550 tonnellate di amianto grezzo e 1.900.885 tonnellate sono state importate. Si stima, su questi dati e sulla base delle relazioni annuali sulle bonifiche, che sia stato rimosso solo un quarto circa del materiale contenente amianto (MCA) presente nel 1992 e che restino circa 23 milioni di tonnellate di MCA ancora "in opera", per il 96% costituiti da MCA con amianto in matrice compatta (4). I MCA in matrice compatta presentano un contenuto medio di amianto nell'ordine del 10% in peso.

I dati epidemiologici più recenti a livello italiano sono riportati nel VII Rapporto ReNaM, pubblicato nel 2021 e che presenta i dati di incidenza sul mesotelioma, in tutte le sedi anatomiche, aggiornati al 2017. Nel triennio più recente (2015-2017) sono stati rilevati mediamente 1574 casi incidenti di mesotelioma per anno (5), di cui 1488 in sede pleurica. Il tasso di incidenza di mesotelioma pleurico (medio nel periodo), calcolato considerando solo i casi a diagnosi certa, era 3,57/100.000 persone-anno tra gli uomini e 1,01 tra le donne. Il numero assoluto di casi indicato dal ReNaM è però sottostimato, perché alcune delle Regioni italiane negli ultimi anni hanno limitato l'attività di rilevazione a causa della mancanza di risorse da dedicare a tale compito. È importante quindi confrontare tale osservazione con le stime fornite dai registri tumori di popolazione: i dati AIRTUM-AIOM, sulla base dei tassi di incidenza dei registri tumori italiani proiettati sull'intera popolazione italiana, hanno portato a stimare nel 2022 un totale di circa 2400 nuove diagnosi (uomini: 1700; donne: 700), incluse le diagnosi certe, probabili e possibili (6). Il numero di nuovi casi fornito

dal ReNaM è inferiore perché considera la sola rilevazione osservata, escludendo quindi le aree con dati mancanti, e non effettua una proiezione per stimare l'incidenza nelle aree scoperte. Un'indagine condotta sui casi 2000-2004 e su un campione di registri tumori e Centri Operativi Regionali (COR) ha comunque osservato una buona concordanza nella valutazione dei casi dal punto di vista diagnostico (7). L'insieme di queste osservazioni sottolinea la necessità di una rilevazione esaustiva estesa a tutto il territorio nazionale, anche per superare i limiti forzatamente imposti dalle procedure di stima.

La frequenza di mesotelioma è maggiore tra gli uomini (circa 2/3 dei casi), verosimilmente a causa della più frequente esposizione ad amianto (5). L'incidenza in Italia è maggiore nelle Regioni settentrionali e in particolare nelle aree dove è stato maggiore l'uso di amianto (5).

I dati AIRTUM-AIOM stimano la sopravvivenza a 5 anni pari all'11% per gli uomini e al 14% per le donne, con un aumento rispetto ai risultati osservati negli anni precedenti (6). La sopravvivenza mediana osservata in due studi basati sui dati ReNaM del 1990-2001 era pari a 9,8 mesi per il mesotelioma della pleura (8) e 5,6 mesi per il mesotelioma del peritoneo (9), con rispettivamente il 5% e l'8,1% di pazienti sopravvissuti a 5 anni. Il COR del ReNaM per il Piemonte ha recentemente presentato i dati di sopravvivenza aggiornati al 2020 per i casi registrati nella Regione. Per il mesotelioma della pleura si è osservato un progressivo aumento delle mediane di sopravvivenza, che sono passate da 8,6 mesi per i casi diagnosticati nel 1990-1994 a 10,8 mesi per i casi del 2015-2019 ed a 10,2 mesi per i casi diagnosticati nell'ultimo biennio disponibile (2020-2021). La sopravvivenza cumulativa per i casi diagnosticati nel 2015-2019 è stata del 46% a 1 anno, 21% a 2 anni, 11% a 3 e 5% a 5 anni (10).

Diversi modelli concordano nel prevedere un picco di incidenza di mesotelioma nel periodo compreso tra la seconda e la terza decade degli anni Duemila (11-13), in relazione all'andamento nel tempo dell'esposizione ad amianto, il cui uso industriale è stato massimo negli anni '70, è continuato negli anni '80 e poi è cessato dal 1994, con l'entrata in vigore della Legge 257/1992. Le previsioni fornite da tali modelli sono confermate dalle indicazioni dei registri mesoteliomi. Il VII Rapporto ReNaM ha osservato tra il 1993 e il 2017 un declino del tasso di incidenza nella classe di età 55-64 anni, mentre nelle classi di età successive si è osservato un andamento ancora incerto (5). Il COR Piemonte (10) ha osservato una diminuzione dei tassi di incidenza a partire dal 2010 tra gli uomini, maggiormente interessati dall'esposizione lavorativa, ma non

ancora tra le donne. Un declino dei tassi di incidenza è stato osservato in diversi altri Paesi ed è stato attribuito all'andamento del consumo di amianto nel tempo e all'effetto del bando dell'uso dell'amianto (14). Dal punto di vista eziopatogenetico, tutti i tipi di asbesto causano il mesotelioma (2-3;15-16), sebbene gli anfiboli siano ritenuti più potenti rispetto al crisotilo (17). Il rischio di mesotelioma aumenta con l'incremento dell'esposizione cumulativa a fibre di amianto (2-3;18-19). Il rischio di sviluppare un mesotelioma pleurico è aumentato sia tra i lavoratori esposti ad amianto, sia nelle persone con esposizione non-occupazionale ad asbesto o altre fibre minerali asbestiformi (2-3;18-20). Il VII Rapporto ReNaM presenta la distribuzione dei casi di mesotelioma per categoria professionale ed osserva casi della patologia non solo nelle categorie che tradizionalmente facevano maggiore uso delle fibre ma anche in molte altre, in modo corrispondente alla diffusa presenza del materiale in molte attività industriali e settori economici (5). Oggi deve essere considerata con molta attenzione la possibile diagnosi di mesotelioma nei lavoratori dei settori dove vi è ancora presenza di amianto in opera, in particolare tra gli edili (5) e tra gli addetti alle bonifiche (21). Secondo i dati del VII Rapporto del ReNaM si stima che l'esposizione non lavorativa sia responsabile del 10,9% dei casi di mesotelioma pleurico in Italia, con poche variazioni nei diversi periodi di incidenza (5). È fondamentale per la raccolta corretta e completa delle possibili fonti di esposizione che i casi siano segnalati al COR del ReNaM di competenza appena si presenta un'evidenza diagnostica di mesotelioma.

Altri minerali fibrosi presenti in natura (come l'erionite e la fluoro-edenite) condividono l'architettura silicea e la morfologia fibrosa dell'asbesto e determinano aumenti di rischio di mesotelioma analoghi a quanto osservato per le fibre di amianto. Non risultano usi industriali di tali sostanze, ma l'esposizione ambientale è stata associata a epidemie locali di casi di mesotelioma tra gli abitanti delle aree in cui queste fibre sono naturalmente presenti (22). In Italia assume una particolare rilevanza l'area di Biancavilla, dove l'uso in edilizia di sabbie contenenti fluoro-edenite ha causato un'epidemia di mesotelioma pleurico (23).

Studi su animali suggeriscono un'associazione tra l'esposizione a fibre di ceramica o lana di vetro e lo sviluppo di mesotelioma, mentre studi epidemiologici nel genere umano non sono conclusivi (24-31). In particolare, sebbene due studi epidemiologici caso-controllo suggeriscano tale associazione, un suo ruolo esclusivo non è provato a causa della concomitante esposizione all'asbesto presente in tutte queste casistiche.

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 (32-35). 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” (22).

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, sia pleurico che peritoneale, dipendente dalla regione corporea esposta (36). Tale tipo di esposizione, peraltro, spiega soltanto una minima quota (1,7-4,7%) dei casi attualmente diagnosticati in Italia (3).

La proporzione di casi di mesotelioma che si presentano in cluster familiari in Italia si attesta tra l'1,3% e il 2,5% del totale dei casi (37-38). L'esposizione ad amianto è risultata comunque sempre presente. Nella popolazione che ha vissuto o lavorato a Wittenoom (miniera australiana di crocidolite, chiusa nel 1966) i casi di mesotelioma pleurico tra parenti raggiungono il 7%, con un rischio raddoppiato per i consanguinei dei pazienti rispetto alla popolazione generale, anche dopo correzione per l'esposizione all'asbesto (39). Si tratta della proporzione più elevata riferita in letteratura.

Il ruolo delle mutazioni germinali di BAP1 è limitato ai rari casi che fanno parte della “BAP1 cancer predisposition syndrome” (aumentata frequenza in famiglie di casi di melanoma uveale, mesotelioma della pleura, melanoma cutaneo, carcinoma renale ma anche altri tipi di neoplasia), mentre tali alterazioni sono molto rare (1 su 300 casi) nei casi sporadici di mesotelioma maligno (MM) (40). 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 (41). Più recentemente è stato osservato che circa il 10% dei casi di mesotelioma pleurico presenta mutazioni in geni oncosoppressori, con possibile sensibilità a farmaci che causano “letalità sintetica”, da indagare con appropriati studi (42).

Sulla base delle osservazioni epidemiologiche si ritiene che l'incidenza di mesotelioma aumenti proporzionalmente all'esposizione ad amianto in funzione esponenziale (con una potenza compresa tra 3 e 4) rispetto al tempo dall'esposizione stessa (periodo comunemente denominato latenza) (18;43). Dai dati del VII Rapporto ReNaM (5), per i 16.972 casi per i quali è disponibile l'anno di inizio esposizione, la latenza

mediana è di 48 anni con una deviazione standard di 11,6 anni e una distribuzione gaussiana. Studi recenti hanno rivalutato la relazione tra incidenza di mesotelioma e tempo dalla prima esposizione ad amianto: una recente analisi di più studi (44) dimostra come, dopo circa 45 anni dalla prima esposizione all'asbesto, il trend di incremento dell'incidenza e della mortalità del mesotelioma pleurico con la latenza tenda a rallentare, mentre non si osserva un rallentamento per il mesotelioma peritoneale. È anche possibile che vi sia una stabilizzazione o una riduzione del rischio al cessare dell'esposizione (45).

Diagnosi precoce e sorveglianza sanitaria

Esistono indicazioni normative per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti o ex-esposti all'asbesto (Legge 257/2006; D.lgs. 81/2008). L'implementazione di tali indicazioni e la formulazione in programmi operativi non è però uniforme tra le diverse Regioni, anche se di recente sono state emanate Linee guida dal Ministero della Salute, approvate in Conferenza Stato Regioni nel 2018, in particolare per la sorveglianza sanitaria degli ex-esposti (46). Eventuali proposte di interventi di diagnosi precoce del mesotelioma debbono essere valutate criticamente, non solo perché ad oggi non esistono indagini con sensibilità e specificità adeguate per la diagnosi di mesotelioma pleurico (e meno ancora per il mesotelioma peritoneale), ma soprattutto perché non esistono ancora interventi terapeutici sufficientemente efficaci, pur osservando un miglioramento nelle prospettive terapeutiche (47). In diversi Paesi sono stati avviati programmi per la diagnosi precoce del tumore del polmone, in particolare in relazione all'effetto del fumo di tabacco ma anche in relazione ai cancerogeni occupazionali, tra cui l'amianto (48), e quindi casi di mesotelioma pleurico possono essere diagnosticati in modo incidentale durante tali programmi di screening.

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 (2;47).

Ai sensi di legge, la diagnosi di mesotelioma deve essere sempre segnalata ai registri mesoteliomi dal medico che la effettua (5). I mesoteliomi maligni devono essere segnalati anche alle ASL (Servizi di Prevenzione o Servizi di Prevenzione sul luogo di lavoro) per gli obiettivi di prevenzione e di riconoscimento delle malattie professionali. Ai casi professionali deve essere consegnato il primo certificato di malattia professionale. I pazienti ed i loro familiari devono essere informati sul diritto di chiedere il riconoscimento e l'indennizzo all'INAIL, sia nei casi ad origine professionale che in quelli dovuti ad esposizione ambientale. Anche per questi ultimi, infatti, è obbligatoria la segnalazione ed è previsto un indennizzo da parte del Fondo Vittime Amianto (49).

Bibliografia

1. Park EK, Takahashi K, Hoshuyama T, et al. Global magnitude of reported and unreported mesothelioma. *Environ Health Perspect.* 2011; 119:514-8.
2. 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.
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. Angelini A, Silvestri S. Pandemia e amianto: non perdiamo l'occasione di migliorare i nostri ambienti di vita. *Epidemiol Prev.* 2020; 44:109.
5. Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D, et al. Settimo Rapporto Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi. Milano: INAIL, 2021.
6. I numeri del cancro in Italia, 2020. Available from: <https://www.registri-tumori.it/cms/pubblicazioni/i-numeri-del-cancro-italia-2020> (last accessed March 8th, 2024).
7. Nicita C, Buzzoni C, Chellini E, et al. Confronto fra registri specializzati e registri tumori di popolazione: i risultati del progetto ReNaM-AIRTUM. A comparative analysis between regional mesothelioma registries and cancer registries: results of the ReNaM-AIRTUM project. *Epidemiol Prev.* 2014; 38:191-9.
8. 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.
9. 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.
10. CPO Piemonte. Incidenza, sopravvivenza ed esposizione dei mesoteliomi. Available from: <https://www.cpo.it/it/data/rmm#schede> (last accessed September 28th, 2024).
11. 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.
12. Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C, et al. The mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. *Br J Cancer.* 2004; 90:1022-4.
13. Oddone E, Bollon J, Nava CR, et al. Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy after the ban of asbestos use. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(2):607.
14. Hemminki K, Försti A, Chen T, et al. Incidence, mortality and survival in malignant pleural mesothelioma before and after asbestos in Denmark, Finland, Norway and Sweden. *BMC Cancer.* 2021; 21:1189.
15. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Arsenic, metals, fibres and dusts. Available from: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100C.pdf>
16. Schüz J, Kovalevskiy E, Olsson A, et al. Cancer mortality in chrysotile miners and millers, Russian Federation: main results (Asbest Chrysotile Cohort-Study). *J Natl Cancer Inst.* 2024; 116(6):866-75.
17. Chrysotile Asbestos Expert Panel. Chrysotile asbestos consensus statement and summary. 2007. Available from: <http://www.preventcancer.ca/wp-content/uploads/2009/04/asbestosreport-en.pdf>
18. Effetti dell'amianto sulla salute. Documento dell'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE). *Epidemiol Prev.* 2020; 44(5-6):327-38. Consultabile all'indirizzo: <https://associazioneitalianaespostiamianto.org/wp->

- content/uploads/2021/04/Epidemiologia-e-Prevenzione-327_att1-patologia-da-amianto-1.pdf (ultimo accesso, 5 Dicembre 2021).
19. Luberto F, Ferrante D, Silvestri S, et al. Cumulative asbestos exposure and mortality from asbestos related diseases in a pooled analysis of 21 asbestos cement cohorts in Italy. *Environ Health*. 2019; 18(1):71.
 20. 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.
 21. Scarselli A, Corfiati M, Marinaccio A. Occupational exposure register-based cohort study on mortality among asbestos-related workers in Italy after the ban. *Eur J Cancer Prev*. 2023; 32(3):281-5.
 22. Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes. *Lancet Oncol*. 2014; 15:1427-8.
 23. Bruno C, Tumino R, Fazzo L, et al. Incidence of pleural mesothelioma in a community exposed to fibres with fluoro-edenitic composition in Biancavilla (Sicily, Italy). *Ann Ist Super Sanita*. 2014; 50(2):111-8.
 24. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. IARC: man-made mineral fibres 2002. Available from: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono81.pdf>
 25. Utell MJ, Maxim LD. Refractory ceramic fiber (RCF) toxicity and epidemiology: a review. *Inhal Toxicol*. 2010; 22:500-21.
 26. NTP-National Toxicology Program. Report on carcinogens-background document for glass wool fibres. 2009. Available from: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/2010/finalbds/glasswoolbd20100408_508.pdf
 27. 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.
 28. 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.
 29. Rodelsperger K, Jockel KH, Pohlabein H, et al. Asbestos and man-made vitreous fibers as risk factors for diffuse malignant mesothelioma: results from a German hospital-based case-control study. *Am J Ind Med*. 2001; 39(3):262-75.
 30. Pintos J, Parent ME, Case BW, et al. Risk of mesothelioma and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. *J Occup Environ Med*. 2009; 51(10):1177-84.
 31. Lacourt A, Gramond C, Audignon S, et al. Pleural mesothelioma and occupational coexposure to asbestos, mineral wool, and silica. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(9):977-82.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA, et al. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control*. 2009; 20:1237-54.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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; 132:1423-8.
 40. 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.
 41. 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; 36(35):3485-94.
 42. Betti M, Aspesi A, Sculco M, et al. Genetic predisposition for malignant mesothelioma: a concise review. *Mutat Res*. 2019; 781:1-10.
 43. Health Effects Institute. Asbestos in public and commercial buildings. 1991. Available from: <https://www.healtheffects.org/publication/asbestos-public-and-commercial-buildings>
 44. 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.
 45. Barone-Adesi F, Ferrante D, Chellini E, et al. Role of asbestos clearance in explaining long-term risk of pleural and peritoneal cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Occup Environ Med*. 2019; 76:611-6.

-
46. Associazione Italiana Esposti Amianto. Available from: http://www.associazioneitalianaespostiamianto.org/wp-content/uploads/2018/03/DOC_063831_P.-3-CSR-Atto-Rep.-39-22feb2018.pdf (last accessed October 12th, 2020).
 47. 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.
 48. Markowitz SB. Lung cancer screening in asbestos-exposed populations. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19:2688.
 49. Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli infortuni sul lavoro. Tutela delle vittime per esposizione amianto non professionale. Available from: <https://www.inail.it/cs/internet/attivita/prestazioni/prestazioni-economiche/tutela-vittime-esposizione-amianto-non-professionale.html>

2. Anatomia patologica

Inquadramento biologico-classificativo

La diagnosi di mesotelioma pleurico può essere talora molto complicata e richiede usualmente un approccio multidisciplinare con l'integrazione degli aspetti cito-istologici (ed eventualmente immunomolecolari) al quadro clinico e radiologico (1-7). La diagnosi definitiva necessita generalmente di conferma biotica, seppure in casi selezionati anche campioni citologici o citoinclusi (*cell-block*) di versamenti pleurici o sedi metastatiche possano risultare diagnostici se soddisfatti i criteri recentemente approvati da un panel di esperti internazionali dell'International Mesothelioma Interest Group (IMIG) (8-12).

Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la diagnosi di mesotelioma può essere avanzata sulla base dei soli reperti morfologici, particolarmente nel sottotipo epitelioide (o epiteliale). Nonostante ciò, diversi gruppi di patologi raccomandano l'impiego di un'appropriata caratterizzazione immunofenotipica che supporti l'ipotesi morfologica ed escluda le possibili diagnosi differenziali (ad es. metastasi di adenocarcinoma polmonare, carcinoma extra-toracico, sarcoma, melanoma piuttosto che iperplasia mesoteliale reattiva vs mesotelioma).

Attualmente la classificazione patologica adottata è quella pubblicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2021, periodicamente aggiornata da un gruppo multiprofessionale di esperti internazionali (1). In accordo con questa classificazione, i mesoteliomi sono suddivisi in 3 principali sottotipi: epitelioide, sarcomatoide e bifasico. L'incidenza dei vari sottotipi di mesotelioma può variare a seconda delle casistiche, ma l'istotipo epitelioide rappresenta circa il 70-85%, il bifasico il 10-25% ed il sarcomatoide il 10% dei casi. Il mesotelioma desmoplastico (meno del 2% del totale) è la forma più rara. La possibilità di definire con precisione l'istotipo può dipendere significativamente dalla differente tipologia di procedura invasiva adottata e dall'estensione e profondità dei prelievi biotici (13). La variante *bifasica* prevede la combinazione del pattern epitelioide e sarcomatoide con la presenza di almeno il 10% di una delle due componenti su pezzo operatorio. Tale diagnosi può essere, di contro, effettuata indipendentemente dalla proporzione di ciascun componente qualora si disponga di campioni biotici o citologici. È raccomandabile

comunque riportare la percentuale di componente sarcomatoide globalmente rappresentata nell'intero campione biotico diagnostico di mesotelioma (1;6).

Altre forme inusuali di mesotelioma sono rappresentate dal *mesotelioma localizzato* e dal *mesotelioma papillare ben differenziato* con/senza minima infiltrazione dei tessuti molli (1;14-15).

Recentemente sono stati infine identificati anche criteri clinico-patologici per la diagnosi di *mesotelioma in situ*, che rappresenta una proliferazione monostratificata mesoteliale atipica con dimostrata alterazione molecolare in senso maligno (ad es. perdita dell'espressione della proteina BAP1 o di MTAP, delezione di *CDKN2A* in FISH), ma in assenza macro/microscopica o radiologica di invasione diretta pleurica per almeno 1 anno dalla diagnosi e discussione multidisciplinare della diagnosi (1;16). Il tumore *adenomatoide* è una rara forma benigna di proliferazione mesoteliale (1).

Classificazione delle lesioni mesoteliali della pleura in accordo con OMS, 2021

- **Proliferazione mesoteliale benigna**

Iperplasia mesoteliale

Tumore adenomatoide

- **Tumore papillare mesoteliale ben differenziato**

- **Mesotelioma in situ**

- **Mesotelioma diffuso**

Variante epitelioid

- Pattern architetturale: tubulo-papillare, trabecolare, adenomatoide, solido, micropapillare
- Aspetto citologico: rabdoide, decidoide, a piccole cellule, a cellule chiare, a cellule “ad anello con castone”, linfocitoidi, pleomorfo
- Aspetto stromale: mixoide

Variante sarcomatoide

- Aspetto citologico: linfocitoidi, transizionale, pleomorfo
- Aspetto stromale: desmoplastico, con possibile differenziazione eterologa

Variante bifasico

- **Mesotelioma localizzato**

Variante epitelioid

Variante sarcomatoide

Variante bifasico

Dal punto di vista immunomorfologico è stato recentemente dimostrato che il grading nucleare e l'indice proliferativo ottenuto attraverso espressione di Ki67 possono risultare significativamente correlati alla sopravvivenza dei pazienti con mesotelioma epitelioide (17-21).

Dati istopatologici da riportare nel referto bioptico o chirurgico

Biopsia

- Sede della neoplasia e tipo di campione.
- Tipo istologico (specificare la percentuale delle componenti in caso di mesotelioma bifasico; inserire “con aspetti desmoplastici”, se presenti).
- Grado: basso/alto (solo in caso di istotipo epitelioide).
- Pattern architetturali presenti ed aspetti citologici e/o stromali presenti (senza specificare la percentuale).

Campione operatorio

- Sede della neoplasia e tipo di campione.
- Tipo istologico (specificare la percentuale delle componenti in caso di mesotelioma bifasico).
- Grado: basso/alto (solo in caso di istotipo epitelioide).
- Pattern architetturali presenti (specificare il pattern prevalente e la percentuale dei vari pattern presenti) ed aspetti citologici e/o stromali presenti.

Marcatori immunoistochimici

Le indagini immunoistochimiche sono praticamente sempre utilizzate sia a supporto della derivazione mesoteliale della neoplasia rispetto alla possibilità di una metastasi, sia per confermare la natura neoplastica di una proliferazione mesoteliale (1-3, 22-23).

È opportuno rammentare che NON esiste un solo anticorpo primario che sia completamente specifico per l'origine mesoteliale, ma la sensibilità e la specificità dei diversi anticorpi utilizzati possono variare in relazione al tipo di diagnosi differenziale ipotizzata.

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 ed infine HEG1 (22-24). In studi recenti, HEG1 si è dimostrato il marcatore più sensibile e specifico nelle differenti varianti di mesotelioma e nella diagnosi differenziale con l'adenocarcinoma polmonare (1-3, 23-29). I marcatori generalmente negativi per il mesotelio e che favoriscono l'ipotesi di metastasi da carcinoma sono rappresentati da CEA (in particolare il clone A0115), B72.3, Ber-EP4, BG8, MOC-31, CD15, MUC4 e claudina-4 (1-3;23-29). L'espressione di claudina-4 non è mai presente nel mesotelio normale e nelle proliferazioni mesoteliali e mostra maggiore sensibilità e specificità per carcinoma (25-27). Occorre ricordare che tutti gli anticorpi positivi per il mesotelio sono variamente espressi in carcinomi polmonari ed extra-polmonari (30-34). La diagnosi differenziale tra mesotelioma epitelioide e metastasi da carcinoma suggerisce l'utilizzo di almeno 2 marcatori positivi e 2 negativi (1-3).

In relazione al tipo di diagnosi differenziale ipotizzata esistono marcatori immunoistochimici solitamente non espressi nel mesotelioma e più specifici per alcuni tipi di carcinoma (1-3). Alcuni anticorpi inizialmente considerati specifici per neoplasie non-mesoteliali sono espressi e particolarmente utili anche nel mesotelioma: GATA-3 è un anticorpo con specificità per carcinoma mammario ed uroteliale, ma utilizzato nella diagnosi differenziale tra mesotelioma sarcomatoide (positività riportata nella maggior parte dei casi) e carcinoma sarcomatoide del polmone (generalmente negativo) (1, 35).

Di minor utilità risultano le indagini immunoistochimiche nella diagnosi differenziale tra mesotelioma sarcomatoide/desmoplastico nei confronti sia di metastasi da carcinoma sarcomatoide a primitività extra-toracica, sia di alcuni tipi di sarcoma. La maggior parte dei mesoteliomi sarcomatoidi tende a perdere l'espressione dei classici marcatori mesoteliali e mantenere unicamente la positività per le citocheratine (cocktail di citocheratine a basso peso molecolare CAM5.2 o altri cocktail come AE1/AE3 e MNF116) (1-3, 28, 35-37). In questo caso, la positività per citocheratine può essere utile soprattutto per mettere in evidenza le cellule neoplastiche ed il loro pattern infiltrativo nei confronti dei tessuti molli, ma non risolve da sola la diagnosi differenziale. In ambito giuridico è pertanto necessario affermare che l'assenza di espressione dei marcatori mesoteliali NON è sufficiente per confutare una diagnosi di mesotelioma sarcomatoide (38). Il mesotelioma sarcomatoide si pone talora in diagnosi differenziale con il sarcoma sinoviale caratterizzato dal

riarrangiamento t (X;18) (con coinvolgimento del gene SYT), il tumore fibroso solitario (espressione di CD34 e di STAT6 con riarrangiamento NAB2-STAT6), il tumore desmoide extra-addominale (espressione nucleare di beta-catenina e mutazione di CTNNB1), l'emangioendotelioma epitelioido (positivo per marcatori vascolari e CAMPTA-1) e l'angiosarcoma (positività per marcatori vascolari) (1-3, 39-40).

Diagnosi differenziale tra iperplasia mesoteliale e mesotelioma

La diagnosi differenziale tra processo mesoteliale reattivo e mesotelioma prevede solitamente la dimostrazione di invasione dei tessuti molli della pleura parietale o del parenchima polmonare, ma, in caso di materiale citologico o di biopsie superficiali, le principali indagini ancillari che favoriscono una proliferazione neoplastica sono: assenza di espressione nucleare di BAP1, perdita di espressione citoplasmatica di metiltioadenosina fosforilasi (MTAP, un surrogato della delezione di CDKN2A solitamente testata con metodica di ibridazione in situ con fluorescenza) e delezione in omozigosi di CDKN2A (41-60).

Diagnosi di mesotelioma in citologia e nel paziente anziano e/o fragile

La diagnosi citologica di mesotelioma è dimostrabile nella variante epitelioido e bifasica, ma pressoché mai nella variante sarcomatoide (1, 8-12, 61-62). La diagnosi richiede la dimostrazione di cellule mesoteliali con caratteri morfologici di malignità (ad es. ipercellularità con frammenti tissutali, elementi mesoteliali di grandi dimensioni con ampio citoplasma, nucleolo 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) associata a perdita di espressione di BAP1 o di MTAP. È fondamentale l'allestimento di citoincluso/cell-block in tutti i casi di versamento pleurico, soprattutto in pazienti anziani e/o fragili (significative comorbidità e/o con PS ≥ 2) non eleggibili per procedure invasive (8-12, 61-64). Tale contesto clinico influenza fortemente la possibilità di ottenere materiale diagnostico, in particolare di tipo biottico, diminuendo significativamente la percentuale della categoria "mesotelioma certo" negli studi epidemiologici nella fascia di età >75 anni (63-64). Dal momento che i criteri epidemiologici ReNaM sono spesso utilizzati anche in fase di contenzioso processuale giuridico, va sempre eseguito almeno un campione citologico

diagnostico, coadiuvato dall'allestimento di citoincluso/cell-block dal versamento pleurico, o di una biopsia pleurica transcutanea (con aghi di Cope/Abrams) per poter raggiungere, con un approccio mini-invasivo, una diagnosi affidabile (63-64).

Biologia molecolare

Numerosi geni oncosoppressori sono alterati nel mesotelioma, in particolare *NF2*, *CDKN2A* (*p16INK4a*), *CDKN2B* (*p15INK4b*) e *BAP1* (1-3, 61, 65-70). Studi di sequenziamento genico di nuova generazione hanno evidenziato la presenza di alterazioni in 2 principali pathway: 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 CTLA-4 e del checkpoint PD-1/PD-L1, così come il ruolo preminente dell'angiogenesi con iperespressione di VEGFR, appaiono promettenti meccanismi biologici nella patogenesi del mesotelioma e nello sviluppo di strategie terapeutiche innovative (1-2, 61, 65-70).

Alcune mutazioni di *PIK3CA*, *STK11* e *TP53* sono state associate al tempo di progressione di malattia ed il carico mutazionale tumorale è stato correlato ad un tempo di progressione della malattia e ad una sopravvivenza globale significativamente inferiori (1-2, 61), mentre l'attivazione di EZH2 sembra essere un importante meccanismo patogenetico nella genesi del mesotelioma, possibilmente promosso dalla perdita di BAP1 (70). La perdita di BAP1 e mutazioni di *NF2* e di *TP53* insieme ad istologia sarcomatoide sembrano maggiormente associati ad elevati livelli di PD-L1, nonché ad una migliore risposta ai farmaci immunoterapici (70). Riarrangiamenti di *ALK* e fusioni di *EWSR1* sono stati osservati in pazienti giovani affetti da mesotelioma, sia a livello peritoneale che pleurico (71-72). Infine, recenti studi di intelligenza artificiale (MesoNet) hanno evidenziato la presenza di elementi eterogenei sia nella componente epiteliale che in quella stromale proponendo una variante istologica "transizionale" e, parallelamente, una correlazione con studi molecolari che evidenziano una significativa eterogeneità anche negli studi di analisi genomica (73-74).

Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. Chapter 2: Tumours of the pleura and pericardium. Lyon: IARC, 2021.
2. Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR Jr, et al. Mesothelioma: scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. CA Cancer J Clin. 2019; 69(5):402-29.

3. Husain AN, Chapel DB, Attanoos R, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med.* 2024; 148(11):1251-71.
4. Van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis.* 2013; 5(6):E254-307.
5. Ascoli V. Pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: chronological prospect and advent of recommendations and guidelines. *Ann Ist Super Sanita.* 2015; 51(1):52-9.
6. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, et al. EURACAN/IASLC proposals for updating the histologic classification of pleural mesothelioma: towards a more multidisciplinary approach. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(1):29-49.
7. 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.
8. 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.
9. Chen L, Caldero SG, Gmitro S, et al. 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.
10. Kho-Duffin J, Tao LC, Cramer H, et al. Cytologic diagnosis of malignant mesothelioma, with particular emphasis on the epithelial noncohesive cell type. *Diagn Cytopathol.* 1999; 20(2):57-62.
11. Cozzi I, Oprescu FA, Rullo E, et al. Loss of BRCA1-associated protein 1 (BAP1) expression is useful in diagnostic cytopathology of malignant mesothelioma in effusions. *Diagn Cytopathol.* 2018; 46(1):9-14.
12. Ascoli V, Murer B, Nottegar A, et al. What's new in mesothelioma. *Pathologica.* 2018; 110(1):12-28.
13. 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.
14. Allen TC, Cagle PT, Churg AM, et al. Localized malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29:866-73.
15. Churg A, Allen T, Borczuk AC, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma with invasive foci. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35:1823-9.
16. Churg A, Galateau-Sallé F, Roden AC, et al. Malignant mesothelioma in situ: morphologic features and clinical outcome. *Mod Pathol.* 2020; 33(2):297-302.
17. 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; 25:260-2.
18. Davidson B. Prognostic factors in malignant pleural mesothelioma. *Hum Pathol.* 2015; 46(6):789-804.
19. Valente K, Blackham AU, Levine E, et al. A histomorphologic grading system that predicts overall survival in diffuse malignant peritoneal mesothelioma with epithelioid subtype. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(9):1243-8.
20. Rosen LE, Karrison T, Ananthanathan V, et al. Nuclear grade and necrosis predict prognosis in malignant epithelioid pleural mesothelioma: a multi-institutional study. *Mod Pathol.* 2018; 31:598-606.
21. Pelosi G, Papotti M, Righi L, et al. Pathologic grading of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2018; 13:1750-61.
22. Chapel DB, Churg A, Santoni-Rugiu E, et al. Molecular pathways and diagnosis in malignant mesothelioma: a review of the 14th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer.* 2019; 127:69-75.
23. Henderson DW, Reid G, Kao SC, et al. 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; 66(10):847-53.
24. 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.
25. Bernardi L, Bizzarro T, Pironi F, et al. The "Brescia panel" (Claudin-4 and BRCA-associated protein 1) in the differential diagnosis of mesotheliomas with epithelioid features versus metastatic carcinomas. *Cancer Cytopathol.* 2021; 129(4):275-82.
26. Patel A, Borczuk AC, Siddiqui MT. Utility of Claudin-4 versus BerEP4 and B72.3 in pleural fluids with metastatic lung adenocarcinoma. *J Am Soc Cytopathol.* 2020; 9(3):146-51.
27. Naso JR, Churg A. Claudin-4 shows superior specificity for mesothelioma vs non-small-cell lung carcinoma compared with MOC-31 and Ber-EP4. *Hum Pathol.* 2020; 100:10-14.
28. Chapel DB, Schulte JJ, Husain AN, et al. Application of immunohistochemistry in diagnosis and management of malignant mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2020; 9(Suppl 1):S3-S27.
29. Monaco S, Mehrad M, Dacic S. Recent advances in the diagnosis of malignant mesothelioma: focus on approach in challenging cases and in limited tissue and cytologic samples. *Adv Anat Pathol.* 2018; 25(1):24-30.
30. Comin CE, Novelli L, Cavazza A, et al. 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.

31. Linton A, Kao S, Vardy J, et al. 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.
32. Tischoff I, Neid M, Neumann V, et al. Pathohistological diagnosis and differential diagnosis. *Recent Results Cancer Rev*. 2011; 189:57-78
33. Klebe S, Swalling A, Jonavicius L, et al. 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.
34. Butnor KJ, Brownlee NA, Mahar A, et al. Diffuse malignant mesothelioma and synchronous lung cancer: a clinicopathological study of 18 cases. *Lung Cancer*. 2016; 95:1-7.
35. Berg KB, Churg A. GATA3 immunohistochemistry for distinguishing sarcomatoid and desmoplastic mesothelioma from sarcomatoid carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol*. 2017; 41(9):1221-5.
36. 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):672-81.
37. Suster S, Moran CA. Applications and limitations of immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Adv Anat Pathol*. 2006; 13(6):316-29.
38. Rossi G, Davoli F, Poletti V, et al. When the diagnosis of mesothelioma challenges textbooks and guidelines. *J Clin Med*. 2021; 10(11):2434.
39. 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; 45:180-5.
40. 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; 39:132-9.
41. 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.
42. Chiosea S, Krasinskas A, Cagle PT, et al. Diagnostic importance of 9p21 homozygous deletion in malignant mesotheliomas. *Mod Pathol*. 2008; 21:742-7.
43. Monaco SE, Shuai Y, Bansal M, et al. The diagnostic utility of p16 FISH and GLUT-1 immunohistochemical analysis in mesothelial proliferations. *Am J Clin Pathol*. 2011; 135:619-27.
44. Chung CT, da Cunha Santos G, Hwang DM, et al. FISH assay development for the detection of p16/CDKN2A deletion in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Pathol*. 2010; 63:630-4.
45. 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.
46. 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; 28:1043-57.
47. McGregor SM, Dunning R, Hyjek E, et al. BAP1 facilitates diagnostic objectivity, classification, and prognostication in malignant pleural mesothelioma. *Hum Pathol*. 2015; 46:1670-8.
48. 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; 39:977-82.
49. 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.
50. 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; 26:31-7.
51. Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Morita S, et al. Diagnostic utility of BAP1 and EZH2 expression in malignant mesothelioma. *Histopathology*. 2017; 70(5):722-33.
52. 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.
53. Walts AE, Hiroshima K, McGregor SM, et al. BAP1 immunostain and CDKN2A (p16) FISH analysis: clinical applicability for the diagnosis of malignant mesothelioma in effusions. *Diagn Cytopathol*. 2016; 44(7):599-606.
54. 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.
55. 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.
56. 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.

57. 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.
58. Chapel DB, Schulte JJ, Berg K, et al. MTAP immunohistochemistry is an accurate and reproducible surrogate for CDKN2A fluorescence in situ hybridization in diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Mod Pathol.* 2020; 33(2):245-54.
59. Kinoshita Y, Hamasaki M, Yoshimura M, et al. A combination of MTAP and BAP1 immunohistochemistry is effective for distinguishing sarcomatoid mesothelioma from fibrous pleuritis. *Lung Cancer.* 2018; 125:198-204.
60. Bruno R, Ali G, Poma AM, et al. Differential diagnosis of malignant pleural mesothelioma on cytology: a gene expression panel versus BRCA1-associated protein 1 and p16 Tests. *J Mol Diagn.* 2020; 22(4):457-66.
61. Ali G, Bruno R, Fontanini G. The pathological and molecular diagnosis of malignant pleural mesothelioma: a literature review. *J Thorac Dis.* 2018; 10(Suppl 2): S276-S284.
62. Paintal A, Raparia K, Zakowski MF, et al. The diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology. A reappraisal and results of a multi-institutional survey. *Cancer Cytopathol.* 2013; 121:70-7.
63. Welch BT, Eiken PW, Atwell TD, et al. A single-institution experience in percutaneous image-guided biopsy of malignant pleural mesothelioma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017; 40(6):860-3.
64. CPO Piemonte: incidenza dei mesoteliomi pleurici 1990-2014 in Piemonte. Available from: www.cpo.it/workspace/files/incidenza-mesoteliomi-pleurici-58de038083192.pdf
65. Yap TA, Aerts JG, Popat S, et al. Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. *Nat Rev.* 2017; 17:475-88.
66. Sage AP, Martinez VD, Minatel BC, et al. Genomics and epigenetics of malignant mesothelioma. *High Throughput.* 2018; 27;7(3):20.
67. Hinz TK, Heasley LE. Translating mesothelioma molecular genomics and dependencies into precision oncology-based therapies. *Semin Cancer Biol.* 2020; 61:11-22.
68. 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; 10(3):492-9.
69. Yoshimura M, Kinoshita Y, Hamasaki M, et al. Highly expressed EZH2 in combination with BAP1 and MTAP loss, as detected by immunohistochemistry, is useful for differentiating malignant pleural mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia. *Lung Cancer.* 2019; 130:187-93.
70. Ladanyi M, Sanchez Vega F, Zauderer M. Loss of BAP1 as a candidate predictive biomarker for immunotherapy of mesothelioma. *Genome Med.* 2019; 11(1):18.
71. Bronte G, Delmonte A, Burgio MA, et al. Impressive clinical response to anti-PD-1 therapy in epithelioid mesothelioma with high clonal PD-L1 expression and EML4-ALK rearrangement. *Lung Cancer.* 2020; 142:47-50.
72. Vivero M, Bueno R, Chirieac LR. Clinicopathologic and genetic characteristics of young patients with pleural diffuse malignant mesothelioma. *Mod Pathol.* 2018; 31:122-31.
73. Galateau Salle F, Le Stang N, Tirode F, et al. Comprehensive molecular and pathologic evaluation of transitional mesothelioma assisted by deep learning approach: a multi-institutional study of the International Mesothelioma Panel from the MESOPATH Reference Center. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(6):1037-53.
74. Quetel L, Meiller C, Assié JB, et al. Genetic alterations of malignant pleural mesothelioma: association with tumor heterogeneity and overall survival. *Mol Oncol.* 2020; 14(6):1207-23.

3. 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 (MP) (2-3). In realtà, nonostante la ricerca sia molto attiva in questo campo, il punto di vista attuale è che uno screening del MP 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 o meno il paziente 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 MP, 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-TC 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-TC ha dimostrato una maggiore sensibilità, specificità e accuratezza nello staging linfonodale (20), per quanto 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-TC 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-TC 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 3.1 e tabella 3.2) (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 3.1: 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 3.2: 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. Clin Radiol. 2018; 73(12):1014-24.
2. Armato SG III, Blyth KG, Keating JJ, et al. 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, et al. Diagnostic imaging and workup of malignant pleural mesothelioma. Acta Biomed. 2017; 88(2):134-42.
4. Falaschi F, Romei C, Fiorini S, et al. 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):S262-8.
5. Sartori S, Postorivo S, Vede FD, et al. 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, et al. Derivation and validation of a CT scan scoring system for discriminating malignant from benign pleural effusions. *Chest*. 2015; 147(2):513-9.
8. Hallifax RJ, Haris M, Corcoran JP, et al. Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy. *Thorax*. 2015; 70:192-3.
9. Tsimas S, Stobo DB, Alexander L, et al. 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, et al. Computer-aided volumetric assessment of malignant pleural mesothelioma on CT using a random walk-based method. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2017; 12:529-38.
11. Opitz I, 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(11):1634-41.
12. Rusch VW, Gill R, Mitchell A, et al. A multicenter study of volumetric computed tomography for staging malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2016; 102(4):1059-66.
13. Gill RR, Gerbaudo VH, Jacobson FL, et al. MR imaging of benign and malignant pleural disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2008; 16(2):319-39.
14. Miraldi Clemente Pessoa F, Severo Alves de Melo A, Soares Souza A Jr., et al. Applications of magnetic resonance imaging of the thorax in pleural diseases: a state-of-the-art review. *Lung*. 2016; 194:501-9.
15. Gill RR, Umeoka S, Mamata H, et al. 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, et al. MR imaging of pleural neoplasms. *Top Magn Reson Imaging*. 2018; 27(2):73-82.
17. Porcel JM, Hernández P, Martínez-Alonso M, et al. Accuracy of fluorodeoxyglucose-PET imaging for differentiating benign from malignant pleural effusions a meta-analysis. *Chest*. 2015; 147(2):502-12.
18. Sun Y, Yu H, Ma J, et al. The role of 18F-FDG PET/CT integrated imaging in distinguishing malignant from benign pleural effusion. *PLoS One*. 2016; 11(8):e0161764.
19. Martini K, Meier A, Opitz I, et al. Diagnostic accuracy of sequential co registered PET + MR in comparison to PET/CT in local thoracic staging of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2016; 94:40-5.
20. Zahid I, Sharif S, Routledge T, et al. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011; 12(2):254-9.
21. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al. 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(1):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(6):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(8):537-47.
24. Murray JG, Erasmus JJ, Bahtiar EA, et al. Talc pleurodesis simulating pleural metastases on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol*. 1997; 168(2):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, et al. Does positron emission tomography offer prognostic information in malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011; 12(5):806-11.
27. Kitajima K, Doi H, Kuribayashi K, et al. Prognostic value of pretreatment volume-based quantitative 18F-FDG PET/CT parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol*. 2017; 86:176-83.
28. Kanemura S, Kuribayashi K, Funaguchi N, et al. 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. *Eur J Radiol*. 2017; 86:92-8.
29. Billè A, Chicklore S, Okiror L, et al. Patterns of disease progression on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in patients with malignant pleural mesothelioma undergoing multimodality therapy with pleurectomy/decortication. *Nucl Med Commun*. 2013; 34(11):1075-83.
30. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2004; 15(2): 257-60.
31. Liu F, Zhao B, Krug LM, et al. 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(6):879-84.
32. Labby ZE, Nowak KA, Dignam JJ, et al. Disease volumes as a marker for patient response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2013; 24(4):999-1005.

4. 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'emittoce 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 esploratoria suggerisce una possibile differenza in OS tra pazienti con malattia metastatica in una singola sede e pazienti con malattia plurimetastatica (6).

La proposta per la nona edizione del sistema TNM si caratterizza per alcune novità (7-10). Per quanto concerne la stadiazione clinica (cTNM), viene proposto il parametro Psum, derivato dalla somma algebrica dello spessore pleurico massimo (a livello della parete toracica o mediastinico) misurato sul piano assiale a tre diversi livelli del torace (superiore, medio, inferiore). Le linee di demarcazione dei tre livelli sono rappresentate da una linea che scorre al di sopra dell'arco aortico e al di sopra dell'atrio sinistro, rispettivamente. Viene inoltre proposto il coinvolgimento della scissura quale ulteriore parametro clinico da valutare. Tale coinvolgimento viene valutato in termini di spessore massimo della scissura stessa (Fmax). I tumori cT1 sono pertanto i tumori limitati alla pleura ipsilaterale con Psum ≤ 12 mm e senza coinvolgimento

della scissura ($F_{max} \leq 5$ mm). I tumori cT2 coinvolgono la pleura ipsilaterale, con $P_{sum} \leq 12$ mm ma almeno uno tra: interessamento della scissura ($F_{max} > 5$ mm); invasione del grasso mediastinico; singola area di coinvolgimento dei tessuti molli della parete toracica; tumori con $P_{sum} > 12$ mm e ≤ 30 mm con o senza: coinvolgimento della scissura ($F_{max} > 5$ mm); invasione del grasso mediastinico; singola area di coinvolgimento dei tessuti molli della parete toracica. Le neoplasie cT3 sono invece caratterizzate da coinvolgimento della pleura ipsilaterale, $P_{sum} > 30$ mm con o senza: coinvolgimento della scissura ($F_{max} > 5$ mm); invasione del grasso mediastinico; singola area di coinvolgimento dei tessuti molli della parete toracica. Infine, i tumori cT4 comprendono i tumori con invasione diretta di strutture ossee della parete toracica, di organi mediastinici, invasione diffusa della parete toracica, estensione diretta attraverso diaframma o pericardio, estensione diretta alla pleura controlaterale, con versamento pericardico maligno. Nella nuova proposta di TNM, il descrittore T patologico viene invece poco modificato. L'unica modificazione riguarda il passaggio da pT1 a pT2 dei tumori che infiltrino la scissura. Non sono invece previste modificazioni dei descrittori N ed M. Al momento della stesura delle presenti Linee guida non è ancora in vigore la nona edizione del TNM.

Tabella 4.1: Classificazione TNM (ottava edizione)

Classificazione	Descrizione
T	Tumore primitivo
Tx	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Assenza di evidenza del tumore primitivo
T1	Il tumore coinvolge la pleura parietale omolaterale oppure la sola pleura viscerale, con o senza coinvolgimento di pleura viscerale, mediastinica o diaframmatica
T2	Il tumore coinvolge la pleura omolaterale (viscerale o parietale) con almeno uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> coinvolgimento del muscolo diaframma invasione del parenchima polmonare
T3	Il tumore coinvolge la pleura omolaterale (viscerale o parietale) con almeno uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> coinvolgimento della fascia endotoracica invasione del grasso mediastinico focus solitario di tumore che invade i tessuti molli della parete toracica coinvolgimento del pericardio non trasmurale
T4	Il tumore coinvolge la pleura omolaterale (viscerale o parietale) con almeno uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> estensione diffusa o multifocale alla parete toracica con o senza erosione costale associata estensione diretta al peritoneo attraverso il diaframma estensione alla pleura controlaterale estensione diretta del tumore agli organi mediastinici (esofago, trachea, cuore, grandi vasi) estensione diretta del tumore a vertebre, forami intervertebrali, midollo spinale estensione del tumore alla superficie interna del pericardio (con o senza versamento pericardico)

N	<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
M	<i>Metastasi a distanza</i>
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

Tabella 4.2: Raggruppamento in stadi

Stadio	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2, T3	N0	M0
II	T1, T2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Qualsiasi N	M0
IV	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

Bibliografia

1. Brierley JB, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. UICC TNM Classification of malignant tumors, 8th edition. John Wiley & Sons, 2017.
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; 7:1631-9.
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; 11:2082-8.
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; 11:2089-99.
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; 11:2100-11.
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; 11:2112-9.

7. Gill RR, Nowak AK, Giroux DJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Mesothelioma Staging Project: proposals for revisions of the “T” descriptors in the forthcoming Ninth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2024; 19(9):1310-25.
8. Bille A, Ripley RT, Giroux DJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Mesothelioma Staging Project: proposals for the “N” descriptors in the forthcoming Ninth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2024; 19(9):1326-38.
9. Kindler HL, Rosenthal A, Giroux DJ, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: proposals for the “M” descriptors in the forthcoming Ninth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2024; 19(11):1564-77.
10. Nowak AK, Giroux DJ, Eisele M, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Pleural Mesothelioma Staging Project: proposal for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Ninth) edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2024; 19(9):1339-51.

5. Diagnostica invasiva

Quesito 1. Nel paziente con sospetto mesotelioma pleurico la toracosopia è raccomandabile rispetto ad altre tecniche diagnostiche invasive?

Per identificare gli studi che hanno valutato l'accuratezza diagnostica della toracosopia in pazienti con sospetto mesotelioma pleurico è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 1664 studi. Sono stati esclusi: revisioni narrative della letteratura, studi o abstract non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, 13 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

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 (1-4); 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. Una serie francese del 1993 ha incluso 188 pazienti affetti da mesotelioma pleurico diagnosticato mediante toracosopia con strumento rigido, dimostrando una resa diagnostica del 98% (1). Tale procedura si associava a enfisema sottocutaneo (n=1), infezione pleurica (n=4), sanguinamento inferiore a 100 ml (n=3), iperpiressia per 24-48 ore (n=26). Un secondo studio retrospettivo danese ha suggerito una sensibilità diagnostica pari al 90,4% in 147 pazienti, dei quali 136 con versamento pleurico a qualunque eziologia (2). La sensibilità e la specificità relativamente alla diagnosi di neoplasia (n=91) erano pari all'88% e al 96%, rispettivamente. Tra questi pazienti, 31 erano affetti da mesotelioma. Il tasso complessivo di complicanze nella popolazione compresa nello studio risultava pari al 3% (1 caso di empiema; 1 fistola pleuro-cutanea; 1 insembramento del tramite da parte del tumore; 2 pazienti sottoposti a nuovo posizionamento di tubo toracico). Lo studio di Galbis et al. ha invece valutato il ruolo della toracosopia nella diagnosi eziologica del versamento pleurico (3). Lo studio ha arruolato 110 pazienti, 87 dei quali già sottoposti ad accertamento mediante biopsia pleurica o esame citologico del liquido pleurico e 54 con una classificazione clinica della causa del versamento (neoplastica vs benigna). L'eziologia maligna veniva confermata in 37 su 38 pazienti, mentre la toracosopia permetteva di classificare come affetti da neoplasia 37 dei 56 pazienti con versamento

ad eziologia non chiara. La toracosopia, inoltre, confermava l'eziologia non maligna in tutti i 16 pazienti senza sospetto clinico di malattia neoplastica. Le complicanze riportate dagli autori comprendevano iperpiressia (n=11), enfisema sottocutaneo (n=1), aritmia cardiaca (n=1), perdita aerea della durata superiore a 3 giorni (n=2). Infine, lo studio di Brims et al. ha valutato in modo retrospettivo i dati clinico-radiologici di 58 pazienti sottoposti a toracosopia in un singolo centro in un arco temporale di 1 anno (4). I 57 pazienti per i quali erano disponibili tutti i dati clinici erano tutti affetti da versamento pleurico di tipo essudatizio a citologia negativa. La toracosopia permetteva una diagnosi istologica in tutti i pazienti, in 40 dei quali neoplastica (25 casi di mesotelioma, 15 di altri tumori). Gli autori riportavano quali complicazioni l'ipotensione peri-procedurale (7%), il dolore peri-procedurale (10,5%) e post-procedurale (15,8%), la cellulite sul sito del drenaggio (7%), polmonite (7%), empiema (3,5%), polmone intrappolato (17,5%), enfisema sottocutaneo (5,3%).

Nonostante le biopsie effettuate tramite esame videotorascopico a singolo accesso abbiano una resa diagnostica inferiore rispetto a quelle effettuate a cielo aperto (5-7), queste ultime sono gravate da maggiore morbidità e da un incremento del rischio di impianti tumorali a livello della parete toracica (8). Pertanto è raccomandato, quando possibile, l'esame videotorascopico 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.

La scelta tra biopsia imaging-guidata e toracosopia è basata sulla valutazione del singolo caso. Uno studio turco, condotto in pazienti con versamento pleurico essudatizio ed esame citologico non diagnostico, ha confrontato l'utilizzo di biopsia mediante ago di Abrams TC-guidata con l'esame con torascopio rigido (9). Lo studio, monocentrico, randomizzato, ha incluso 124 pazienti con un'età mediana di circa 61 anni, dei quali 62 sono stati sottoposti a biopsia e 62 a toracosopia. Dei 124, 80 pazienti sono risultati affetti da neoplasia (33 dei quali da mesotelioma), mentre nei restanti casi veniva identificata una causa non tumorale

(tubercolosi in 19 casi). I risultati suggeriscono una maggior sensibilità dell'esame toracoscopico per quanto concerne le diagnosi oncologiche (95,2% vs 86,8%) seppure la differenza non risulti statisticamente significativa ($\chi^2=1,761$; $df=1$; $p=0,184$). Maskell et al. hanno invece randomizzato 50 pazienti consecutivi (con versamento pleurico a sospetta eziologia neoplastica ma esame citologico negativo) a biopsia con ago di Abrams TC-guidata o biopsia TC-guidata con ago tranciante (10). Fattore di stratificazione era lo spessore massimo della pleura (<5 mm o ≥ 5 mm). Nei 47 pazienti sottoposti a biopsia, la sensibilità nel diagnosticare una causa oncologica risultava superiore con l'ago tranciante rispetto alla biopsia con ago di Abrams (87% vs 47%), mentre la specificità era pari al 100% in entrambi i gruppi. Anche nei 19 pazienti con diagnosi di mesotelioma, la sensibilità della biopsia con ago tranciante risultava superiore (94% vs 55%). Gli autori riportano una sola complicanza avvenuta dopo biopsia con ago di Abrams (ematoma subcutaneo trattato conservativamente). Un altro studio retrospettivo monocentrico ha analizzato pazienti con diagnosi di mesotelioma pleurico e sottoposti a biopsia del torace imaging-guidata (TC o US) (11). Lo studio ha incluso 32 pazienti sottoposti a 33 procedure. La sensibilità della biopsia è stata pari all'81%; degli 8 pazienti con risultato falso negativo, 6 venivano successivamente sottoposti ad esame toracoscopico, uno a nuova biopsia ed un altro a chemioterapia. Gli autori non riportano un tasso significativo di complicanze.

Lo studio di Kao et al., retrospettivo monocentrico, ha valutato invece la concordanza tra la diagnosi biotipica pre-operatoria (toracotomica, toracoscopica o mediante biopsia transtoracica TC-guidata) e l'esame istologico su pezzo operatorio nel differenziare il sottotipo di MP in pazienti sottoposti a pleuro-pneumonectomia extra-pleurica (EPP) (12). Lo studio ha incluso 85 pazienti (81% sottoposti a toracosopia, 7% a toracotomia, 11% a biopsia TC-guidata, 1% a biopsia di una nodulazione toracica). In 83 pazienti la procedura pre-operatoria aveva portato ad una diagnosi di mesotelioma, mentre in 2 casi vi era soltanto un elevato sospetto di MP. Poiché 2 dei 19 pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante avevano ottenuto una risposta patologica completa, l'analisi è stata effettuata sui restanti 83 casi. Confrontando l'accuratezza diagnostica nel classificare il sottotipo di mesotelioma, la toracosopia raggiungeva il 74% vs 83% della biopsia toracotomica vs 44% della biopsia TC-guidata. I principali limiti dello studio risiedono nella sua natura retrospettiva, per la quale non è escludibile un selection bias circa il tipo di procedura diagnostica proposta, nella bassa numerosità dei pazienti sottoposti a biopsia TC-guidata e nell'assenza della descrizione

circa il tipo di device utilizzato per la biopsia. Per questi motivi, lo studio non permette di trarre conclusioni certe. Una recente revisione sistematica con metanalisi ha confrontato l'accuratezza diagnostica e la sicurezza della toracosopia medica rispetto alla biopsia pleurica transtoracica in pazienti con versamento pleurico ad eziologia non nota (13). La revisione ha incluso 10 studi relativi alla biopsia transtoracica e 23 sulla toracosopia, confermando la superiorità di quest'ultima in termini sia di sensibilità che di specificità, rapporto di verosimiglianza positivo e negativo, e OR diagnostico. In particolare, la maggior accuratezza diagnostica era evidente nei casi di neoplasia e significativamente superiore nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico (26% vs 42%, $p < 0,001$). Come atteso, il tasso di complicanze era inferiore per la biopsia transtoracica (pooled rate, 5% vs 8%).

Indipendentemente dai risultati di questi studi, specialmente in pazienti con malattia estesa o qualora l'esame toracoscopico non sia indicato, può essere proposto un accertamento bioptico percutaneo sotto guida ecografica o TC di lesioni pleuriche o di sedi metastatiche evidenziate all'imaging, che può raggiungere una sensibilità elevata con basse percentuali di complicanze (14-15). Il limite nella differenziazione per sottotipo istologico, seppur riportato e plausibile (vista la minor quantità di materiale ottenibile mediante approccio bioptico percutaneo rispetto ad una procedura chirurgica), potrebbe non risultare invece clinicamente rilevante in pazienti non candidabili a toracosopia a causa delle condizioni generali e pertanto difficilmente candidabili a trattamento sistemico standard.

Limiti: Molti degli studi risultano piuttosto datati, pertanto potrebbero sovrastimare i rischi peri-procedurali e post-procedurali degli attuali esami toracoscopici. Di contro, la stessa citologia su versamento pleurico, grazie alle moderne tecniche di analisi del materiale (ad es. cell-block, utilizzo di marcatori immunoistochimici), risulta sicuramente diagnostica in una percentuale più elevata di casi rispetto a quanto riportato nello studio di Boutin et al. Tuttavia, tale resa diagnostica non raggiunge sicuramente il 98%. Lo studio di Kao et al., che ha invece analizzato la concordanza tra diverse tecniche diagnostiche nel differenziare il sottotipo di mesotelioma, pur suggerendo che l'approccio toracoscopico e la biopsia toracotomica siano superiori alla biopsia transtoracica, risente della bassa numerosità campionaria di quest'ultimo gruppo nonché del disegno (retrospettivo monocentrico). Un limite importante è poi dato dalla

scarsa descrizione in termini di performance status, trattamenti effettuati e sopravvivenza in molti di questi studi. Ciò ne limita ulteriormente la trasferibilità.

Bilancio beneficio/danno: Il bilancio beneficio/danno è a favore della toracosopia diagnostica in pazienti in grado di tollerare la procedura e per i quali sia indicato un trattamento attivo qualora sia confermata la diagnosi oncologica. Inoltre, la maggiore concordanza riportata tra diagnosi tramite biopsia toracoscopica e report patologico dopo chirurgia fa preferire tale procedura nell'ottica di un'accurata selezione del paziente da candidare ad intervento. Di contro, in pazienti "fragili", il solo esame citologico su versamento pleurico e/o la biopsia percutanea sotto guida TC o US di lesioni pleuriche o secondarie evidenti all'imaging mostrano un migliore bilancio beneficio/danno, in quanto caratterizzati da minor invasività della procedura, scarso tasso di complicanze gravi, non necessità assoluta di ricovero ospedaliero a fronte di una variabile resa diagnostica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nel paziente con sospetto mesotelioma pleurico operabile la toracosopia dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione diagnostica (1-9, 12-13)	Forte a favore
Bassa	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 possono essere presi in considerazione e sostituire tale procedura (7-12)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 2. Nel paziente con mesotelioma pleurico potenzialmente operabile con sospetto coinvolgimento linfonodale mediastinico, una stadiazione linfonodale mediastinica invasiva è raccomandata?

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 (12).

Qualora il paziente sia potenzialmente candidabile a chirurgia citoriduttiva 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 (16-19).

Per identificare gli studi che hanno valutato la stadiazione linfonodale mediastinica invasiva in pazienti con mesotelioma pleurico potenzialmente operabile con sospetto coinvolgimento linfonodale mediastinico è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 504 studi. Sono stati esclusi: revisioni della letteratura, case report, abstract non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, solo 6 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico. Nella serie dell'Università di Toronto, che ha incluso 50 pazienti sottoposti ad EPP tra il 1993 ed il 2005, la frequenza di pN2 risultava sovrapponibile nei pazienti che fossero stati sottoposti (n=29, di cui 26 con esito negativo) o meno (n=21) a mediastinoscopia pre-operatoria (18). Tra i 19 pazienti con mediastinoscopia negativa sottoposti a intervento chirurgico nella stessa seduta, 9 si dimostravano pN0, 4 pN1 e 6 pN2. Pertanto, il valore predittivo negativo di tale procedura risultava pari al 68%.

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 (ad es. stazioni 8 e 9) o meno facilmente accessibili (stazione 4L) per via transbronchiale, l'aspirato/biopsia linfonodale può essere eseguito per via transesofagea 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 citoriduttiva massimale, e nei casi in cui metodiche meno invasive (ad es. EBUS/EUS) abbiano avuto esito negativo, è indicata l'esecuzione di una stadiazione con metodica chirurgica (ad es. mediastinoscopia o laparoscopia) (13).

Uno studio retrospettivo condotto presso l'MD Anderson Cancer Center di Houston ha valutato 85 pazienti affetti da mesotelioma pleurico potenzialmente operabili e sottoposti a staging mediastinico mediante mediastinoscopia cervicale (n=50, 59%), EBUS (n=38, 45%) o entrambe le procedure (n=3, 4%) (20). L'età mediana dei pazienti era pari a 63 anni e 13 (12%) erano di sesso femminile. L'istologia risultava epitelioide in 66 pazienti (78%), senza differenze significative nei due gruppi di pazienti. La resa diagnostica (definita come presenza nel campione di linfociti) era pari al 100% per la mediastinoscopia e all'84% per l'EBUS. Una media pari a 2,6 stazioni linfonodali veniva campionata tramite EBUS mentre tale valore raggiungeva

3,1 con la mediastinoscopia ($p < 0,001$). In 18 dei 38 pazienti con mediastinoscopia negativa poi sottoposti a intervento chirurgico (EPP o P/D) era presente interessamento linfonodale alla stadiazione patologica, contro 10 dei 22 stadiati con EBUS. La sensibilità ed il valore predittivo negativo erano pari a 28% e 49% per la mediastinoscopia, e a 59% e 57% per l'EBUS, rispettivamente. Relativamente alle stazioni N2, EBUS risultava in una sensibilità del 52% vs 28% della mediastinoscopia, 38% della TC e 39% della PET.

Lo staging linfonodale mediante EBUS è stato poi valutato in modo retrospettivo all'interno di un protocollo di trattamento multimodale di pazienti affetti da mesotelioma pleurico di nuova diagnosi, cT1-3 N0M0 all'imaging (CT e PET) (21). L'età mediana dei 48 pazienti inclusi nello studio era pari a 70 anni (range 48-84), 39 pazienti erano maschi (81,3%) e 28 esposti ad asbesto (58,3%). La maggior parte dei pazienti ($n=34$, 70,8%) era affetta da mesotelioma epitelioide. La distribuzione per stadi clinici era la seguente: 18,8% stadio I; 10,4% stadio II; 47,9% stadio III; 22,9% stadio IV. Un intervento chirurgico di EPP (dopo radioterapia neoadiuvante) veniva effettuato in 17 casi, mentre 2 pazienti ricevevano chemio-radioterapia, 10 sola chemioterapia, 12 palliazione esclusiva, mentre 7 non operati risultavano persi al follow-up. La prevalenza di malattia N2/N3 risultava pari al 35,4%. La sensibilità e specificità della EBUS-TBNA risultavano del 16,7% e 100%, rispettivamente, con un valore predittivo negativo ed un valore predittivo positivo del 100% e 68,8%, rispettivamente, per un'accuratezza diagnostica del 70,6%. Inoltre, la stadiazione endoscopica permetteva di evitare un intervento non necessario in 9 pazienti.

Uno studio prospettico di fattibilità ha indagato l'utilizzo dell'EUS in 32 pazienti consecutivi in pazienti affetti da mesotelioma pleurico con stadiazione cT3cN1cM0 o inferiore e candidabili a chemioterapia seguita da EPP e radioterapia (22). La stadiazione clinica comprendeva TC e, in 31 pazienti, PET. L'età mediana dei pazienti era pari a 61 anni (range 40-67), 26 erano maschi e 26 affetti da mesotelioma epitelioide. Gli stadi clinici erano così distribuiti: I ($n=13$) 41%, II ($n=8$) 25% e III ($n=11$) 34%. L'EUS identificava un target linfonodale in 25 pazienti (78%), mentre nei restanti 7 pazienti non erano evidenti linfonodi con diametro superiore a 4-5 mm che consentissero una biopsia sicura. La sensibilità dell'EUS FNA risultava pari all'80% con una specificità del 100%, utilizzando lo staging patologico post-operatorio come riferimento (17 su 21 pazienti giunti a chirurgia). L'unica complicanza riportata è un caso di perforazione correlata alla procedura.

Una serie retrospettiva monocentrica che ha analizzato 6 pazienti affetti da mesotelioma pleurico e sottoposti ad 8 prelievi di stazioni N2 mediante EUS riporta un tasso di falsi negativi pari al 25%, in assenza di complicanze correlate alla procedura (23). Va sottolineato che l'organizzazione prevedeva la presenza di un citopatologo in sala endoscopica per valutare l'adequatezza del campione ed effettuare, quando possibile, una diagnosi preliminare. Un'ulteriore serie retrospettiva monocentrica riporta 4 casi di mesotelioma pleurico diagnosticato mediante EBUS-TBNA (24). La biopsia era effettuata a livello di massa mediastinica (2 casi), della lesione pleurica (1 caso) e di un'adenopatia in regione carinale (1 caso). Lo studio non riporta complicanze legate alla procedura.

Limiti: Per la maggior parte gli studi sono casistiche retrospettive e di singoli centri. Inoltre, lo staging pre-operatorio negli studi meno recenti non comprendeva le moderne TC a strati sottili né l'utilizzo della PET. Infine, l'eterogeneità della popolazione (per staging clinico, istologia, caratteristiche demografiche) rende impossibile una comparazione tra le diverse tecniche in questo specifico setting di malattia.

Bilancio beneficio/danno: Globalmente, pur con i limiti elencati, il bilancio di una stadiazione mini-invasiva del mediastino in pazienti candidabili per stadio clinico ad intervento chirurgico risulta a favore del beneficio, tenendo conto dello scarso numero di complicanze riportate da EBUS/EUS/mediastinoscopia rispetto alle complicanze attese di un intervento chirurgico maggiore (EPP o P/D) per una malattia già localmente avanzata e prognosticamente sfavorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La stadiazione linfonodale mediastinica (mediante EBUS, EUS, EUS-B) dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione nei pazienti candidabili a chirurgia (18, 20-24)	Forte a favore*
COI: nessun conflitto dichiarato		

* Situazione pragmatica suggerita da GRADE.

Bibliografia

1. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: diagnosis. Cancer. 1993; 72(2):389-93.
2. Hansen M, Faurschou P, Clementsen P. Medical thoracoscopy results and complications in 146 patients: a retrospective study. Respir Med. 1998; 92(2):228-32.

3. 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(1):57-60.
4. Brims FJH, Arif M, Chauhan AJ, et al. Outcomes and complications following medical thoracoscopy. *Clin Respir J*. 2012; 6(3):144-9.
5. 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(10):2248-52.
6. 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(5):1774-6.
7. Attanoos RL, Gibbs AR. The comparative accuracy of different pleural biopsy techniques in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology*. 2008; 53(3):340-4.
8. 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*. Lyon: IARC Press, 128-36.
9. 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(6):1362-8.
10. 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(9366):1326-30.
11. Welch BT, Eiken PW, Atwell TD, et al. A single-institution experience in percutaneous image-guided biopsy of malignant pleural mesothelioma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017; 40(6):860-3.
12. 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(3):602-5.
13. Wei Y, Shen K, Lv T, et al. Comparison between closed pleural biopsy and medical thoracoscopy for the diagnosis of undiagnosed exudative pleural effusions: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2020; 9(3):446-58.
14. 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.
15. Bibby AC, Maskell NA. Pleural biopsies in undiagnosed pleural effusions; Abrams vs image-guided vs thorascopic biopsies. *Curr Opin Pulm Med*. 2016; 22:392-8.
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(6):1172-8.
17. 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(4):577-80.
18. 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(1):111-6.
19. Nakas A, Waller D, Lau K, et al. The new case of cervical mediastinoscopy in selection of radical surgery for malignant mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 42(1):72-6.
20. Rice DC, Steliga MA, Stewart J, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88(3):862-8.
21. Czarniecka-Kujawa K, de Perrot M, Keshavjee S, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration mediastinal lymph node staging in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2019; 11(2):602-12.
22. Tournoy KG, Burgers SA, Annema JT, et al. Transesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration in the preoperative staging of malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(19):6259-63.
23. Bean SM, Eloubeidi MA, Cerfolio R, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is useful for nodal staging in patients with pleural mesothelioma. *Diagn Cytopathol*. 2008; 36(1):32-7.
24. Ghigna MR, Crutu A, Florea V, et al. The role of endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of pleural mesothelioma. *Cytopathology*. 2016; 27(4):284-8.

6. 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 videotoracosopia 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 extra-pleurica, 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 3. Nel paziente con versamento pleurico maligno, la toracentesi eco-guidata è raccomandabile rispetto ad una toracentesi con repere clinico/anatomico?

Per identificare gli studi che hanno valutato la toracentesi eco-guidata in pazienti con versamento pleurico maligno è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 4073 studi. Sono stati esclusi: revisioni della letteratura, case report, abstract non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, solo 5 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

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. Due studi osservazionali (6-7), condotti in pazienti con versamento pleurico (sia ad eziologia maligna che non), hanno invece valutato l'efficacia e la sicurezza della toracentesi eco-guidata utilizzando cateteri pleurici, suggerendone la sicurezza ed efficacia, specie in caso di versamento pleurico massivo ed in assenza di concamerazioni pleuriche. Una metanalisi, 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 (OR 0,3; IC95% 0,2-0,7) (8). 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 (OR 0,81; IC95% 0,74-0,90) (9).

Limiti: Non è disponibile alcuno studio prospettico randomizzato di confronto tra le due procedure. Inoltre la maggior parte degli studi è di tipo monocentrico, cosa che comporta limiti di trasferibilità in altre realtà.

Bilancio beneficio/danno: Pur con i limiti esposti, vista la bassa probabilità di pneumotorace iatrogeno evidenziata da tutti gli studi valutati e l'assenza di rischi derivanti dall'utilizzo di ultrasuoni, il bilancio è a favore, ove disponibile, dell'utilizzo della guida ecografica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La toracentesi eco-guidata può essere presa in considerazione in pazienti con versamento pleurico maligno (5-9)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 4. Nel paziente affetto da versamento pleurico maligno recidivato e nel quale sia indicata la pleurodesi, il talco è raccomandabile rispetto ad altri agenti sclerosanti?

Per identificare gli studi che hanno valutato l'efficacia del talco in pazienti affetti da versamento pleurico maligno recidivato e nei quali è indicata la pleurodesi è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 1841 studi. Sono stati esclusi: revisioni

narrative della letteratura, case report, abstract non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, solo 2 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

La polvere di talco è attualmente l'agente sclerosante di scelta per la pleurodesi, sia essa insufflata durante toracosopia o iniettata in sospensione tramite tubo di drenaggio al letto del paziente. Una network metanalisi 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 (10). Una metanalisi 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 torascopica, drenaggio pleurico) suggerisce un rischio relativo di successo pari a 1,21 (IC95% 1,01-1,45; $p=0,035$), seppure con un'elevata eterogeneità tra gli studi ($I^2=71,1\%$; $p < 0,001$) (11). La stessa metanalisi suggerisce inoltre una maggiore efficacia della pleurodesi per via torascopica rispetto a quella insufflativa al letto del paziente (RR 1,74; IC95% 1,11-2,73; $p=0,015$). Nella metanalisi, la pleurodesi con talco non mostra significative differenze rispetto alle altre procedure in termini di incidenza di febbre (6 studi; RR 1,15; IC95% 0,69-1,94; $p=0,589$), dolore (6 studi; RR 0,74; IC95% 0,40-1,40; $p=0,360$), enfisema sottocutaneo (4 studi; RR 1,35; IC95% 0,45-4,08; $p=0,596$), infezioni della ferita (5 studi; RR 2,18; IC95% 0,85-5,58; $p=0,016$).

Uno studio prospettico volto a valutare l'efficacia della pleurodesi torascopica rispetto alla pleurodesi al letto del paziente (TAPPS trial) è in corso (12).

Limiti: L'eterogeneità degli studi analizzati nelle 2 metanalisi citate è il limite principale delle evidenze disponibili.

Bilancio beneficio/danno: A fronte delle evidenze disponibili, seppur con i limiti citati, il bilancio è a favore della pleurodesi con talco sterile rispetto ad altri agenti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nel paziente affetto da versamento pleurico maligno recidivato nel quale sia indicata una pleurodesi, il talco sterile dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (10-11)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 5. Nel paziente affetto da mesotelioma pleurico con versamento pleurico, una chirurgia parziale toracoscopica è raccomandabile rispetto alla pleurodesi con talco?

Per identificare gli studi che hanno valutato l'efficacia della chirurgia parziale toracoscopica in pazienti affetti da mesotelioma pleurico con versamento pleurico è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 981 studi. Sono stati esclusi: revisioni narrative della letteratura, case report, abstract non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, solo 1 studio randomizzato e controllato è stato considerato di interesse per il quesito clinico.

Nello studio randomizzato MesoVATS (13), 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 era di sesso maschile, 44% vs 53% con rischio prognostico elevato secondo la scala EORTC; l'84% dei pazienti era affetto da mesotelioma di tipo epitelioide, l'80% aveva PS ECOG 0-1, il 78% era in stadio 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. Su 87 pazienti, 78 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% (IC95% 41-62) per la VAT-PP vs 57% (IC95% 46-66) per la pleurodesi con talco (HR 1,04; IC95% 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 2 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.

Limiti: Lo studio presenta alcune limitazioni. Quando 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 limiti negli obiettivi secondari quali, ad esempio, le preferenze dei pazienti o dei clinici rispetto ad uno dei due trattamenti.

Bilancio beneficio/danno: A fronte di una maggiore incidenza di complicanze e durata del ricovero, in assenza di un beneficio in termini di sopravvivenza, il rapporto beneficio/danno della chirurgia parziale toracoscopica risulta sfavorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In pazienti affetti da mesotelioma pleurico con versamento pleurico, la chirurgia parziale toracoscopica non deve essere presa in considerazione (13)	Forte a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Waller DA, Morritt GN, Forty J. Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Chest*. 1995; 107(5):1454-6.
2. Halstead JC, Lim E, Venkateswaran RM, et al. Improved survival with VATS pleurectomy-decortication in advanced malignant mesothelioma. *Eur J Surg Oncol*. 2005; 33(3):314-20.
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(6):1117-21.
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(1):83-8.
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. Liu YH, Lin YC, Linag SJ, et al. Ultrasound-guided pigtail catheters for drainage of various pleural diseases. *Am J Emerg Med.* 2010; 28(8):915-21.
7. 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; 23(2):138-45.
8. Gordon CE, Feller-Kopman D, Balk EM, et al. Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2010; 170(4):332-9.
9. Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improve the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest.* 2013; 143(2):532-8.
10. Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 4:CD010529.
11. Xia H, Wang XJ, Zhou Q, et al. Efficacy and safety of talc pleurodesis for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(1):e87060.
12. 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.
13. 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(9948):1118-27.

7. Chirurgia del mesotelioma

L'obiettivo primario della chirurgia nell'ambito del mesotelioma pleurico, a prescindere dal tipo di approccio utilizzato (EPP vs P/D), è l'ottenimento di una resezione macroscopica completa (1).

Il trattamento chirurgico rimane una delle opzioni nell'ambito della terapia multimodale del mesotelioma pleurico nonostante il suo reale beneficio sia ancora oggetto di dibattito, in quanto nessuno studio ad oggi ha dimostrato un reale vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a chirurgia all'interno di trattamenti multimodali (2-3).

La superiorità di una tecnica chirurgica rispetto all'altra è ancora argomento dibattuto e la decisione di effettuare una EPP piuttosto che una P/D è basata più su personali esperienze chirurgiche che su reali evidenze scientifiche (4-5). La recente pubblicazione dello studio MARS 2, trial di fase III randomizzato che ha confrontato chemioterapia con platino e pemetrexed per 6 cicli rispetto a chemioterapia per 2 cicli seguita da P/D (eventualmente estesa) e altri 4 cicli di chemioterapia ha ulteriormente reinvigorito il dibattito scientifico (6). Infatti, tale studio, il cui endpoint principale era la sopravvivenza globale, è risultato negativo, con anzi un peggioramento della sopravvivenza nel gruppo di pazienti sottoposti a chirurgia. Lo studio ha numerosi limiti, primi tra tutti l'assenza di uno staging mediante PET e la valutazione di resecabilità effettuata mediante sola TC del torace con elevato numero di resezioni diaframmatiche, nonché l'elevata mortalità post-operatoria a testimoniare la possibile presenza di centri senza elevato expertise.

La chirurgia è controindicata in pazienti con basso performance status e in stadi avanzati di patologia (T4, N2-3 e M1), sebbene in passato sia stato proposto di considerare il coinvolgimento linfonodale N2 come un interessamento locale di malattia e quindi non come un fattore di esclusione da chirurgia, dato che i risultati dell'*International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) e dell'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) hanno dimostrato come la positività N2 non fosse un fattore influenzante la sopravvivenza (7).

La nuova stadiazione TNM (ottava edizione) ha tuttavia creato un nuovo N1 (che comprende i descrittori N1 ed N2 della precedente edizione) ed un nuovo N2 (precedentemente N3), in quanto la sopravvivenza globale risultava peggiore nei pazienti pN1 e pN2 rispetto ai pN0 senza però differenze tra pN1 e pN2 (8).

Inoltre, nonostante la chirurgia sia solitamente controindicata nei sottotipi di mesotelioma non epitelioide, uno studio recente (9) ha analizzato gli effetti della chirurgia su un'ampia serie di pazienti (n=878) affetti da mesotelioma sarcomatoide (n=524) e bifasico (n=354), in stadio I e II, dimostrando un vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ai pazienti non sottoposti a chirurgia (sopravvivenza mediana 7,56 mesi vs 4,21 mesi, $p < 0,01$ per i pazienti affetti da mesotelioma sarcomatoide; sopravvivenza mediana 15,8 mesi vs 9,3 mesi, $p < 0,01$ nei pazienti affetti da mesotelioma bifasico).

In pazienti con mesotelioma pleurico in stadio iniziale il ruolo della chemio-ipertermia intra-operatoria (HITOC) è stato valutato in studi retrospettivi ed in un unico studio prospettico che ha incluso 27 pazienti randomizzati a toracosopia video-assistita e pleurodesi vs P/D video-assistita associata ad HITOC (10-12). L'endpoint principale dello studio era la fattibilità dell'approccio sperimentale. Lo studio suggerisce che l'approccio chirurgico associato ad HITOC sia fattibile, con un possibile vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla pleurodesi. Lo studio è da considerarsi esploratorio, considerate l'assenza di un braccio di controllo che prevedesse la chirurgia resettiva e la scarsa numerosità del campione. Revisioni sistematiche e metanalisi indicano un possibile vantaggio in termini di sopravvivenza globale e libera da recidiva per i pazienti ricevanti HITOC, seppure gli studi considerati risultino estremamente eterogenei sia in termini di gruppi di controllo utilizzati che di procedure effettuate, nonché siano tutti di natura retrospettiva (13-15). La più recente revisione sistematica, peraltro, sottolinea tale eterogeneità riportando range di sopravvivenza globale mediana e intervallo libero da malattia compresi tra 11 e 75 mesi e 7,2 e 57 mesi, rispettivamente, nei pazienti trattati con chirurgia ed HITOC (16). Va inoltre sottolineato come il trattamento di chemio-ipertermia intra-operatoria possa associarsi ad un aumento di morbidità e mortalità, particolarmente in pazienti sottoposti ad EPP.

L'iter chirurgico impone un'attenta selezione dei pazienti candidabili, in particolare per quanto riguarda comorbidità e riserva funzionale cardio-respiratoria; inoltre risulta sempre più indispensabile che il trattamento di tale patologia venga riservato a centri altamente specializzati e con team multidisciplinari dedicati.

Quesito 6. Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico candidabili a chirurgia, un intervento di pleuro-pneumonectomia extra-pleurica (EPP) è raccomandabile rispetto a un intervento di pleurectomia/decorticazione (P/D) eventualmente estesa (eP/D)?

Per identificare gli studi rispondenti al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 1639 studi. Sono stati esclusi: revisioni narrative della letteratura, case report, abstract non contenenti i dati circa gli outcome di interesse.

Non sono disponibili studi prospettici che abbiano confrontato le due tecniche chirurgiche. Tuttavia, in letteratura sono disponibili alcune revisioni sistematiche e metanalisi che hanno analizzato il ruolo della pleuro-pneumonectomia extra-pleurica (EPP) e della pleurectomia/decorticazione (P/D), anche estesa (eP/D). In conclusione, 4 revisioni sistematiche della letteratura sono state incluse.

Una metanalisi ha incluso 27 studi pubblicati tra il 1990 ed il 2014, quasi tutti basati su serie retrospettive (17). Nei 24 data set valutati erano presenti 1512 pazienti sottoposti a P/D e 1319 pazienti sottoposti ad EPP, alcuni sottoposti a trattamenti (neo)adiuvanti e/o multimodali. L'analisi della mortalità peri-operatoria (entro 30 giorni dall'intervento) è stata calcolata su 19 studi che non risultavano significativamente eterogenei. Tale analisi ha dimostrato una mortalità significativamente maggiore nel gruppo EPP rispetto al gruppo P/D (mortalità stimata 4,5% vs 1,7%; $p < 0,05$). Non vi erano invece differenze significative nella mortalità a 2 anni (23,8% per la P/D vs 25% per la EPP; $p = 0,003$), sebbene gli studi che riportavano tale dato fossero solo 9 e significativamente eterogenei tra loro. Infine, l'EPP era caratterizzata da maggior tasso di complicanze acute nei 15 studi che riportavano tale dato.

Una seconda metanalisi ha incluso 7 studi comparativi per un totale di 1145 pazienti, 632 sottoposti ad EPP e 513 ad eP/D, talvolta seguiti da trattamenti adiuvanti (18). La mortalità peri-operatoria risultava significativamente inferiore dopo intervento di eP/D rispetto ad EPP (2,9% vs 6,8%; RR 0,53; IC95% 0,31-0,91; $p = 0,02$; $I^2 = 0\%$). Anche la morbidità post-operatoria favoriva l'eP/D, seppure vi fosse maggiore eterogeneità tra gli studi (27,9% vs 62%; RR 0,44; IC95% 0,30-0,63; $p < 0,0001$; $I^2 = 44\%$). Non vi erano invece dati sufficienti per un confronto relativo alla sopravvivenza tra i 2 gruppi. Una revisione sistematica ha analizzato la qualità della vita rispettivamente in 102 pazienti sottoposti a EPP e 432 sottoposti a P/D inclusi in 17 lavori per un totale di 14 data set (2 da trial randomizzati, 10 da studi osservazionali prospettici, 2 da serie retrospettive) (19). La qualità dell'evidenza risultava pertanto bassa. Negli studi relativi all'EPP

era previsto sempre un trattamento multimodale (chemioterapia neoadiuvante o adiuvante, radioterapia adiuvante), mentre non in tutti gli studi relativi alla P/D venivano somministrati altri trattamenti peri-operatori. Inoltre, gli studi risultavano molto eterogenei nella misurazione della qualità di vita. Con tali limiti, la revisione indica una migliore qualità di vita dopo P/D, in particolare in domini relativi al funzionamento sociale, fisico ed alla salute globale.

Una recente revisione sistematica con metanalisi, comprendente 15 lavori che confrontassero tecniche chirurgiche in almeno 10 pazienti, ha confrontato eP/D ed EPP nonché P/D ed EPP in pazienti affetti da mesotelioma pleurico (20). Il lavoro ha analizzato l'outcome di 2674 pazienti confermando una mortalità a 30 giorni significativamente maggiore per l'EPP rispetto all'eP/D (OR 0,53; IC95% 0,33-0,85; $p < 0,01$; $I^2=0\%$). Anche la morbidità post-operatoria risultava significativamente superiore per l'EPP rispetto all'eP/D, seppure vi fosse eterogeneità tra gli studi (OR 0,37; IC95% 0,26-0,54; $p < 0,01$; $I^2=64\%$), mentre un solo studio mostrava un vantaggio statisticamente significativo in termini di tempo mediano di sopravvivenza dopo la chirurgia. All'analisi delle casistiche che hanno confrontato la P/D con l'EPP si confermava una significativa riduzione della mortalità post-operatoria a 30 giorni (OR 0,26; IC95% 0,13-0,52; $p < 0,01$; $I^2=0\%$) e della morbidità associate a P/D (OR 0,42; IC95% 0,25-0,71; $p < 0,01$; $I^2=0\%$). Non vi erano differenze significative in termini di tempo mediano di sopravvivenza dopo la chirurgia.

Limiti: I principali limiti degli studi presenti in letteratura sono relativi alla selezione dei pazienti candidati a chirurgia (stadio, istologia, comorbidità, caratteristiche cliniche), all'expertise dei singoli centri, alla natura retrospettiva della maggior parte degli studi analizzati e all'eterogeneità delle tecniche chirurgiche (P/D, eP/D, pleurectomie parziali) e dei trattamenti peri-operatori eventualmente somministrati. Pertanto, ulteriori studi, preferibilmente randomizzati, saranno necessari per confermare tali considerazioni.

Bilancio beneficio/danno: In assenza di studi che confrontino direttamente i due diversi approcci chirurgici, sulla base delle attuali evidenze il rapporto beneficio/danno sembra essere in favore di una chirurgia mediante (e)P/D rispetto ad EPP a fronte del minor tasso di complicanze attese con outcome di sopravvivenza sovrapponibili.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti affetti da mesotelioma pleurico operabile, un intervento di EPP non dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (17-20)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 7. Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico con buon performance status, la chirurgia va sempre considerata nell'ambito di un trattamento multimodale o può essere considerata risolutiva anche da sola?

Il trattamento ottimale nell'ambito del mesotelioma pleurico è ancora fortemente dibattuto. È ormai assodato che l'approccio trimodale composto da chemioterapia, chirurgia e radioterapia consente di ottenere i migliori outcome, sebbene non possa essere paragonato all'approccio bimodale per la presenza di bias di selezione.

Riguardo alla tempistica di somministrazione di ciascun trattamento rispetto alla chirurgia, sia i trattamenti adiuvanti che neoadiuvanti possono dimostrare vantaggi e svantaggi e dunque ad oggi non c'è una reale superiorità dimostrata di un particolare regime rispetto ad un altro.

D'altra parte, negli anni più recenti si è assistito ad un sempre maggior utilizzo della P/D rispetto all'EPP nei vari centri chirurgici; questo cambio di tendenza ha da una parte limitato l'utilizzo di un trattamento radiante massimale, ma dall'altra ha generato un gran numero di pazienti candidabili a trattamenti adiuvanti in quanto sottoposti ad una procedura chirurgica meno invalidante.

L'approccio terapeutico deve essere personalizzato al fine di ottenere la maggior efficacia terapeutica, limitare gli effetti indesiderati e massimizzare la qualità della vita. A tal fine è mandatorio che il paziente affetto da mesotelioma pleurico sia indirizzato ad un centro con specifica esperienza nella patologia e dove vi sia un team multidisciplinare (composto da chirurgo, oncologo e radioterapista) in grado di garantire il miglior livello di assistenza possibile (21).

Good practice statement:

- *In pazienti con MP 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 MP e operati in centri con specifica esperienza clinica.*

Quesito 8. Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico candidabili a chirurgia con dubbio interessamento linfonodale N2 (secondo l'ottava edizione TNM) alla stadiazione pre-operatoria (TC e/o PET-TC), l'accertamento istologico mediante metodiche invasive (EUS, EBUS-TBNA/mediastinoscopia) è da ritenersi indicato prima della chirurgia?

La stadiazione invasiva pre-operatoria a carico dei linfonodi mediastinici nel mesotelioma pleurico è stata proposta da vari autori (22-23). Tuttavia ad oggi, nonostante la positività linfonodale sia un fattore prognostico negativo nei pazienti sottoposti a chirurgia per mesotelioma, solo una bassa percentuale di questi viene sottoposta ad una stadiazione intratoracica invasiva (7). Questo può essere dovuto al fatto che alcuni linfonodi frequentemente coinvolti nel mesotelioma (linfonodi della catena mammaria interna o del grasso pericardico) non sono facilmente accessibili con le comuni metodiche di staging pre-operatorio (EUS, EBUS-TBNA e/o mediastinoscopia).

In caso di dubbi derivanti dall'imaging pre-operatorio circa l'interessamento linfonodale mediastinico, nei pazienti candidabili a chirurgia l'esplorazione mediastinica accurata mediante EBUS-TBNA e/o mediastinoscopia risulta tuttavia raccomandata (24-26), almeno per indagare il coinvolgimento N2 della nuova classificazione TNM (ottava edizione). Tale accertamento può permettere una migliore valutazione prognostica e quindi una selezione più accurata dei pazienti da candidare ad approccio chirurgico (assenza di interessamento N2).

Good practice statement:

- *In pazienti affetti da mesotelioma pleurico operabile con dubbio interessamento linfonodale mediastinico, un'esplorazione delle stazioni mediastiniche accurata, almeno per indagare il coinvolgimento N2, dovrebbe essere sempre presa in considerazione prima di procedere alla chirurgia.*

Bibliografia

1. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status and cell type determine post-operative long term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999; 117:54-63.
2. Verma V, Ahern CA, Berlind CG, et al. National cancer data base report of pneumonectomy versus lung-sparing surgery for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol. 2017; 12(11):1704-14.
3. Bovolato P, Casadio C, Billè 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.
4. Flores RM. Surgical options in malignant pleural mesothelioma: extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2009; 21:149-53.

5. Spaggiari L, Marulli G, Bovolato P, et al. Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: an Italian multicenter retrospective study. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97:1859-65.
6. Lim E, Waller D, Lau K, et al. Extended pleurectomy decortication and chemotherapy versus chemotherapy alone for pleural mesothelioma (MARS 2): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2024; 12(6):457-66.
7. 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; 7:1631-9.
8. Rice D, Chansky K, Nowak A, et al. The IASCL Mesothelioma Staging Project: proposals for revisions of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2016; 11:2100-11.
9. Kim S, Bull DA, Garland L, et al. Is there a role for cancer-directed surgery in early-stage sarcomatoid or biphasic mesothelioma? *Ann Thorac Surg.* 2019; 107:194-201.
10. Sugarbaker DJ, Gill RR, Yeap BY, et al. Hyperthermic intraoperative pleural cisplatin chemotherapy extends interval to recurrence and survival among low-risk patients with malignant pleural mesothelioma undergoing surgical macroscopic complete resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145:955-63.
11. Ambrogi MC, Bertoglio P, Aprile V, et al. Diaphragm and lung-preserving surgery with hyperthermic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: a 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 155:1857-1866.e2.
12. Migliore M, Fiore M, Filippini T, et al. Comparison of video-assisted pleurectomy/decortication surgery plus hyperthermic intrathoracic chemotherapy with VATS talc pleurodesis for the treatment of malignant pleural mesothelioma: a pilot study. *Heliyon.* 2023; 9(6):e16685.
13. Zhao ZY, Zhao SS, Ren M, et al. Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy on the malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8:100640-7.
14. Zhou H, Wu W, Tang X, et al. Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) on the malignant pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96:e5532.
15. Järvinen T, Paajanen J, Ilonen I, et al. Hyperthermic intrathoracic chemoperfusion for malignant pleural mesothelioma: systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2021; 13:3637.
16. Dawson AG, Kuttywayo K, Mohammed SB, et al. Cyto-reductive surgery with hyperthermic intrathoracic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Thorax.* 2023; 78:409-17.
17. Taioli E, Wolf AS, Flores RM, et al. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99:472-80.
18. Cao C, Tian D, Park J, et al. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99:472-80.
19. Schwartz RM, Liebmann-Cribbin W, Wolf A, et al. Systematic review of quality of life following pleurectomy decortication and extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *BMC Cancer.* 2018; 18:1188.
20. Ichiki Y, Goto H, Fukuyama T, et al. Should lung-sparing surgery be standard procedure for malignant pleural mesothelioma? *J Clin Med.* 2020; 9(7):2153.
21. Marulli G, Faccioli E, Bellini A, et al. Induction chemotherapy vs post-operative adjuvant therapy for malignant pleural mesothelioma. *Exp Rev Respir Med.* 2017; 11(8):649-60.
22. Rice DC, Steliga MA, Stewart J, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88:862-8; discussion 868-9.
23. Zielinski M, Hauer J, Hauer L, et al. Staging algorithm for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 10:185-9.
24. Pilling JE, Stewart DJ, Martin-Ucar AE, et al. The case for routine cervical mediastinoscopy prior to radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 25:497-501.
25. 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; 42:72-6.
26. 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; 260:577-80.

8. Trattamenti integrati nel mesotelioma

Quesito 9 GRADE. Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia epitelioide in stadio I e II candidabili ad intervento chirurgico è preferibile la somministrazione di chemioterapia neoadiuvante rispetto a chemioterapia adiuvante?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico epitelioide in stadio I e II candidabili ad intervento chirurgico, una chemioterapia neoadiuvante può essere presa in considerazione come prima opzione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

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 endpoint di beneficio critici votati dal panel (OS, PFS, compliance), 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 epitelioide, 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 chemio-ipertermia intra-operatoria) 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 indirectness (a causa delle motivazioni già elencate) e dal 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. Recentemente è stata pubblicata un'analisi retrospettiva inerente a pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante e chirurgia oppure con chirurgia upfront in una singola istituzione americana e su un database nazionale americano (National Cancer Database, NCCDB) (3). Lo studio ha incluso 257 pazienti afferenti alla Duke University e 1949 inseriti nel NCCDB. Tale analisi ha considerato pazienti affetti da mesotelioma pleurico con qualunque istologia, sottoposti a interventi chirurgici ad intento macroscopicamente radicale (seppure con il limite dell'assenza di specifiche circa l'intervento eseguito nel NCCDB), ed in stadio clinico compreso tra I e III. Lo studio suggerisce che non vi siano differenze in termini di sopravvivenza globale tra i due approcci, ma che la sopravvivenza post-operatoria possa essere peggiore nei pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante, nonostante una quota maggiore dei pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante della casistica Duke (unica nella quale sia presente il dato) abbia ricevuto una chirurgia "lung-sparing". Ad un'analisi della casistica Duke relativa ai soli pazienti in stadio I, tuttavia, tale risultato non veniva confermato, mentre era presente quando venivano analizzati i pazienti in stadio I del NCCDB. Tra gli endpoint di danno critici votati dal panel, il dato circa le morti tossiche era disponibile in 11 su 20 trial di chemioterapia neoadiuvante (nessun caso riportato) rispetto a 4 studi di chemioterapia adiuvante (range 0-8,2%). Gli altri endpoint critici (tossicità di grado ≥ 3 ematologiche e non ematologiche) sono stati riportati, rispettivamente, in 9 ed 8 studi di chemioterapia neoadiuvante, mentre 1 trial riportava eventi avversi di grado ≥ 3 , senza distinzione. Analizzando gli studi clinici di chemioterapia adiuvante, un solo studio ha riportato eventi avversi di grado ≥ 3 non ematologici ed un altro studio ha valutato complessivamente gli eventi avversi post-chirurgici (intesi come incidenza di complicanze post-chirurgiche o successive al trattamento adiuvante, in quel caso chemioterapia ipertermica intra-operatoria). Con questi limiti, la chemioterapia neoadiuvante è risultata associata a tossicità ematologica di grado ≥ 3 in una percentuale compresa tra l'1,6% e il 53% dei casi e ad una tossicità non ematologica di grado ≥ 3 compresa tra il 5% e il 38,1%. Un solo studio ha descritto la tossicità ≥ 3 non ematologica, riportando il 6% di nausea e vomito da chemioterapia, 1% di tossicità gastrointestinale, 2% di mialgie ed 1% di dispnea. L'incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 non ematologici con la chemioterapia adiuvante è stata pari al 24,5%, nell'unico studio che l'ha riportata. È 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 2 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%. Recentemente è stato pubblicato lo studio prospettico randomizzato di fase 2 EORTC 1205 che confrontava il trattamento chemioterapico neoadiuvante (3 cicli) seguito da P/D estesa rispetto allo stesso intervento chirurgico seguito da chemioterapia adiuvante (3 cicli) (4). Lo studio era stato sviluppato per valutare la fattibilità di tali approcci e quindi giustificarne un futuro sviluppo. Pertanto, l'endpoint principale dello studio era il tasso di successo a 20 settimane, un endpoint composito che includeva: aver completato con successo entrambi i trattamenti in 20 settimane; essere vivi senza segni di progressione di malattia; assenza di tossicità residua di grado 3 o 4. Il piano statistico prevedeva che, con una potenza statistica del 90%, occorressero 32 pazienti per braccio di trattamento, dei quali almeno 25 raggiungessero l'endpoint per dichiarare fattibile l'approccio in oggetto. A causa di un imbalance tra i due gruppi (4 pazienti non hanno effettuato il trattamento nel braccio di chirurgia upfront), il numero di pazienti necessario non è stato raggiunto. Pertanto, la *decision rule* è stata fondata su un'analisi basata sugli intervalli di confidenza. Lo studio ha arruolato 69 pazienti, per la maggior parte affetti da mesotelioma pleurico epitelioide, due terzi dei quali in stadio clinico I o II secondo la settima edizione del TNM. Di questi, 56 (81%) hanno ricevuto i 3 cicli previsti di chemioterapia (neoadiuvante oppure adiuvante) e 58 (84%) sono stati sottoposti ad eP/D. Confrontando i due gruppi, una percentuale pari al 70% dei pazienti sottoposti a chirurgia immediata (IC80% 56,8-81%) e al 50% di quelli che ricevevano chemioterapia neoadiuvante (IC80% 37,8-62,2) raggiungevano l'endpoint principale. Il risultato di entrambi i gruppi non raggiungeva il boundary previsto dal piano statistico per definire fattibile l'approccio. Le PFS ed OS mediane erano pari al 10,8 (IC95% 8,5-17,2) e 27,1 (IC95% 22,6-64,3) mesi nel braccio della chirurgia seguita da chemioterapia, e pari a 8 (IC95% 7,2-21,9) e 33,8 (IC95% 23,8-44,6) mesi nel braccio che prevedeva chemioterapia neoadiuvante. Le differenze non sono risultate statisticamente significative. Dal punto di vista degli eventi avversi, il braccio di chirurgia upfront era caratterizzato da un maggior tasso di resezioni di altre strutture (specie diaframmatiche e costali). Tuttavia, il braccio di chirurgia upfront risultava caratterizzato da un minor tasso di difficoltà tecniche (13,3 vs 28,6%) e di complicanze correlate a chirurgia (76,7 vs 92,9%). La mortalità post-operatoria risultava estremamente bassa (1,7% sia a 30 che a 90 giorni dall'intervento).

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 chirurgia, stante la non trascurabile morbidità della chirurgia stessa. Anche alla luce dei dati dello studio di Voigt et al., il panel raccomanda che gli interventi chirurgici siano eseguiti presso centri con specifico expertise.

Implicazioni per le ricerche future: Studi clinici più ampi saranno necessari per dimostrare qual è il miglior timing della chemioterapia in questo setting di pazienti.

Qualità delle prove:

La qualità delle prove 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 prove 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 intra-operatoria e immunoterapia con interleuchina 2. La casistica dei pazienti trattati risultava molto disomogenea per la presenza di stadi differenti di malattia così come di istologie diverse. Anche l'aggiunta dei dati dello studio EORTC 1205 non modifica sostanzialmente tale qualità, poiché trattasi di uno studio di fase II che non ha raggiunto l'accruel previsto e con un endpoint piuttosto debole.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Bibliografia

1. Marulli G, Faccioli E, Bellini A, et al. Induction chemotherapy vs post-operative adjuvant therapy for malignant pleural mesothelioma. *Exp Rev Respir Med*. 2017; 11(8):649-60.
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(10026):1405-14.
3. Voigt SL, Rman V, Jawitz OK, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable malignant pleural mesothelioma: an institutional and national analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2020; 112(11):1118-27.
4. Raskin J, Surmont V, Maat APWM, et al. A randomised phase II study of extended pleurectomy/decortication preceded or followed by chemotherapy in patients with early-stage pleural mesothelioma: EORTC 1205. *Eur Respir J*. 2024; 63(6):2302114.

9. Radioterapia nel mesotelioma

Quesito 10. Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e sottoposti a procedura diagnostica, l'irradiazione profilattica dei tramiti chirurgici è raccomandabile rispetto alla sola osservazione?

La diagnosi istologica di mesotelioma 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 dell'irradiazione dei tramiti a scopo profilattico (1).

Per rispondere al quesito è stata eseguita una revisione sistematica della letteratura che ha identificato 1 sola metanalisi dopo rimozione dei duplicati (n=221) e 1 studio randomizzato che ha valutato la qualità della vita dei pazienti.

Una metanalisi ha analizzato 5 studi (di cui uno solo disponibile come abstract) per valutare l'impatto dell'irradiazione profilattica sui tramiti toracici in termini di tasso di recidiva sul sito di procedura (2). Gli studi avevano criteri di inclusione e popolazioni simili, ma erano eterogenei circa il timing e la dose del trattamento radiante profilattico. Inoltre, vi era variabilità circa il reporting degli eventi avversi. La metanalisi ha incluso 737 pazienti dimostrando che l'irradiazione profilattica dei tratti non riduce in modo significativo il rischio di recidiva sul sito di procedura (RR 0,69; IC95% 0,33-1,43; p=0,032). L'eterogeneità tra gli studi risultava moderata ($I^2=41$), in assenza di publication bias (Eggers test p=0,69). Per quanto concerne la qualità di vita, lo studio randomizzato SMART non ha riportato differenze nei "patient centred outcomes" tra trattamento profilattico e radioterapia alla recidiva (3).

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.

Limiti: La metanalisi di Bergamin et al. riporta una moderata eterogeneità tra gli studi disponibili e non ha potuto confrontare outcome importanti quali sopravvivenza, eventi avversi e qualità di vita a causa dell'assenza di molte di queste misure negli studi disponibili in letteratura. Inoltre vi è eterogeneità tra gli studi circa timing e dose radiante erogata.

Bilancio beneficio/danno: L'irradiazione profilattica dei tramiti toracici non sembra ridurre il rischio di recidiva a livello dei tramiti stessi né si traduce in un miglioramento della qualità della vita. Nonostante gli effetti collaterali del trattamento risultino di lieve entità, il rapporto beneficio/danno è sfavorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La radioterapia profilattica dei tramiti toracici non deve essere presa in considerazione (2-3)	Forte a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 11 GRADE. Dovrebbe un trattamento radiante a intento adiuvante vs sola osservazione essere utilizzato per pazienti sottoposti a intervento chirurgico di EPP, senza residuo macroscopico, indipendentemente dalla somministrazione di chemioterapia peri-operatoria?

Raccomandazione clinica: Un trattamento radiante a intento adiuvante rispetto alla sola osservazione in pazienti sottoposti a intervento chirurgico, senza residuo macroscopico, indipendentemente dalla somministrazione di chemioterapia peri-operatoria NON deve essere preso in considerazione.

Forza della raccomandazione: FORTE A SFAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Il razionale d'impiego della radioterapia post-operatoria trova riscontro nell'elevata probabilità di malattia residua nei reperti istologici dopo chirurgia, che si estende talora fino ai margini chirurgici (4). L'impiego della radioterapia adiuvante dopo chirurgia è ambito di ricerca scientifica e ad oggi non può essere considerato un approccio terapeutico routinario. In letteratura esistono numerose serie (retrospettive e prospettiche) con casistiche molto eterogenee (5-11). Lo studio di Stahel et al., chiuso precocemente per lo scarso accrual, era volto a valutare un trattamento chemioterapico neoadiuvante in pazienti affetti da mesotelioma pleurico cT1-T3 N0-N2 potenzialmente operabili ed aveva come endpoint principale il tasso di interventi R0-R1 (12). Nella sua seconda parte randomizzava pazienti operati senza residuo macroscopico a ricevere radioterapia sull'emitore vs osservazione. Lo studio ha randomizzato nella sua seconda parte 54 pazienti. L'intervallo libero da recidiva locoregionale è risultato numericamente superiore nei pazienti trattati con radioterapia, sebbene la differenza assoluta nelle mediane fosse inferiore a 2 mesi (9,4 vs 7,6 mesi). Le mediane di sopravvivenza globale, calcolate dal momento dell'inserimento nella parte 1 dello studio, non differivano in modo sostanziale tra i due bracci (19,3 vs 20,8 mesi nel gruppo radioterapia e osservazione, rispettivamente). Il trattamento radioterapico era associato ad un tasso di eventi avversi di grado ≥ 3 del 44,4%, tra i quali una polmonite attinica di grado 4 ed una di grado 5. A fronte di tali risultati, seppur con evidenza limitata dalla precoce interruzione del trial e quindi dalla scarsa numerosità campionaria, non si ritiene favorevole il rapporto rischio/beneficio di un trattamento radioterapico sull'emitore dopo trattamento chemioterapico neoadiuvante e pneumonectomia extra-pleurica.

Implicazioni per le ricerche future: Il trattamento multimodale dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico rimane una priorità della ricerca clinica, specie per quanto concerne la selezione ottimale dei pazienti da candidare a tali approcci.

Qualità delle prove:

La qualità delle prove è stata giudicata **BASSA** per rischio di bias e imprecisione delle stime.

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Quesito 12. In pazienti affetti da mesotelioma pleurico e sottoposti ad intervento di pleurectomia/decorticazione (P/D) macroscopicamente radicale, un trattamento radiante adiuvante è raccomandato rispetto alla sola osservazione?

La presenza del polmone in sede dopo P/D comporta che la RT post-operatoria 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% (13-16). È importante sottolineare che tra gli effetti collaterali non vi sono solo eventi polmonari (polmonite attinica severa), ma anche pericardite, esofagite severa, dolore toracico, eventi tromboembolici.

Per identificare gli studi che hanno valutato l'efficacia di un trattamento radiante adiuvante in pazienti affetti da mesotelioma pleurico e sottoposti a intervento di P/D è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 111 studi. Sono stati esclusi: revisioni narrative della letteratura, studi retrospettivi e studi o abstract non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, solo 4 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

Recentemente è stato pubblicato uno studio prospettico su pazienti trattati con radioterapia dopo P/D sia estesa (con linfadenectomia mediastinica e della catena mammaria interna) che parziale (definita come rimozione parziale della pleura parietale e/o viscerale a scopo diagnostico) e chemioterapia (adiuvante, neoadiuvante o entrambe) (17). 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. Endpoint dello studio erano il tasso di controllo locoregionale (LCR), l'intervallo libero da progressione e la sopravvivenza globale. Tutti gli endpoint sono risultati sovrapponibili nei due gruppi, a suggerire che la radioterapia è in grado di controllare la malattia macroscopica residua dopo chirurgia non radicale. Non essendoci un gruppo di controllo non è stato possibile stabilire se il trattamento post-operatorio sia invece in grado di migliorare tali outcome rispetto all'eventuale trattamento a progressione (sia esso mediante radioterapia o terapia sistemica). Il trattamento è risultato ben tollerato in acuto, mentre il 20% dei pazienti ha sviluppato sintomi respiratori severi entro 9 mesi dal termine della radioterapia (con anche una polmonite fatale). Tra le altre tossicità di grado superiore a 3 vi sono state: versamento pericardico, esofagite, dolore toracico, tossicità midollare, riattivazione di infezione da Herpes Zoster Virus. È stato riportato che i pazienti trattati con

radioterapia emitoracica radicale hanno avuto un controllo locale a 2 anni del 65%, e il pattern principale di ricaduta è risultato essere a distanza.

Lo studio prospettico di fase II IMPRINT ha valutato la fattibilità della radioterapia con tecnica ad intensità modulata sulla pleura dopo trattamento chemioterapico neoadiuvante e intervento di P/D (18). Lo studio ha arruolato 45 pazienti, 18 dei quali non sottoposti a radioterapia per progressione di malattia (n=9), rifiuto del trattamento o della chirurgia (n=5), intervento di EPP (n=2) o complicanze da chemioterapia (n=2). Il 78% dei pazienti arruolati aveva ricevuto i 4 cicli di chemioterapia pre-operatoria prevista. Dei 27 pazienti sottoposti a radioterapia, 15 erano stati sottoposti a intervento di exeresi chirurgica (eP/D n=1; P/D n=5; P/D parziale n=9), 5 dei quali a resezione macroscopica completa. Lo studio ha dimostrato che un dosaggio di 50,4 Gy in 28 frazioni poteva essere somministrato in quanto non associato a polmoniti di grado 4 o 5. Nella maggioranza dei pazienti (16 su 27) le recidive sono avvenute all'interno del campo di irradiazione.

Un ulteriore studio monocentrico retrospettivo (19) ha valutato 49 pazienti sottoposti a P/D, quasi tutti (96%) nell'ambito di programmi trimodali. La radioterapia adiuvante veniva somministrata tramite tecnica VMAT con una dose mediana di 44 Gy in 22 frazioni (range 22-59,4 Gy). Gli sperimentatori hanno osservato 3 casi di tossicità acuta di grado 3, mentre si sono verificati 1 caso di tossicità di grado 5 (fatale) e 2 di grado 4 nel periodo di follow-up. Il tasso di controllo locale è stato del 75,2% a 12 mesi, del 67,4% a 2 anni e del 56,5% a 3 anni. All'analisi multivariata la somministrazione di carboplatino rispetto a cisplatino e le resezioni R2 risultavano associate a peggior sopravvivenza (HR 2,97 [IC95% 1,22-7,26; p=0,017] e HR 1,95 [IC95% 1,27-299; p=0,002], rispettivamente).

Va sottolineato che, in considerazione della complessità di tale trattamento, esso deve essere valutato in centri a elevata specializzazione, dotati dell'expertise clinico necessario e di acceleratori di nuova generazione, possibilmente all'interno di trial clinici.

Limiti: Lo studio IMPRINT soffre di un'importante attrition bias (18). Inoltre, 2/3 dei pazienti sono stati sottoposti a chirurgia non macroscopicamente radicale (10 su 15) e, nella maggior parte dei casi, la recidiva avveniva nel campo di irradiazione. Pur non essendo disegnato lo studio per dimostrare l'efficacia del trattamento, tale outcome non può essere ignorato. Lo studio di Franceschini et al., monocentrico e

retrospettivo, soffre di selection bias, dell'assenza di un gruppo di controllo e della scarsa numerosità del campione (19).

Bilancio beneficio/danno: Pur in presenza di una qualità delle evidenze molto bassa, considerando il basso tasso di complicanze evidenziato dagli studi più recenti (che hanno utilizzato tecniche radioterapiche moderne), il bilancio beneficio/danno potrebbe essere a favore del beneficio di una radioterapia adiuvante dopo pleurectomia/decorticazione seppure in pazienti estremamente selezionati e solo in centri ad elevato expertise. In generale, sarebbe opportuno trattare tali pazienti all'interno di studi clinici prospettici adeguatamente disegnati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La radioterapia dopo pleurectomia/decorticazione macroscopicamente radicale e chemioterapia platinum-based può essere presa in considerazione in pazienti selezionati ed in centri ad elevato expertise (17-19)	Condizionata a favore
COI: Marco Trovò (autore o co-autore nello studio 17)		

Quesito 13 GRADE. Qualora la chirurgia del mesotelioma non sia stata radicale e con residuo di malattia localizzato, è preferibile un trattamento radioterapico post-operatorio sulle sedi evidenti di malattia oppure l'irradiazione dell'intero cavo pleurico?

Raccomandazione clinica: Un trattamento radioterapico all'emitore successivo a chemioterapia ed intervento chirurgico non radicale sulle sedi evidenti di malattia può essere preso in considerazione in pazienti selezionati rispetto all'irradiazione palliativa del residuo di malattia.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Uno studio prospettico di fase III, monocentrico, ha arruolato 108 pazienti sottoposti a chirurgia per mesotelioma pleurico (più del 70% sottoposti a procedura solo biptica) non radicale e chemioterapia, randomizzati a ricevere radioterapia palliativa (braccio di controllo) o radioterapia emitoracica ad intento radicale (20). L'età mediana dei pazienti era pari a circa 70 anni, la maggior parte era affetta da mesotelioma pleurico epitelioide (77% nel braccio di controllo, 91% in quello sperimentale) e malattia in stadio III/IVA (72% e 62% nel braccio di controllo e sperimentale, rispettivamente). L'endpoint principale era la sopravvivenza globale. Il piano statistico richiedeva l'arruolamento di 108 pazienti per dimostrare un incremento del tasso di sopravvivenza globale a 2 anni dal 20% al 45%, considerando un'alfa di 0,05 ed una potenza statistica dell'80%. Ad un follow-up mediano di 14,6 e con 63 eventi, la sopravvivenza globale mediana risultava essere pari a 25,6 mesi nel braccio sperimentale vs 12,4 mesi in quello di controllo ($p < 0,001$). Il tasso di sopravvivenza a 2 anni era pari al 58% nel braccio sperimentale e al 28% in quello di controllo (HR 0,54; IC95% 0,31-0,95; $p=0,031$). Anche in termini di intervallo libero da progressione, il trattamento emitoracico a scopo radicale si mostrava superiore rispetto a quello palliativo (HR 0,15; IC95% 0,09-0,27), probabilmente per un miglior controllo locale di malattia nel braccio sperimentale (HR 0,14; IC95% 0,08-0,25). All'analisi multivariata, il tipo di trattamento radioterapico e l'istologia epitelioide risultavano significativamente associati alla sopravvivenza globale. Per quanto concerne gli eventi avversi, il trattamento sperimentale (radioterapia emitoracica ad intento

radicale) era associato ad un maggior tasso di effetti collaterali. In particolare, eventi avversi acuti di grado 3 o superiore venivano riportati in 11 pazienti, mentre 17 pazienti riferivano eventi avversi di grado 3 o 4 tardivi. Una percentuale pari al 16% dei pazienti (n=9) sviluppava polmonite di grado 2 o superiore, compreso un evento fatale. I principali limiti del trial in oggetto sono costituiti dal fatto che lo studio sia stato svolto in un singolo centro (bias di trasferibilità) e che il braccio di controllo non sia uno standard di cura. Inoltre, vi è un ampio intervallo di confidenza per quanto concerne l'endpoint principale.

Globalmente, lo studio suggerisce un miglioramento della sopravvivenza globale in pazienti affetti da mesotelioma pleurico sottoposti a chemioterapia peri-operatoria ed intervento chirurgico non radicale (più della metà dei quali sottoposti a sola procedura biotica chirurgica). Seppure il braccio di controllo non rappresenti uno standard di cura (irradiazione palliativa del residuo macroscopico), considerato il beneficio in sopravvivenza, la radioterapia emitoracica potrebbe essere presa in considerazione in pazienti altamente selezionati seguiti presso centri ad elevatissimo expertise clinico e tecnologico, dopo accurata discussione circa rischi e benefici attesi.

Implicazioni per le ricerche future: Il trattamento emitoracico ad intento radicale necessita di ulteriori studi su vasta scala e possibilmente multicentrici con lo scopo di confermarne l'utilità in presenza di patologia pleurica radiologicamente evidente.

Qualità delle prove:

La qualità delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA**. Infatti, è presente in letteratura un solo studio prospettico, monocentrico. Tale studio ha arruolato pazienti con malattia molto eterogenea (operati ma con residuo macroscopico così come pazienti sottoposti a sola procedura diagnostica chirurgica). Inoltre, come già sottolineato, il braccio di controllo non era rappresentato dallo standard of care (osservazione), ma da un trattamento palliativo sul residuo macroscopico. Per tali ragioni, la qualità delle prove in merito al quesito è da considerarsi molto bassa.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: Marco Trovò è primo autore dello studio in oggetto

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 (21) 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 (22). La radioterapia consente di ottenere in oltre la metà dei pazienti adeguata palliazione, soprattutto nei casi di dolore legato all'infiltrazione della parete toracica.

Per rispondere al quesito è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura. Sono stati valutati da titolo e abstract 3090 record dopo eliminazione dei duplicati. Solo 2 lavori sono stati inclusi: una revisione sistematica e uno studio pubblicato successivamente alla revisione sistematica.

Nonostante tale trattamento sia largamente utilizzato, una revisione sistematica della letteratura ha rilevato come le evidenze a supporto di tale approccio siano limitate (23). Tale lavoro ha incluso 8 studi, con numeri

molto variabili di pazienti (range 19-189), tutti monocentrici, solo 2 con una raccolta prospettica dei punteggi relativi al dolore. Inoltre, il tipo di trattamento era molto eterogeneo sia per dose somministrata che per numero di frazioni. Il tasso di beneficio riportato variava tra nessuno e 69%. Uno studio di fase II multicentrico prospettico, non compreso nella revisione sistematica citata e nel quale il trattamento radiante consisteva di 5 frazioni da 4 Gy ciascuna sulla sede dolorosa, ha evidenziato che 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 (24). Tuttavia, tale trattamento non ha migliorato in modo statisticamente significativo la qualità di vita dei pazienti né ha permesso di ridurre il dosaggio medio equivalente di morfina. Il trattamento risultava ben tollerato seppure si associasse ad un incremento di fatigue, dispnea e dolore pleuritico dalla quinta settimana. 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 (23-24). 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% (24). Più difficile è la possibilità di controllo della dispnea da invasione mediastinica così come della disfagia. La scelta di avviare un paziente a un trattamento radiante deve sempre considerare anche gli effetti collaterali attesi.

Limiti: Lo studio di fase II di McLeod et al. (24) 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%). L'assenza di un braccio di controllo è un altro limite importante dello studio così come la raccolta degli eventi avversi usando la scala CTCAE con valori da 0 a 3 (omettendo pertanto il grado 4). Gli studi raccolti nella revisione sistematica citata, come detto, sono molto eterogenei, tutti monocentrici, e in 6 casi su 8 non hanno previsto una raccolta prospettica del dato relativo al dolore (23).

Bilancio beneficio/danno: In considerazione della limitata tossicità e della difficile gestione farmacologica del dolore da infiltrazione della parete toracica, il bilancio è a favore del beneficio.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La radioterapia palliativa ipofrazionata (dosi giornaliere di 3-5 Gy) può essere presa in considerazione come prima opzione per il controllo del dolore della parete toracica in pazienti affetti da mesotelioma pleurico (23-24)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- 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.
- 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.
- 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(8):1094-104.
- 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; 4:1010-6.
- Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 122(4):788-95.
- 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(3):606-16.
- Tonoli S, Vitali P, Scotti V, et al. Adjuvant radiotherapy after extrapleural pneumonectomy for mesothelioma. Prospective analysis of a multi-institutional series. *Radiother Oncol*. 2011; 101(2):311-5.
- Trovo M, Franceschini D, Furlan C, et al. Extra-pleural pneumonectomy in the era of image-guided intensity-modulated radiotherapy. *Rad Med*. 2019; 124(9):854-9.
- 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(2):350-7.
- 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(3):355-62.
- Opitz I, 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(11):1634-41.
- 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(6):1651-8.
- Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleural intensity modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(4):1278-83.
- 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(1):78-82.
- 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(1):149-56.
- 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(2):315-24.
- 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(3):606-13.

18. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, et al. Phase II study of hemithoracic intensity-modulated pleural radiation therapy (IMPRINT) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2016; 34(23):2761-8.
19. Franceschini D, De Rose F, Cozzi S, et al. Volumetric modulated arc therapy after lung sparing surgery for malignant pleural mesothelioma: a single institution experience. *Clin Lung Cancer*. 2020; 21(1):86-93.
20. Trovo M, Relevant A, Polesel J, et al. Radical hemithoracic radiotherapy versus palliative radiotherapy in non-metastatic malignant mesothelioma: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 109(5):1368-76.
21. MacLeod N, Kelly C, Stobo J. Pain in malignant pleural mesothelioma: a prospective characterization study. *Pain Med*. 2016; 17(11):2119-26.
22. Price A. What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *Oncologist*. 2011; 16:359-65.
23. 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(2):133-8.
24. 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(6):944-50.

10. Trattamenti sistemici nel mesotelioma

Quesito 15. Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico in stadio avanzato non operabile e candidabili ad un trattamento sistemico, la chemioterapia è raccomandabile rispetto alla terapia di supporto?

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.

Per identificare gli studi che hanno valutato l'efficacia di un trattamento chemioterapico in pazienti affetti da mesotelioma pleurico in stadio avanzato non operabile e candidabili a trattamento sistemico è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 799 studi. Sono stati esclusi: revisioni narrative della letteratura e studi o abstract non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, solo 1 studio è stato considerato di interesse per il quesito clinico.

Tale studio randomizzato e controllato ha confrontato 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 ed aveva come endpoint primario la sopravvivenza globale confrontando ASC vs i due diversi regimi di chemioterapia. Tuttavia, il lento accrual ha portato a modificare il disegno così che lo studio ha confrontato ASC con ASC + chemioterapia. Lo studio 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; IC95% 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; IC95% 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 pre-trattati 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).

Limiti: L'unico studio randomizzato ha utilizzato un trattamento sistemico diverso dall'attuale trattamento standard nei pazienti naive da terapia, potendo pertanto sottostimare l'effetto della chemioterapia in termini di sopravvivenza. Inoltre, la bassa potenza statistica dovuta al cambiamento del disegno per lento accrual potrebbe aver contribuito al mancato raggiungimento dell'endpoint principale.

Bilancio beneficio/danno: In considerazione dei limiti sopra esposti, considerata la grave prognosi della malattia, il beneficio di un trattamento sistemico è superiore al danno atteso.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti affetti da mesotelioma pleurico in stadio avanzato non operabile senza controindicazioni, un trattamento chemioterapico dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (2)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

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 alla comparsa dei sintomi?

La tempistica ottimale per iniziare la chemioterapia è un quesito piuttosto rilevante considerato l'intento puramente palliativo.

Per identificare gli studi che hanno valutato l'efficacia di un trattamento chemioterapico in pazienti affetti da mesotelioma pleurico in stadio avanzato non operabile e candidabili a trattamento sistemico è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 799 studi.

Sono stati esclusi: revisioni narrative della letteratura e studi o abstract non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, solo 1 studio è stato considerato di interesse per il quesito clinico.

Tale unico studio pilota ha arruolato 43 pazienti, con buon performance status e stabili dal punto di vista dei sintomi, randomizzati alla diagnosi a ricevere chemioterapia immediata (braccio A) oppure alla comparsa dei sintomi (braccio B) (5). L'età media dei pazienti era pari a 59 e 67 anni nei bracci A e B, rispettivamente. Il trattamento chemioterapico consisteva nell'associazione di mitomicina C, vinblastina e cisplatino/carboplatino (MVC) ogni 21 giorni per un massimo di 6 cicli di terapia. Tutti i 21 pazienti del braccio A venivano sottoposti a chemioterapia contro 17 dei 22 del braccio B. I pazienti trattati nel braccio A ricevevano più cicli di chemioterapia rispetto ai pazienti nel braccio B. Inoltre, nessuno dei pazienti nel braccio B veniva sottoposto a chemioterapia di seconda linea contro 4 nel braccio A.

La chemioterapia immediata è risultata associata ad un periodo di controllo dei sintomi più prolungato (25 vs 11 settimane; $p=0,1$) e ad una sopravvivenza maggiore (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.

Limiti: Lo studio di O'Brien et al. ha numerosi limiti, primo tra tutti la bassa numerosità campionaria. Inoltre, non è stata prevista alcuna stratificazione per la randomizzazione che risulta in un lieve imbalance per istologia (7 vs 3 casi ad istologia non epitelioide nel braccio A e B, rispettivamente). Esso inoltre non riporta in modo specifico le tossicità del trattamento e questo rappresenta un altro limite importante. Infine, lo schema di terapia utilizzato non è considerato più uno standard di trattamento.

Bilancio beneficio/danno: Pur con i limiti discussi, il rapporto è a favore di un beneficio nell'utilizzo del trattamento sistemico alla diagnosi, anche considerando la migliore tollerabilità dei regimi di prima linea attualmente disponibili e dei farmaci di supporto (ad es. antiemetici di nuova generazione). 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 delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico ed asintomatici candidabili a chemioterapia sistemica, la chemioterapia all'atto della diagnosi può essere presa in considerazione rispetto al trattamento alla comparsa dei sintomi (5)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 17. Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e candidabili a chemioterapia di prima linea uno schema contenente cisplatino e pemetrexed/raltitrexed è raccomandabile rispetto alla monochimioterapia con cisplatino?

Per identificare gli studi che hanno valutato l'efficacia di un regime contenente cisplatino e pemetrexed/raltitrexed in pazienti affetti da mesotelioma pleurico e candidabili a chemioterapia di prima linea è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 710 studi. Sono stati esclusi: revisioni narrative della letteratura, studi osservazionali e studi o abstract non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, solo 2 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

I 2 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; $p=0,001$). Il trattamento sperimentale risultava gravato da una maggiore

incidenza di eventi avversi di grado 3 e 4, specie di tipo ematologico, dato in parte dovuto alla presenza di pazienti non sottoposti o parzialmente sottoposti a premedicazione vitaminica. 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 + 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; IC95% 0,58-1; $p=0,048$). Nessuna differenza in termini di qualità di vita (valutata con questionari EORTC) era evidente al confronto tra i due gruppi.

Il regime di combinazione con pemetrexed è supportato da una superiore quantità di dati clinici e da una qualità di evidenza superiore (7). Non vi è attualmente alcuna evidenza a supporto di un trattamento di mantenimento con pemetrexed, ma anzi uno studio di fase II non ha dimostrato alcun vantaggio derivante da tale strategia (8).

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 + pemetrexed, hanno evidenziato un vantaggio statisticamente significativo sia sul controllo di malattia che sulla sopravvivenza. Lo studio ha incluso 448 pazienti (225 trattati con la sola chemioterapia e 223 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 (9). Recentemente sono stati presentati anche i dati sulla qualità di vita relativi a tale studio. In quest'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) (10).

Attualmente, però, il bevacizumab non è approvato dall'AIFA per il trattamento del mesotelioma.

Limiti: Tra i limiti dello studio EMPHACIS vi sono l'assenza di doppio-cieco, la modificazione del disegno dello studio per inserimento della premedicazione vitaminica dopo l'arruolamento dei primi 43 pazienti nel braccio sperimentale (sebbene il sample size sia stato modificato), l'esclusione di pazienti in terapia con anti-infiammatori non steroidei, l'imaging esclusivamente toracico alle ristadiazioni. Tra i limiti dello studio di van Meerbeeck et al. vi è invece la chiusura (per mancanza di fondi) dopo l'arruolamento di 250 pazienti (in base al piano statistico iniziale), nonostante la raccomandazione, dopo la seconda interim analysis pianificata, dell'Independent Data Monitoring Committee di estendere l'arruolamento a 340 pazienti per poter osservare un incremento del 40% della sopravvivenza globale mediana con una potenza dell'80%.

Bilancio beneficio/danno: Seppure caratterizzato da maggiore tossicità ematologica a carico delle mucose e da nausea e vomito, il trattamento di combinazione con un derivato del platino e pemetrexed/raltitrexed è in grado di incrementare la sopravvivenza dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico non resecabile in buone condizioni generali. Pertanto, il rapporto beneficio/danno è a favore del beneficio.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Un regime di combinazione a base di platino e un antifolato di terza generazione dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione in prima linea nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia epitelioide e candidabili ad un trattamento sistemico (6-7). La terapia può essere somministrata fino ad un massimo di 6 cicli. Tale regime può essere preso in considerazione anche nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia non epitelioide che non siano candidabili a trattamento immunoterapico di prima linea (vedi quesito 18)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 18. Il trattamento immunoterapico di combinazione con anticorpi monoclonali anti-PD-1 ed anti-CTLA-4 è preferibile rispetto alla chemioterapia in pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia non epitelioide (bifasica o sarcomatoide) non pre-trattati?

È stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, solo 1 studio considerato di interesse per il quesito clinico.

Un solo studio clinico prospettico randomizzato di fase III (CheckMate 743) ha confrontato la combinazione di nivolumab ed ipilimumab rispetto a chemioterapia in pazienti affetti da mesotelioma pleurico non

resecabile naive da trattamento (11). Lo studio ha arruolato 713 pazienti, 605 dei quali randomizzati a immunoterapia con nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane + ipilimumab 1 mg/kg ogni 6 settimane per un massimo di 2 anni (n=303) o chemioterapia con platino (cisplatino o carboplatino) e pemetrexed per un massimo di 6 cicli (n=302). L'endpoint principale dello studio era la sopravvivenza globale (OS) nell'intera popolazione, mentre l'intervallo libero da progressione (PFS), il tasso di risposte obiettive (ORR), il tempo alla risposta, la durata della risposta e il tasso di controllo di malattia erano endpoint secondari, così come OS, PFS ed ORR sulla base dell'espressione di PD-L1. Per quanto riguarda le caratteristiche dei pazienti, la maggior parte dei pazienti (51% e 42% nel braccio sperimentale e di controllo, rispettivamente) erano di età compresa tra 65 a 74 anni, più del 75% era di sesso maschile e circa il 60% con performance status secondo ECOG pari a 1. Una percentuale pari al 75% dei pazienti arruolati nei due gruppi era affetta da mesotelioma ad istologia epitelioide, mentre circa l'80% dei tumori esprimeva PD-L1 (cut-off 1%). La sopravvivenza mediana è risultata pari a 18,1 mesi (IC95% 16,8-21,4) nel braccio sperimentale vs 14,1 mesi (IC95% 12,4-16,2) nel braccio di controllo (HR 0,74; IC95% 0,60-0,91; p=0,0020). Tale beneficio è stato confermato con un update a 3 anni dello studio (HR 0,73; IC95% 0,61-0,87) (12). All'analisi per sottogruppi, seppur esploratoria, veniva mostrato un importante beneficio nei pazienti affetti da mesotelioma ad istologia non epitelioide (HR 0,46; IC95% 0,31-0,68), mentre nel sottogruppo di pazienti con istologia epitelioide tale beneficio non era evidente (HR 0,86; IC95% 0,69-1,08). In un'interessante lettera all'editore, gli autori utilizzano il test di interazione per mostrare un'eterogeneità significativa dell'effetto proprio in questo sottogruppo (p=0,007), dato che suggerirebbe di approfondire con studi ad hoc una possibile differente efficacia dell'immunoterapia a seconda dell'istologia (13).

Sulla base di tale analisi, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha approvato e rimborsato la combinazione di nivolumab ed ipilimumab solo per pazienti con istologia non epitelioide.

Per quanto concerne gli endpoint secondari, sia la PFS mediana che l'ORR risultavano simili nei due gruppi di trattamento, e lo stesso era evidente per il tasso di controllo di malattia ed il tempo mediano alla risposta. La durata mediana della risposta era invece di 11 vs 6,7 mesi nel braccio sperimentale ed in quello di controllo, rispettivamente.

Per quanto concerne la sicurezza, una percentuale maggiore di pazienti interrompeva il trattamento sperimentale per eventi avversi (20% vs 8%) ed una percentuale pari al 9% dei pazienti sospendeva ipilimumab precocemente. Il tasso di eventi avversi di grado 3-4 risultava pari al 30% e 32% nel gruppo sperimentale e di controllo, rispettivamente (correlati al trattamento 15% vs 6%). Eventi avversi gravi di qualunque grado erano rilevati nel 21% dei pazienti trattati con immunoterapia rispetto all'8% di coloro che ricevevano chemioterapia.

La qualità di vita in termini di Patient Reported Outcomes (PRO) era un endpoint esploratorio. Essa è stata valutata tramite la Mesothelioma Lung Cancer Symptom Scale (LCSS-Meso) e l'EuroQol 5-Dimensions Questionnaire 3-Level (EQ-5D-3L). La raccolta dei PRO avveniva ad ogni ciclo per le prime 12 settimane, poi ogni 6 settimane fino a 60 settimane, poi ogni 12 settimane fino all'uscita del paziente dallo studio, e poi in occasione delle visite di follow-up. L'analisi dei PRO ha incluso 526 pazienti, ed una percentuale pari all'89,1% e all'81,1% dei soggetti ha completato i questionari LCSS-Meso nel gruppo sperimentale ed in quello di controllo, rispettivamente (14).

Il trattamento sperimentale non modificava in modo significativo la qualità di vita. Non vi erano differenze significative tra i due trattamenti alla valutazione mediante LCSS-Meso, mentre vi era un miglioramento globale dei domini dell'EQ-5D-3L Questionnaire nel braccio sperimentale con il raggiungimento di un punteggio simile a quello della popolazione sana entro la 60^a settimana.

Di recente è stata pubblicata un'esperienza real world australiana (studio RIOMeso) che ha valutato in modo retrospettivo i dati dei pazienti trattati con la combinazione nivolumab + ipilimumab tra il 2020 ed il 2023 ed inseriti in un registro retrospettivo/prospettico (AURORA) (15). Lo studio ha valutato gli outcome di 119 pazienti, con età mediana pari a 72 anni, in prevalenza di sesso maschile (83%) e buon performance status (PS), 89 dei quali trattati in prima linea (75%). Per quanto concerne l'istologia, 59 pazienti (50% del totale) erano affetti da mesotelioma epitelioide.

Con un follow-up mediano di 14,4 mesi (range interquartile 8,1-20,3), la sopravvivenza mediana era pari a 14,5 mesi nell'intera popolazione (IC95% 13-non raggiunto) e 14,5 mesi nei pazienti trattati in prima linea (IC95% 12,5-non raggiunto). Una sottoanalisi ha poi valutato i soli pazienti trattati in prima linea e con buon PS (n=75, cosiddetti "CM743 trial-eligible") mostrando una mOS di 17,5 mesi (IC95% 13-non raggiunto).

Dal punto di vista della sicurezza, eventi avversi di grado 3 o superiore si verificavano nel 22% dei pazienti trattati in prima linea. Globalmente, gli eventi avversi di grado 3 o superiore più frequenti erano polmoniti (7%), coliti (6%), incremento delle transaminasi (4%). Gli autori hanno osservato 3 morti dovute ad eventi avversi. Infine, nei pazienti trattati in prima linea il tasso di ospedalizzazione è stato del 44%, con la necessità di interruzione definitiva del trattamento per effetti collaterali nel 31% dei pazienti trattati in tale setting.

Limiti: I principali limiti riguardo alle evidenze per rispondere al quesito in oggetto risiedono nel fatto che i dati a supporto si basano su un'analisi di sottogruppo di un unico studio di fase III. Inoltre, vi potrebbe essere un bias di trasferibilità delle evidenze a supporto, in quanto trattasi di pazienti arruolati in trial clinico e pertanto potenzialmente non rappresentativi della maggior parte dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia non epitelioide che vengono valutati nella pratica clinica, sia per età che per condizioni generali. L'evidenza real world pubblicata da McNamee et al. suggerisce peraltro una possibile minore efficacia in pazienti meno selezionati e soprattutto una maggiore tossicità della combinazione di immunoterapia.

Bilancio beneficio/danno: Considerata la prognosi globale della patologia con istologia non epitelioide e la scarsa efficacia del trattamento chemioterapico, pur considerando il profilo di tossicità che richiede un buon expertise clinico, il bilancio beneficio/danno risulta a favore del trattamento immunoterapico nei pazienti affetti da mesotelioma non epitelioide della pleura candidati a trattamento sistemico di prima linea.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia NON epitelioide (bifasica o sarcomatoide) un trattamento immunoterapico di prima linea con nivolumab ed ipilimumab può essere preso in considerazione rispetto alla chemioterapia (12-13)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 19. In pazienti affetti da mesotelioma pleurico trattati con schemi non contenenti pemetrexed, un trattamento di seconda linea con pemetrexed è raccomandabile rispetto alla sola terapia di supporto?

Per identificare gli studi che hanno valutato l'efficacia di un trattamento di seconda linea con pemetrexed in pazienti affetti da mesotelioma pleurico trattati con schemi non contenenti pemetrexed in prima linea, è stata

eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 710 studi. Sono stati esclusi: revisioni narrative della letteratura, studi osservazionali e studi o abstract non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, solo 1 studio è stato considerato di interesse per il quesito clinico.

Il ruolo della chemioterapia di seconda linea è stato valutato in uno studio di fase III randomizzato in aperto che ha confrontato pemetrexed vs la migliore terapia di supporto (best supportive care, BSC) in pazienti che in prima linea avevano ricevuto una chemioterapia non contenente pemetrexed (16). 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 la 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; IC95% 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; $p<0,0001$), 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.

Limiti: 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 terza 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.

Bilancio beneficio/danno: Il bilancio beneficio/danno è a favore del beneficio, vista la globale buona tollerabilità del trattamento con pemetrexed in monoterapia. Il trattamento andrebbe riservato ai soli pazienti non trattati con pemetrexed in prima linea.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In pazienti non sottoposti ad un trattamento chemioterapico di prima linea contenente pemetrexed, il trattamento con il solo pemetrexed può essere preso in considerazione come prima opzione (16)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 20. In pazienti affetti da mesotelioma pleurico trattati con schemi contenenti pemetrexed, un trattamento di seconda linea con vinorelbina o gemcitabina è raccomandabile rispetto alla sola terapia di supporto?

Per identificare gli studi che hanno valutato l'efficacia di un trattamento di seconda linea con vinorelbina o gemcitabina in pazienti affetti da mesotelioma pleurico trattati con schemi contenenti pemetrexed in prima linea è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 832 studi. Sono stati esclusi: revisioni narrative della letteratura e studi o abstract non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, solo 2 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

Uno studio retrospettivo ha valutato il ruolo della monoterapia con vinorelbina in pazienti già sottoposti a trattamento di prima linea contenente pemetrexed (17). Sono stati arruolati 59 pazienti, per il 90% circa affetti da mesotelioma pleurico ad istologia epitelioide e nel 71,2% dei casi con un buon score prognostico secondo la scala EORTC. Il controllo complessivo della malattia (disease control rate, DCR) della prima linea di trattamento era dell'83,1% e circa il 56% dei pazienti aveva una PFS dalla prima linea >6 mesi. Il trattamento con vinorelbina rappresentava la seconda linea in 34 pazienti, mentre per i restanti 25 si trattava di una terza (o successiva) linea di trattamento. Il DCR ottenuto con la vinorelbina è stato pari 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 OS superiori sono stati osservati in pazienti con ECOG PS pari a 0 e PFS dalla prima linea >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 prima linea e trattati con vinorelbina secondo una somministrazione settimanale (18). La maggior parte dei pazienti era affetta da mesotelioma epitelioide (61,9%) in stadio III o IV (64%) e con buon PS (ECOG 0-1: 78%); inoltre il tempo mediano tra la fine del trattamento di prima 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 (IC95% 7,3-11,8). 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 prima linea contenente antifolati.

Lo studio prospettico VIM è invece un trial randomizzato di fase II che ha confrontato vinorelbina vs terapia di supporto attiva (ASC) in pazienti affetti da mesotelioma pleurico pre-trattati con chemioterapia platinum-based (19). I pazienti venivano randomizzati 2:1 a vinorelbina orale (60 mg/m² settimanale con incremento a 80mg/m² dal 2° ciclo) o ASC. Endpoint primario era l'intervallo libero da progressione (PFS). Lo studio ha arruolato 154 pazienti (chemioterapia n=98; ASC n=56), prevalentemente di sesso maschile (80% circa) ed istologia epitelioide (più dell'80%). Il trattamento con vinorelbina si dimostrava superiore in termini di PFS rispetto all'ASC (mediana 4,2 mesi vs 2,8 mesi; HR 0,60; IC95% 0,41-0,86; p=0,002), mentre non vi erano differenze in termini di sopravvivenza globale tra i due gruppi. Il tasso di risposte era pari al 3,1% vs 1,8% nel braccio ASC. La vinorelbina era gravata da una maggiore incidenza di eventi avversi di grado 3 e 4, in particolare neutropenia (12,5%).

Complessivamente, i dati dei 2 studi suggeriscono una 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 seconda linea in pazienti pre-trattati con schemi basati su pemetrexed e derivati del platino. L'attività di questo farmaco è stata evidenziata per la prima volta in uno studio di fase II su 27 pazienti pre-trattati in cui la probabilità di risposta è stata del 7% e la sopravvivenza mediana di 8 mesi (20). L'analisi post hoc dello studio che ha

portato all'approvazione di pemetrexed e cisplatino ha mostrato una maggiore sopravvivenza per i pazienti che hanno ricevuto chemioterapia di seconda linea e il trattamento più utilizzato è stato la gemcitabina (21).

Uno studio di fase II randomizzato ha confrontato gemcitabina in associazione a ramucirumab (anticorpo monoclonale anti-VEGFR2) vs gemcitabina in associazione a placebo in pazienti affetti da mesotelioma pleurico pre-trattati con chemioterapia a base di platino (22). Lo studio, che aveva come endpoint principale la sopravvivenza globale, ha arruolato 165 pazienti, 161 dei quali sono stati randomizzati. L'età mediana era pari a 69 anni, 3/4 erano di sesso maschile e l'85% circa era affetto da mesotelioma epitelioide. Il trattamento sperimentale dimostrava di incrementare in modo statisticamente significativo l'OS (mOS 13,8 vs 7,5 mesi; HR 0,71; IC70% 0,59-0,85; $p=0,028$). Il trattamento sperimentale era gravato da un tasso più elevato di eventi avversi di grado 3 e 4 (44% vs 30%), in particolare neutropenia ed ipertensione arteriosa. Recentemente ramucirumab in associazione a gemcitabina è stato inserito nella lista dei farmaci prescrivibili secondo 648/1996 per il trattamento in seconda linea di pazienti affetti da mesotelioma pleurico che abbiano fallito una prima linea a base di pemetrexed e derivati del platino. Per le ulteriori linee rimane attivo, al momento della stesura delle Linee guida, un programma di uso nominale.

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% (23-25).

Uno studio di fase II italiano ha testato l'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 (26).

L'attività di gemcitabina in serie retrospettive è paragonabile a quella della vinorelbina (27).

Limiti: L'assenza di studi prospettici di confronto tra trattamento attivo con singolo farmaco e placebo è il limite principale circa le deboli evidenze a sostegno del trattamento di seconda linea con vinorelbina o gemcitabina.

Bilancio beneficio/danno: A causa della grave prognosi della malattia e a fronte della buona tollerabilità dei trattamenti con vinorelbina o gemcitabina, pur in assenza di evidenze forti a sostegno, il bilancio beneficio/danno può essere considerato a favore del beneficio di una seconda linea di terapia in pazienti selezionati, in buone condizioni generali e senza comorbidità che possano far prevedere una scarsa

tollerabilità al trattamento. Infine, va sottolineata ancora una volta l'opportunità, ove possibile, di candidare i pazienti a trial clinici.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti in progressione alla chemioterapia di prima linea contenente pemetrexed, il trattamento di seconda linea con vinorelbina o gemcitabina può essere preso in considerazione come prima opzione (19-20)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 21. In pazienti affetti da mesotelioma pleurico già trattati con schemi contenenti pemetrexed, un re-challenge 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 6 mesi.

Per identificare gli studi che hanno valutato l'efficacia di un trattamento di re-challenge con pemetrexed in pazienti affetti da mesotelioma pleurico trattati con schemi contenenti pemetrexed in prima linea è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 832 studi. Sono stati esclusi: revisioni narrative della letteratura e studi o abstract non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, solo 3 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

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 (28). 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 prima linea con platino e pemetrexed (29). 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). Hanno ricevuto il re-challenge in seconda linea 18 pazienti, 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 a 10,5 mesi. In pazienti con una rilevante durata di risposta alla terapia di prima linea (>12 mesi) si è osservata una sopravvivenza statisticamente superiore (1 year PFS 16,7% vs 0%; p=0,004; 1 year OS 71% vs 18,8%; p=0,077).

Un terzo studio a carattere retrospettivo ha valutato l'impatto dei trattamenti di seconda linea in 181 pazienti seguiti in 8 diversi centri italiani (30). 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 ha comportato 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.

Limiti: L'assenza di studi prospettici randomizzati di confronto con altri agenti chemioterapici (ad es. vinorelbina o gemcitabina) o con placebo è il limite maggiore circa le evidenze in questo setting. Un altro

limite è l'utilizzo o meno di un derivato del platino (specialmente carboplatino) in associazione a pemetrexed.

Bilancio beneficio/danno: Il bilancio beneficio/danno è di difficile valutazione per i limiti esposti. A fronte della scarsità di opzioni terapeutiche per questa malattia, in pazienti selezionati con buon performance status e intervallo libero da progressione di almeno 6 mesi, il re-challenge con pemetrexed può essere valutato, vista la buona tollerabilità del farmaco specie in monoterapia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti sottoposti a chemioterapia di prima linea con pemetrexed, un re-challenge con lo stesso farmaco, associato o meno ad un derivato del platino, può essere preso in considerazione come prima opzione specie in pazienti con intervallo libero da progressione di almeno 6 mesi e buon PS (28-30)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

10.1. 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 ogniqualevolta 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 (31). In uno studio di fase III randomizzato che ha incluso 661 pazienti pre-trattati 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 (32). In seguito a 2 piccoli studi di fase II monocentrici che ne hanno fornito un'iniziale evidenza di attività (33-34), tremelimumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il checkpoint immunitario CTLA-4, 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 (35).

Alcuni studi clinici non randomizzati hanno suggerito un'attività degli inibitori di PD-1 da soli o in associazione ad inibitori di CTLA-4. In particolare, studi preliminari (fase Ib e II non randomizzati) con pembrolizumab, nivolumab ed avelumab hanno dimostrato probabilità di controllo globale di malattia (inteso come somma di stazionarietà e risposte) piuttosto promettenti (36-40). Per quanto riguarda le combinazioni, lo studio di fase II 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 non resecabile (sia pleurico che peritoneale) già sottoposti a chemioterapia a base di derivati del platino o che avessero rifiutato tale trattamento (41). L'endpoint 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, nell'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 (allegato 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.

Lo studio clinico di fase II MAPS2 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) (42). Lo studio, non comparativo, prevedeva come endpoint principale il tasso di controllo di malattia a 12 settimane nei primi 54 pazienti per braccio. Lo studio ha arruolato 125 pazienti, nell'83,2% dei casi con mesotelioma ad istologia epitelioide. I risultati dimostrano un controllo di malattia a 12 settimane pari al 40% ed al 52% nei pazienti trattati con agente singolo e doppietta, rispettivamente (analisi ITT con valutazione radiologica indipendente in cieco). La mPFS risultava pari a 4 e 5,6 mesi nei pazienti trattati con nivolumab e con nivolumab ed ipilimumab, rispettivamente, mentre la mOS era pari a 11,9 e 15,9 mesi, rispettivamente.

Lo studio randomizzato, open-label, di fase III ETOP-PROMISE ha confrontato pembrolizumab 200 mg e.v. ogni 21 giorni con chemioterapia (gemcitabina o vinorelbina, sulla base della scelta dello sperimentatore) in pazienti affetti da mesotelioma pleurico pre-trattati con una linea di chemioterapia (43). L'endpoint principale dello studio era l'intervallo libero da progressione (PFS) valutato centralmente, mentre obiettivi secondari erano sopravvivenza globale, PFS valutato dagli sperimentatori, tasso di risposta e incidenza di eventi avversi. Erano permessi la prosecuzione del checkpoint inhibitor oltre progressione in caso di beneficio clinico ed il cross-over alla progressione. Lo studio ha arruolato 144 pazienti con performance status 0 o 1 secondo ECOG, e la stratificazione prevedeva l'istologia (epitelioide vs non epitelioide). Lo studio è risultato negativo, in quanto pembrolizumab ha determinato una PFS mediana di 2,5 mesi rispetto ai 3,4 mesi ottenuti con la chemioterapia (HR 1,06; IC95% 0,73-1,53; $p=0,76$). Anche la sopravvivenza globale non è risultata significativamente differente nei due gruppi con una mediana pari a 10,7 e 11,7 mesi nel braccio sperimentale ed in quello di controllo, rispettivamente (HR 1,04; IC95% 0,66-1,67; $p=0,85$). Il trattamento con pembrolizumab ha unicamente determinato un maggiore tasso di risposta rispetto alla chemioterapia (22% vs 6%; $p=0,004$).

Sono poi stati riportati i risultati preliminari dello studio CONFIRM, trial randomizzato di fase III che ha confrontato nivolumab (anticorpo monoclonale anti-PD-1) vs placebo in pazienti affetti da mesotelioma pleurico pre-trattati con almeno una linea di chemioterapia (44). Endpoint principali dello studio erano la sopravvivenza globale e il PFS valutato dallo sperimentatore. Lo studio ha arruolato 332 pazienti, quasi tutti affetti da mesotelioma ad istologia epitelioide (88%) e più della metà sottoposti a due precedenti linee terapeutiche. Nivolumab ha incrementato in modo statisticamente significativo la sopravvivenza globale (mOS 9,2 vs 6,6 mesi; HR 0,72; IC95% 0,55-0,94; $p=0,018$), così come il PFS (mPFS 3 vs 1,8 mesi; HR 0,61; IC95% 0,48-0,77; $p < 0,001$). Seppure la differenza delle mediane risulti clinicamente poco significativa, va sottolineato che il tasso di pazienti liberi da progressione a 12 mesi risultava quasi triplo nei pazienti del braccio sperimentale (14,5% vs 4,9%).

Attualmente nessun immune checkpoint inhibitor è approvato e rimborsato da EMA ed AIFA per il trattamento dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico pre-trattati con chemioterapia. Da gennaio 2025

nivolumab è stato inserito nella lista dei farmaci prescrivibili ex legge n. 648/1996 per pazienti affetti da mesotelioma ad istologia epitelioide precedentemente trattati con chemioterapia.

Uno studio di fase II/III randomizzato (IND-227, NCT02784171) ha confrontato in pazienti affetti da MP non pre-trattato la chemioterapia standard con cisplatino + pemetrexed vs chemioterapia standard + pembrolizumab vs pembrolizumab in monoterapia (45). L'analisi ad interim ha evidenziato inferiorità del braccio di monoterapia con pembrolizumab che è pertanto stato chiuso. Recentemente sono stati pubblicati i risultati relativi al confronto tra chemioterapia e chemioterapia associata a pembrolizumab. Lo studio ha arruolato complessivamente 440 pazienti, di cui quasi l'80% con mesotelioma pleurico ad istologia epitelioide. Con un follow-up mediano di 16,2 mesi, la sopravvivenza globale è risultata significativamente superiore con il trattamento sperimentale (mOS 17,3 vs 16,1 mesi; HR 0,79; IC95% 0,64-0,98; p=0,0324), con un tasso di sopravvivenza a 3 anni del 25% vs 17%. All'analisi per sottogruppi, i pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia non epitelioide mostravano una mOS di 12,3 mesi con il trattamento sperimentale rispetto a 8,2 mesi con quello standard, mentre nei pazienti affetti da malattia epitelioide la mOS era di 19,8 e 18,2 mesi, rispettivamente. Al momento della stesura di questa versione delle Linee guida la combinazione di chemio-immunoterapia non è approvata né rimborsata da EMA ed AIFA.

Nell'ambito del trattamento di seconda linea i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a partecipare a studi clinici qualora disponibili.

Bibliografia

1. Fennell DA, Gaudino G, O'Byrne KJ, et al. Advances in the systemic therapy of malignant pleural mesothelioma. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008; 5(3):136-47.
2. 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(9625):1685-94.
3. Steele JP, Shamash J, Evans MT, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2000; 18(23):3912-7.
4. 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(8):1556-61.
5. 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(2):270-5.
6. 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(14):2636-44.
7. 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(28):6881-9.

8. Dudek AZ, Wang X, Gu L, et al. Randomized study of maintenance pemetrexed versus observation for treatment of malignant pleural mesothelioma: CALGB 30901. *Clin Lung Cancer*. 2020; 21(6):553-561.e1.
9. 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(10026):1405-14.
10. 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. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8505
11. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 397(10272):375-86.
12. Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. *Ann Oncol*. 2022; 33(5):488-99.
13. Di Maio M, Tagliamento M. Heterogeneity of treatment effects in malignant pleural mesothelioma. *Lancet*. 2021; 398(10297):301-2.
14. Scherpereel A, Antonia S, Bautista Y, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: patient-reported outcomes in CheckMate 743. *Lung Cancer*. 2022; 167:8-16.
15. McNamee N, Harvey C, Gray L, et al. Brief report: real-world toxicity and survival of combination immunotherapy in pleural mesothelioma - RIOMeso. *J Thorac Oncol*. 2024; 19(4):636-42.
16. 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(10):1698-704.
17. Zucali PA, Perrino M, Lorenzi E, et al. Vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2014; 84(3):265-70.
18. Stebbing J, Powles T, McPherson K, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2009; 63(1):94-7.
19. Fennell DA, Porter C, Lester J, et al. Active symptom control with or without oral vinorelbine in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (VIM): a randomised, phase 2 trial. *EClinicalMedicine*. 2022; 48:101432.
20. Van Meerbeek 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):2577-82.
21. 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):923-7.
22. Pinto C, Zucali PA, Pagano M, et al. Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(10):1438-47.
23. 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):491-6.
24. 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):342-5.
25. 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.
26. Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I, et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer*. 2008; 112(7):1555-61.
27. Zauderer MG, Kass SL, Woo K, et al. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2014; 84(3):271-4.
28. 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.
29. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2011; 72(1):73-7.
30. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer*. 2012; 75:360-7.
31. Stahel RA, Weder W, Felley-Bosco E, et al. Searching for targets for the systemic therapy of mesothelioma. *Ann Oncol*. 2015; 26(8):1649-60.

32. 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.
33. 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; 14:1104-11.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8563
38. Zalcman G, Maizeres J, Greillier L, et al. LBA58_PR – Second or 3rd 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. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.18_suppl.LBA8507
39. Hamad H, Shafi S, De Rosen VL, et al. A real-world experience of nivolumab in advanced malignant mesothelioma (MM). Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8569
40. Desai A, Karrison T, Rose B, et al. Phase II trial of pembrolizumab (P) in patients (pts) with previously-treated mesothelioma (MM). Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8565
41. 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.
42. Scherpereel A, Maizeres J, Greillier L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(2):239-53.
43. Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE -meso trial. *Ann Oncol.* 2020; 31(12):1734-45.
44. Fennell D, Ewings S, Ottensmeier C, et al. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(11):1530-40.
45. Chu Q, Perrone F, Greillier L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023; 402(10419):2295-306.

11. Interventi psicosociali, terapia di supporto e palliativa

La diagnosi di MP è una delle diagnosi oncologiche a più elevato impatto psicologico, sociale e relazionale non solo sul paziente ma anche sui 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 MP 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 MP 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). È 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 e 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 che 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, effettuare la certificazione di tale evenienza dal punto di vista dell'accesso agli indennizzi eventualmente previsti dalla legge.

Il MP 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; 22(7):1528-33.
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; 104:9-20.
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; 25:62-7.
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. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9:1193-202.
5. Guglielmucci F, Franzoi I, Bonafede M, et al. The less I think about it, the better I feel: a thematic analysis of the subjective experience of malignant mesothelioma patients and their caregivers. *Front Psychol*. 2018; 9:205.
6. Granieri A. The drive for self-assertion and the reality principle in a patient with mesothelioma: the history of Giulia. *Am J Psychoanal*. 2017; 77(3):285-94.
7. Guglielmucci F, Franzoi IG, Barbasio CP, et al. Helping traumatized people survive: a psychoanalytic intervention in a contaminated site. *Front Psychol*. 2014; 5:1419.
8. Hughes N, Arber A. The lived experience of patients with pleural mesothelioma. *Int J Palliat Nurs*. 2008; 14(2):66-71.
9. Mercadante S, Degiovanni D, Casuccio A. Symptom burden in mesothelioma patients admitted to home palliative care. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(12):1985-8.
10. Tinkler M, Royston R, Kendall C. Palliative care for patients with mesothelioma. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017; 78(4):219-25.

12. Follow-up

Quesito 22. È raccomandabile un follow-up nei pazienti già sottoposti a trattamento per mesotelioma pleurico?

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

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 in 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 (ad 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 seconda linea). In tal senso si consiglia di 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 NON hanno indicazione: la PET/TC con 18-FDG; 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.

Bilancio beneficio/danno: Il bilancio potrebbe essere a favore dell'utilizzo di un follow-up clinico esclusivo (eventualmente associato ad imaging del torace) in quanto mira a rafforzare l'alleanza terapeutica medico-paziente e potrebbe permettere di identificare precocemente segni e sintomi di una recidiva permettendo una palliazione precoce degli stessi. Il bilancio beneficio/danno di un follow-up clinico-strumentale potrebbe essere a favore del beneficio solo in caso di pazienti candidabili a trattamenti ulteriori, specie se nell'ambito di studi clinici.

Good practice statement:

- *Un esame clinico periodico ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente annuale, eventualmente associato ad imaging del torace, può essere preso in considerazione in pazienti potenzialmente candidabili a un trattamento di seconda linea. Un follow-up più stretto e con TC torace + addome completo con mezzo di contrasto potrebbe essere utilizzato qualora il paziente sia un potenziale candidato a studi clinici attivi.*

Bibliografia

1. Merritt N, Blewett CJ, Miller JD, et al. Survival after conservative (palliative) management of pleural malignant mesothelioma. J Surg Oncol. 2001; 78(3):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(2):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(1):75-81.

Allegato 1

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 i pazienti affetti da mesotelioma pleurico in un gruppo a buona prognosi ed uno a cattiva prognosi (1).

Lo score deriva dall'analisi retrospettiva delle curve di sopravvivenza dei 181 pazienti arruolati in 5 studi di fase II 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 $>8,3 \times 10^9/L$), 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 2 gruppi: buona prognosi (score $\leq 1,27$; 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 II 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, et al. 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 ed evidence to decision framework (EtD)



QUESITO 9

Author(s): MC

Date: MARCH 2021

Question Q9 Neo-adjuvant chemotherapy compared to adjuvant chemotherapy in patients with stage I-II resectable epithelial pleural mesothelioma

Setting: inpatients

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

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ 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 ^a	not serious	serious ^b	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 ^a	not serious	serious ^c	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 ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	0/502 (0.0%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Toxic deaths - adjuvant chemotherapy												
4	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^c	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 (grade >=3)												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ 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 ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	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				⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Non-hematologic severe toxicities due to neoadjuvant chemotherapy (grade >=3)												
8	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	The percentage of non-hematologic 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				⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Severe toxicity due to the adjuvant chemotherapy - Tilleman et al. 2009 (all grade toxicities including surgical complications)												
1	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	none	-	81/92 (88.0%)	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Non-hematologic toxicities due to adjuvant chemotherapy - Lucchi et al. 2007 (grade 3/4 number of events on total number of administered chemotherapy cycles)												
1	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	none	-	61/259 (23.6%)	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Number of patients that never started adjuvant chemotherapy												
2	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	none	On a total of 93 patients, 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-center
- b. 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.
- 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

QUESITO 9

Should neoadjuvant chemotherapy vs. adjuvant chemotherapy be used for patients with stage I-II resectable epithelial pleural mesothelioma?

POPULATION:	Patients with stage I-II resectable epithelial pleural mesothelioma
INTERVENTION:	Q1 Neoadjuvant chemotherapy
COMPARISON:	Adjuvant chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	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 ≥ 3); Non haematologic severe toxicities due to neoadjuvant chemotherapy (grade ≥ 3); Severe toxicity due to the adjuvant chemotherapy - Tillemann 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
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 		

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ● Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ₂ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with adjuvant chemotherapy	Risk with Q1 Neoadjuvant chemotherapy				
	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 ^{a,b}	
	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 ^{a,c}	
	Progression free survival - not reported			-	-	-	
	Compliance - not reported			-	-	-	
	Toxic deaths - neoadjuvant chemotherapy	Study population 0 per 1.000 0 per 1.000 (0 to 0)		not estimable	502 (11 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	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 ^{a,c}	

	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 ^{a,b}	
	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 ^{a,b}	
	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 ^{a,c}	
		880 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
	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 ^{a,c}	
		236 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
	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 ^{a,c}	
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

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N _o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with adjuvant chemotherapy	Risk with Q1 Neoadjuvant chemotherapy				
	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 ^{a,b}	
	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 ^{a,c}	
	Progression free survival - not reported			-	-	-	

	Compliance - not reported		-	-	-	
	Toxic deaths - neoadjuvant chemotherapy	Study population		not estimable	502 (11 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
		0 per 1.000	0 per 1.000 (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 ^{a,c}
	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 ^{a,b}
	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 ^{a,b}
	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 ^{a,c}
		880 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			

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 ^{a,c}	
	236 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
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 ^{a,c}	

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 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.

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

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	See table above	Certainty of evidence was considered VERY LOW for the following limitations: <ol style="list-style-type: none"> 1. 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 2. A predominance of epithelial histology and advanced stages (III-IV) was evident. Chemotherapeutic 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. 3. 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
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	No evidence found	

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 		
Equity What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	no evidence found	

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	no evidence found	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	no evidence found	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
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
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 ○
---	--	--	---

QUESITO

Autore/i: ACT

Domanda: Un trattamento radioterapico post-operatorio sulle sedi evidenti di malattia rispetto a irradiazione dell'intero cavo pleurico in pazienti affetti da mesotelioma pleurico operato e con residuo di malattia

Setting: Inpatients

Bibliografia:

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un trattamento radioterapico post-operatorio sulle sedi evidenti di malattia	irradiazione dell'intero cavo pleurico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Overall Survival (follow up: mediana 14.6 mesi)

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	36/53 (67.9%)	27/55 (49.1%)	HR 1.85 (1.05 a 3.22)	22 più per 100 (da 2 più a 40 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------------------	---------------------------------------	------------------	---------

Progressio free survival (follow up: mediana 14.6 mesi)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	52/53 (98.1%)	34/55 (61.8%)	HR 6.66 (3.70 a 11.11)	38 più per 100 (da 35 più a 38 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------	--	---------------	---------

Locoregional relapse free survival (follow up: mediana 14.6 mesi)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	44/53 (83.0%)	17/55 (30.9%)	HR 7.14 (4.00 a 12.50)	62 più per 100 (da 46 più a 68 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------	--	---------------	---------

Distant metastasis free survival (follow up: mediana 14.6 mesi)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un trattamento radioterapico post-operatorio sulle sedi evidenti di malattia	irradiazione dell'intero cavo pleurico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 ¹	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	19/53 (35.8%)	20/55 (36.4%)	HR 1.01 (0.55 a 1.85)	0 meno per 100 (da 14 meno a 20 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO

Tossicità

1 ¹	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	<p>Nel braccio di RT palliativa 5 pazienti hanno riportato fatigue di grado 2, 1 paziente un eritema G2, 1 paziente dispnea G2.</p> <p>11 pazienti nel braccio con RT dell'intero cavo pleurico hanno sviluppato tossicità >= G3 acuta e 17 >= G3 tardiva.</p> <p>Da notare che 9 pazienti hanno sviluppato una polmonite maggiore o uguale al G2, includendone una giudicata potenzialmente fatale.</p> <p>Una dispnea tardiva di grado uguale o maggiore a 3 è stata documentata in 5 casi e un versamento pericardico di grado maggiore o uguale a 3 in 2 pazienti.</p>				⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	--	--	--	---------------	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

a. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione a causa del basso numero di eventi, dell'esiguità del campione e dell'ampio intervallo di confidenza.

b. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance e detection bias

References

1. Trovo, M., Relevant, A., Polesel, J., Muraro, E., Barresi, L., Drigo, A., Baresic, T., Bearz, A., Fanetti, G., Del Conte, A., Matrone, F., Reverberi, C., Furlan, C., Zuccon, U., Fontana, P., Franchin, G., Minatel, E.. Radical Hemithoracic Radiotherapy Versus Palliative Radiotherapy in Non-metastatic Malignant Pleural Mesothelioma: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys; Apr 1 2021.

DOMANDA

In pazienti affetti da mesotelioma pleurico, operati e con residuo macroscopico di malattia è preferibile un trattamento radioterapico post-operatorio sulle sedi evidenti di malattia vs irradiazione dell'intero cavo pleurico?

POPULATION:	Pazienti affetti da mesotelioma pleurico operato e con residuo di malattia
INTERVENTION:	Un trattamento radioterapico post-operatorio sulle sedi evidenti di malattia
COMPARISON:	Irradiazione dell'intero cavo pleurico
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Progression free survival; Locoregional relapse free survival; Distant metastasis free survival; Tossicità
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	L'utilizzo di radioterapia in pazienti sottoposti a chirurgia per mesotelioma pleurico è molto dibattuto. Pur in assenza di evidenze chiare circa la sua efficacia rispetto alla sola osservazione, talvolta un trattamento radioterapico viene proposto quando vi sia un residuo macroscopico di malattia (chirurgia non radicale). Non vi è consenso però su quale sia la sede ottimale da irradiare, nonché le dosi da utilizzare.	

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a novembre 2023.</p> <p>E' stato incluso uno studio che ha arruolato 108 pazienti affetti da mesotelioma pleurico, sottoposti a chirurgia non radicale e chemioterapia. randomizzati a ricevere RT palliativa rispetto a RT emitoracica a scopo radicale.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th><th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th><th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th><th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th><th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th><th rowspan="2">Commenti</th></tr> <tr> <th>Rischio con irradiazione dell'intero cavo pleurico</th><th>Rischio con un trattamento radioterapico post-operatorio sulle sedi evidenti di malattia</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall Survival follow up: mediana 14.6 mesi</td><td colspan="2">Popolazione in studio</td><td rowspan="2">HR 1.85 (1.05 a 3.22)</td><td rowspan="2">108 (1 RCT)¹</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td><td rowspan="2"></td></tr> <tr> <td>49 per 100</td><td>71 per 100 (51 a 89)</td></tr> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival follow up: mediana 14.6 mesi</td><td colspan="2">Popolazione in studio</td><td rowspan="2">HR 6.66 (3.70 a 11.11)</td><td rowspan="2">108 (1 RCT)¹</td><td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td><td rowspan="2"></td></tr> <tr> <td>62 per 100</td><td>100 per 100 (97 a 100)</td></tr> <tr> <td>Locoregional</td><td colspan="2">Popolazione in studio</td><td>HR 7.14</td><td>108</td><td>⊕⊕○○</td><td></td></tr> </tbody> </table>					Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con irradiazione dell'intero cavo pleurico	Rischio con un trattamento radioterapico post-operatorio sulle sedi evidenti di malattia	Overall Survival follow up: mediana 14.6 mesi	Popolazione in studio		HR 1.85 (1.05 a 3.22)	108 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		49 per 100	71 per 100 (51 a 89)	Progression free survival follow up: mediana 14.6 mesi	Popolazione in studio		HR 6.66 (3.70 a 11.11)	108 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}		62 per 100	100 per 100 (97 a 100)	Locoregional	Popolazione in studio		HR 7.14	108	⊕⊕○○		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)		Commenti																																	
	Rischio con irradiazione dell'intero cavo pleurico	Rischio con un trattamento radioterapico post-operatorio sulle sedi evidenti di malattia																																						
Overall Survival follow up: mediana 14.6 mesi	Popolazione in studio		HR 1.85 (1.05 a 3.22)	108 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																																			
	49 per 100	71 per 100 (51 a 89)																																						
Progression free survival follow up: mediana 14.6 mesi	Popolazione in studio		HR 6.66 (3.70 a 11.11)	108 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																																			
	62 per 100	100 per 100 (97 a 100)																																						
Locoregional	Popolazione in studio		HR 7.14	108	⊕⊕○○																																			

relapse free survival follow up: mediana 14.6 mesi	31 per 100	93 per 100 (77 a 99)	(4.00 a 12.50)	(1 RCT) ¹	Bassa ^{a,b}	
Distant metastasis free survival follow up: mediana 14.6 mesi	Popolazione in studio		HR 1.01 (0.55 a 1.85)	108 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
	36 per 100	37 per 100 (22 a 57)				

1. Trovo, M., Relevant, A., Polesel, J., Muraro, E., Barresi, L., Drigo, A., Baresic, T., Bearz, A., Fanetti, G., Del Conte, A., Matrone, F., Reverberi, C., Furlan, C., Zuccon, U., Fontana, P., Franchin, G., Minatel, E.. Radical Hemithoracic Radiotherapy Versus Palliative Radiotherapy in Non-metastatic Malignant Pleural Mesothelioma: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys; Apr 1 2021.

- a. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione a causa del basso numero di eventi, dell'esiguità del campione e dell'ampio intervallo di confidenza.
- b. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance e detection bias

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a novembre 2023.</p> <p>E' stato incluso uno studio che ha arruolato 108 pazienti affetti da mesotelioma pleurico, sottoposti a chirurgia non radicale e chemioterapia. randomizzati a ricevere RT palliativa rispetto a RT emitoracica a scopo radicale.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th><th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th><th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th><th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th><th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th><th rowspan="2">Commenti</th></tr> <tr> <th>Rischio con irradiazione dell'intero cavo pleurico</th><th>Rischio con un trattamento radioterapico post-operatorio sulle sedi evidenti di malattia</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tossicità</td><td colspan="2"> <p>Nel braccio di RT palliativa 5 pazienti hanno riportato fatigue di grado 2, 1 paziente un eritema G2, 1 paziente dispnea G2.</p> <p>11 pazienti nel braccio con RT dell'intero cavo pleurico hanno sviluppato tossicità >= G3 acuta e 17 >= G3 tardiva.</p> <p>Da notare che 9 pazienti hanno sviluppato una polmonite maggiore o uguale al G2, includendone una giudicata potenzialmente fatale.</p> <p>Una dispnea tardiva di grado uguale o maggiore a 3 è stata documentata in 5 casi e un versamento pericardico di grado maggiore o uguale a 3 in 2 pazienti.</p> </td><td>-</td><td>(1 RCT)¹</td><td>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td><td></td></tr> </tbody> </table>					Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con irradiazione dell'intero cavo pleurico	Rischio con un trattamento radioterapico post-operatorio sulle sedi evidenti di malattia	Tossicità	<p>Nel braccio di RT palliativa 5 pazienti hanno riportato fatigue di grado 2, 1 paziente un eritema G2, 1 paziente dispnea G2.</p> <p>11 pazienti nel braccio con RT dell'intero cavo pleurico hanno sviluppato tossicità >= G3 acuta e 17 >= G3 tardiva.</p> <p>Da notare che 9 pazienti hanno sviluppato una polmonite maggiore o uguale al G2, includendone una giudicata potenzialmente fatale.</p> <p>Una dispnea tardiva di grado uguale o maggiore a 3 è stata documentata in 5 casi e un versamento pericardico di grado maggiore o uguale a 3 in 2 pazienti.</p>		-	(1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)		Commenti															
	Rischio con irradiazione dell'intero cavo pleurico	Rischio con un trattamento radioterapico post-operatorio sulle sedi evidenti di malattia																				
Tossicità	<p>Nel braccio di RT palliativa 5 pazienti hanno riportato fatigue di grado 2, 1 paziente un eritema G2, 1 paziente dispnea G2.</p> <p>11 pazienti nel braccio con RT dell'intero cavo pleurico hanno sviluppato tossicità >= G3 acuta e 17 >= G3 tardiva.</p> <p>Da notare che 9 pazienti hanno sviluppato una polmonite maggiore o uguale al G2, includendone una giudicata potenzialmente fatale.</p> <p>Una dispnea tardiva di grado uguale o maggiore a 3 è stata documentata in 5 casi e un versamento pericardico di grado maggiore o uguale a 3 in 2 pazienti.</p>		-	(1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																	

	<p>1. Trovo, M., Relevant, A., Polesel, J., Muraro, E., Barresi, L., Drigo, A., Baresic, T., Bearz, A., Fanetti, G., Del Conte, A., Matrone, F., Reverberi, C., Furlan, C., Zuccon, U., Fontana, P., Franchin, G., Minatel, E.. Radical Hemithoracic Radiotherapy Versus Palliative Radiotherapy in Non-metastatic Malignant Pleural Mesothelioma: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys; Apr 1 2021.</p> <p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance e detection bias</p> <p>b. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione a causa del basso numero di eventi, dell'esiguità del campione e dell'ampio intervallo di confidenza.</p>	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente bassa per rischio di bias e imprecisione.	

Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	Nessuna evidenza trovata.	
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 		L'utilizzo di radioterapia sull'intero emitorace rispetto a radioterapia ad intento palliativo sembra in grado di incrementare la sopravvivenza di pazienti sottoposti a chemioterapia ed intervento chirurgico (più della metà solo a scopo diagnostico) sembra incrementare la sopravvivenza globale ma al costo di un importante incremento degli eventi avversi.
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced 	Nessuna evidenza trovata.	La trasferibilità dell'approccio (radioterapia sull'emitorace) richiederebbe un importante

<ul style="list-style-type: none"> ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ● Don't know 		expertise ed una forte selezione dei pazienti. Ciò potrebbe non essere diffuso sull'intero territorio nazionale. Considerato però che il mesotelioma pleurico è malattia rara, la valutazione presso centri di riferimento per la patologia che dispongano dell'expertise necessario ad una gestione multidisciplinare è raccomandata.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	Siccome il trattamento radioterapico sull'emitorece viene confrontato con una radioterapia palliativa sul residuo di malattia che non rappresenta uno standard di cura per la patologia, non è chiaro quanto questo tipo di approccio possa essere, se proposto, accettato dai key stakeholders.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	Considerati l'elevato expertise richiesto, la dotazione tecnologica nonché la rarità della patologia e dei pazienti potenzialmente candidabile a terapie multimodali, l'implementazione di questo approccio potrebbe variare in aree diverse del Paese.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		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
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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

Un trattamento radioterapico all'emitorece successivo a chemioterapia ed intervento chirurgico non radicale sulle sedi evidenti di malattia evidenti rispetto all' irradiazione palliativa del residuo di malattia può essere preso in considerazione in pazienti selezionati.

Justification

Lo studio di Trovò et al suggerisce un miglioramento della sopravvivenza globale in pazienti affetti da mesotelioma pleurico sottoposti a chemioterapia peri-operatoria ed intervento chirurgico non radicale (più della metà dei quali sottoposti a sola procedura biptica chirurgica). Seppure il braccio di controllo non rappresenti uno standard di cura (irradiazione palliativa del residuo macroscopico), considerato il beneficio in sopravvivenza, la radioterapia emitracica potrebbe essere presa in considerazione in pazienti altamente selezionati seguiti presso centri ad elevatissimo expertise clinico e tecnologico, dopo accurata discussione circa rischi e benefici attesi.

Subgroup considerations

Dall'analisi per sottogruppi dello studio di Trovò et al si evince un possibile maggior beneficio del trattamento sperimentale nei pazienti ad istologia epitelioide.

Implementation considerations

Approcci radioterapici in ambito multimodale richiedono un importante expertise sia clinico che tecnologico, pertanto è auspicabile che trattamenti di questo genere vengano valutati in ambito multidisciplinare ed effettuati presso centri di riferimento in grado anche di gestire eventuali tossicità emergenti.

Monitoring and evaluation

L'evidenza si basa su uno studio monocentrico di fase 3 randomizzato che ha incluso una popolazione di pazienti piuttosto eterogenea. E' auspicabile proseguire nella raccolta prospettica real-world degli outcomes (sia in termini di efficacia che di tossicità) di pazienti eventualmente trattati con radioterapia emitoracica.

Research priorities

La ricerca clinica nell'ambito dei trattamenti multimodale dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico rappresenta una priorità. Per tale motivo il panel suggerisce, ove possibile, di proporre ai pazienti l'arruolamento in sperimentazioni cliniche.

QUESITO

Autore/i: ACT

Domanda: Un trattamento radiante a intento adiuvante rispetto a sola osservazione in pazienti sottoposti a intervento chirurgico, senza residuo macroscopico, indipendentemente dalla somministrazione di chemioterapia perioperatoria

Setting: Inpatients

Bibliografia:

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un trattamento radiante a intento adiuvante	sola osservazione	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Overall survival

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	La mOS è stata di 20.8 months (95% CI14.4-27.8) nel gruppo di controllo e 19.3 mesi (95% CI 11.5-21.8) nel gruppo sottoposto a RT.				⊕⊕○○ Bassa	
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	--	--	--	---------------	--

Health-related QoL

1 ¹	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	Nessuna differenza nei punteggi relativi alla QoL in entrambi i gruppi fino a 14 settimane dopo la randomizzazione				⊕⊕○○ Bassa	
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	--	--	--	---------------	--

Postoperative complications

1 ¹	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	Le complicanze postoperatorie sono state: mediasti- nal shift (11%), major infections (8%), bleeding (6%),bronchial stump fistula(3%),pulmonary em- bolism, chylothorax, and technical failures (2% each). Non è stato possibile estrapolare le complicanze in base ai gruppi di intervento e controllo				⊕⊕○○ Bassa	
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	--	--	--	---------------	--

Morti correlate al trattamento

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un trattamento radiante a intento adiuvante	sola osservazione	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ^a	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	Un paziente è deceduto a seguito di polmonite durante il trattamento radioterapico e l'evento è stato considerato come probabilmente correlato al trattamento.				⊕⊕○○ Bassa	

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- a. La certezza nelle prove è stata abbassata per data reporting bias
- b. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione dovuto al basso numero di eventi e alla numerosità campionaria.
- c. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance e detection bias

References

1.Stahel, R. A., Riesterer, O., Xyrafas, A., Opitz, I., Beyeler, M., Ochsenbein, A., Früh, M., Cathomas, R., Nackaerts, K., Peters, S., Mamot, C., Zippelius, A., Mordasini, C., Caspar, C. B., Eckhardt, K., Schmid, R. A., Aebersold, D. M., Gautschi, O., Nagel, W., Töpfer, M., Krayenbuehl, J., Ribi, K., Ciernik, I. F., Weder, W.. 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; Dec 2015.

DOMANDA

Dovrebbe un trattamento radiante a intento adjuvante vs sola osservazione essere utilizzato per pazienti sottoposti a intervento chirurgico, senza residuo macroscopico, indipendentemente dalla somministrazione di chemioterapia perioperatoria

POPULATION:	Pazienti sottoposti a intervento chirurgico, senza residuo macroscopico, indipendentemente dalla somministrazione di chemioterapia perioperatoria
INTERVENTION:	Un trattamento radiante a intento adjuvante
COMPARISON:	Sola osservazione
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Health-related QoL; Postoperative complications; Morti correlate al trattamento
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	L'ottimizzazione del percorso di cura in pazienti con mesotelioma pleurico potenzialmente resecabile è ancora oggetto di dibattito. L'utilizzo o meno di trattamenti radioterapici in tale setting non fa eccezione.	

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																							
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a novembre 2023. E' stato incluso uno studio.</p> <p>Lo studio di Stahel et al. ha incluso 151 pazienti affetti da mesotelioma pleurico operabile. Questi pazienti, dopo aver ricevuto trattamento neoadiuvante sono stati sottoposti a pneumectomia extrapleurica. A seguire, i pazienti che avevano ottenuto una resezione macroscopica completa sono stati randomizzati a trattamento RT, rispetto alla sola osservazione.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th><th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th><th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th><th rowspan="2">Nº dei partecipanti (studi)</th><th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th><th rowspan="2">Commenti</th></tr> <tr> <th>Rischio con sola osservazione</th><th>Rischio con un trattamento radiante a intento adjuvante</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall survival</td><td colspan="2">La mOS è stata di 20.8 months (95% CI 14.4-27.8) nel gruppo di controllo e 19.3 mesi (95% CI 11.5-21.8) nel gruppo sottoposto a RT.</td><td>-</td><td>(1 RCT)¹</td><td>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td><td></td></tr> <tr> <td>Health-related QoL</td><td colspan="2">Nessuna differenza nei punteggi relativi alla QoL in entrambi i gruppi fino a 14 settimane dopo la randomizzazione</td><td>-</td><td>(1 RCT)¹</td><td>⊕⊕○○ Bassa^{a,c}</td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>1. Stahel, R. A., Riesterer, O., Xyrafas, A., Opitz, I., Beyeler, M., Ochsenbein, A.,</p>					Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con sola osservazione	Rischio con un trattamento radiante a intento adjuvante	Overall survival	La mOS è stata di 20.8 months (95% CI 14.4-27.8) nel gruppo di controllo e 19.3 mesi (95% CI 11.5-21.8) nel gruppo sottoposto a RT.		-	(1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}		Health-related QoL	Nessuna differenza nei punteggi relativi alla QoL in entrambi i gruppi fino a 14 settimane dopo la randomizzazione		-	(1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,c}		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)		Commenti																						
	Rischio con sola osservazione	Rischio con un trattamento radiante a intento adjuvante																											
Overall survival	La mOS è stata di 20.8 months (95% CI 14.4-27.8) nel gruppo di controllo e 19.3 mesi (95% CI 11.5-21.8) nel gruppo sottoposto a RT.		-	(1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																								
Health-related QoL	Nessuna differenza nei punteggi relativi alla QoL in entrambi i gruppi fino a 14 settimane dopo la randomizzazione		-	(1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,c}																								

	<p>Früh, M., Cathomas, R., Nackaerts, K., Peters, S., Mamot, C., Zippelius, A., Mordasini, C., Caspar, C. B., Eckhardt, K., Schmid, R. A., Aebbersold, D. M., Gautschi, O., Nagel, W., Töpfer, M., Krayenbuehl, J., Ribi, K., Ciernik, I. F., Weder, W.. 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; Dec 2015.</p> <p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione dovuto al basso numero di eventi e alla numerosità campionaria.</p> <p>b. La certezza nelle prove è stata abbassata per data reporting bias</p> <p>c. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance e detection bias</p>	
Undesirable effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a novembre 2023. E' stato incluso uno studio.</p> <p>Lo studio di Stahel et al. ha incluso 151 pazienti affetti da mesotelioma pleurico operabile. Questi pazienti, dopo aver ricevuto trattamento neoadiuvante sono stati sottoposti a pneumectomia extrapleurica. A seguire, i pazienti che avevano ottenuto una resezione macroscopica completa sono stati randomizzati a trattamento RT, rispetto alla sola osservazione.</p>	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con sola osservazione	Rischio con un trattamento radiante a intento adiuvante				
Postoperative complications	Le complicanze postoperatorie sono state: mediastinal shift (11%), major infections (8%), bleeding (6%), bronchial stump fistula (3%), pulmonary embolism, chylothorax, and technical failures (2% each). Non è stato possibile estrapolare le complicanze in base ai gruppi di intervento e controllo		-	(1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
Morti correlate al trattamento	Un paziente è deceduto a seguito di polmonite durante il trattamento radioterapico e l'evento è stato considerato come probabilmente correlato al trattamento.		-	(1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	

1. Stahel, R. A., Riesterer, O., Xyrafas, A., Opitz, I., Beyeler, M., Ochsenbein, A., Früh, M., Cathomas, R., Nackaerts, K., Peters, S., Mamot, C., Zippelius, A., Mordasini, C., Caspar, C. B., Eckhardt, K., Schmid, R. A., Aebbersold, D. M., Gautschi, O., Nagel, W., Töpfer, M., Kraysenbuehl, J., Ribi, K., Ciernik, I. F., Weder, W.. 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; Dec 2015.

- a. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance e detection bias

	b. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione dovuto al basso numero di eventi e alla numerosità campionaria.	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente come BASSA per rischio di bias e imprecisione delle stime.	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata.	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● 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 	Lo studio di Stahel et al., chiuso precocemente per lo scarso accrual, ha randomizzato nella sua seconda parte 54 pazienti a radioterapia vs osservazione. L'intervallo libero da recidiva loco-regionale è risultato numericamente superiore nei pazienti trattati con radioterapia, seppure la differenza assoluta nelle mediane è inferiore a 2 mesi (9.4 vs 7.6 mesi). Inoltre, il trattamento sperimentale era associato ad un tasso di eventi avversi di grado ≥ 3 del 44.4%, tra i quali una polmonite attinica di grado 4 ed una di grado 5.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probably no 	Nessuna evidenza trovata.	

<input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		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
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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

Un trattamento radiante a intento adiuvante rispetto alla sola osservazione in pazienti sottoposti a intervento chirurgico, senza residuo macroscopico, indipendentemente dalla somministrazione di chemioterapia perioperatoria non deve essere preso in considerazione.

Justification

Lo studio di Stahel et al., chiuso precocemente per lo scarso accrual, era volto a valutare un trattamento chemioterapico neoadiuvante in pazienti affetti da mesotelioma pleurico cT1-T3 N0-N2 potenzialmente operabili ed aveva come end-point principale il tasso di interventi R0-R1. Nella sua seconda parte, randomizzava pazienti operati senza residuo macroscopico a ricevere radioterapia sull'emitore vs osservazione. Lo studio ha randomizzato nella sua seconda parte 54 pazienti. L'intervallo libero da recidiva loco-regionale è risultato numericamente superiore nei pazienti trattati con radioterapia, seppure la differenza assoluta nelle mediane fosse inferiore a 2 mesi (9.4 vs 7.6 mesi). Le mediane di sopravvivenza globale, calcolate dal momento dell'inserimento nella parte 1 dello studio, non differivano in modo sostanziale tra i due bracci (19.3 mesi vs 20.8 mesi nel gruppo radioterapia e osservazione, rispettivamente). Il trattamento radioterapico era associato ad un tasso di eventi avversi di grado ≥ 3 del 44.4%, tra i quali una polmonite attinica di grado 4 ed una di grado 5. A fronte di tali risultati, seppur con evidenza limitata dalla precoce interruzione del trial e quindi dalla scarsa numerosità campionaria, non si ritiene favorevole il rapporto rischio/beneficio di un trattamento radioterapico sull'emitore dopo trattamento chemioterapico neoadiuvante e pneumonectomia extrapleurica.

Subgroup considerations

Non vi sono sottogruppi che sembrano beneficiare in modo particolare dal trattamento radioterapico adiuvante. Una analisi per sottogruppi mostra che, globalmente, l'istologia epitelioide e lo status N0-N1, siano associati a miglior prognosi rispetto all'istologia non-epitelioide e/o la presenza di N2.

Implementation considerations

Come molti altri studi sulla malattia potenzialmente resecabile, anche lo studio di Stahel et al. non ha raggiunto l'accrual pianificato e pertanto la qualità delle evidenze è bassa.

Monitoring and evaluation

Research priorities

Il trattamento multimodale dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico rimane una priorità della ricerca clinica, specie per quanto concerne la selezione ottimale dei pazienti da candidare a tali approcci. x



Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



Q1: Nel paziente con sospetto mesotelioma pleurico la toracosopia è raccomandabile rispetto ad altre tecniche diagnostiche invasive?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

((("Mesothelioma/pathology"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract])) AND (((("Biopsy/methods"[Mesh]) OR ("Thoracoscopy"[Mesh])) OR (Thoracoscopy[Title/Abstract] OR Thoracoscopies[Title/Abstract] OR "Pleural Endoscopy"[Title/Abstract] OR Pleuroscopy[Title/Abstract] OR Pleuroscopies[Title/Abstract]))

Records: 530

Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)

#1 'mesothelioma'/exp/mj
 #2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'biopsy technique'/exp/mj OR 'thoracoscopy'/exp/mj
 #5 thoracoscopy OR thoracoscopies OR 'pleural endoscopy' OR pleuroscopy OR pleuroscopies:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 #3 AND #6

Records: 1297

Selezionati 11 records

Q2: Nel paziente con mesotelioma pleurico potenzialmente operabile con sospetto coinvolgimento linfonodale mediastinico, una stadiazione linfonodale mediastinica invasiva è raccomandata?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

((("Mesothelioma/pathology"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract])) AND (((("Biopsy, Fine-Needle/methods"[Mesh]) OR "Endosonography/methods"[Mesh]) OR "Mediastinoscopy"[Mesh]) OR "Endosonography"[Mesh]) OR ("transbronchial needle aspiration"[Title/Abstract] OR "Biopsy, Fine-Needle"[Title/Abstract] OR "Biopsy, Fine Needle"[Title/Abstract] OR "Fine-Needle Biopsies"[Title/Abstract] OR "Fine-Needle Biopsy"[Title/Abstract] OR "Fine Needle Biopsy"[Title/Abstract] OR "Biopsies, Fine Needle"[Title/Abstract] OR "Fine Needle Biopsies"[Title/Abstract] OR "Fine-Needle Aspiration Biopsies"[Title/Abstract] OR "Fine-Needle Aspiration Biopsy"[Title/Abstract] OR "Fine-Needle Aspiration"[Title/Abstract] OR "Fine Needle Aspiration"[Title/Abstract] OR "Fine-Needle Aspirations"[Title/Abstract] OR Endosonograph*[Title/Abstract] OR "Echo Endoscopies"[Title/Abstract] OR "Ultrasonic Endoscopy"[Title/Abstract] OR "Echo-Endoscopy"[Title/Abstract] OR "Echo Endoscopy"[Title/Abstract] OR "Echo-Endoscopies"[Title/Abstract] OR "Ultrasonic

Endoscopies"[Title/Abstract] OR "Endoscopic Ultrasonography"[Title/Abstract] OR "Endoscopic Ultrasonographies"[Title/Abstract] OR Mediastinoscop*[Title/Abstract] OR "Mediastinoscopic Surgical Procedures"[Title/Abstract] OR "Mediastinoscopic Surgical Procedure"[Title/Abstract] OR "Mediastinoscopic Surgery"[Title/Abstract] OR "Mediastinoscopic Surgeries"[Title/Abstract] OR Endosonograph*[Title/Abstract] OR "Echo Endoscopies"[Title/Abstract] OR "Ultrasonic Endoscopy"[Title/Abstract] OR "Echo-Endoscopy"[Title/Abstract] OR "Echo Endoscopy"[Title/Abstract] OR "Echo-Endoscopies"[Title/Abstract] OR "Ultrasonic Endoscopies"[Title/Abstract] OR "Endoscopic Ultrasonography"[Title/Abstract] OR "Endoscopic Ultrasonographies"[Title/Abstract]))

Records: 170

Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)

#1 'mesothelioma'/exp/mj

#2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'fine needle aspiration biopsy'/exp/mj OR 'mediastinoscopy'/exp/mj OR 'endoscopic ultrasonography'/exp/mj

#5 'transbronchial needle aspiration' OR 'biopsy, fine-needle' OR 'biopsy, fine needle' OR 'fine-needle biopsies' OR 'fine-needle biopsy' OR 'fine needle biopsy' OR 'biopsies, fine needle' OR 'fine needle biopsies' OR 'fine-needle aspiration biopsies' OR 'fine-needle aspiration biopsy' OR 'fine-needle aspiration' OR 'fine needle aspiration' OR 'fine-needle aspirations' OR 'endoscopic ultrasonographies' OR mediastinoscop* OR 'mediastinoscopic surgical procedures' OR 'mediastinoscopic surgical procedure' OR 'mediastinoscopic surgery' OR 'mediastinoscopic surgeries' OR endosonograph* OR 'echo endoscopies' OR 'ultrasonic endoscopy' OR 'echo-endoscopy' OR 'echo endoscopy' OR 'echo-endoscopies' OR 'ultrasonic endoscopies' OR 'endoscopic ultrasonography' OR 'endoscopic ultrasonographies':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Records: 432

Selezionati 6 records

Q3: Nel paziente con versamento pleurico maligno, la toracentesi eco-guidata è superiore in termini di tasso di complicitanze rispetto ad una toracentesi con repere clinico/anatomico?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

((((("Pleural Effusion, Malignant/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Pleural Effusion, Malignant/surgery"[Mesh])) OR ("Pleural Effusion/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Pleural Effusion/therapy"[Mesh])) OR ("Malignant Pleural Effusion"[Title/Abstract] OR "Malignant Pleural Effusions" [Title/Abstract] OR "Pleural Effusions"[Title/Abstract] OR "Pleural Effusion"[Title/Abstract])) AND (Thoracentesis[Title/Abstract] OR "Ultrasound-guided pleural effusion drainage"[Title/Abstract] OR "Ultrasound-guided"[Title/Abstract] OR "Ultrasound guidance"[Title/Abstract]))

Records: 1355

Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)

#1 'malignant pleura effusion'/exp/mj OR 'pleura effusion'/exp/mj
#2 'malignant pleural effusion' OR 'malignant pleural effusions' OR 'pleural effusions' OR 'pleural effusion':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 thoracentesis OR 'ultrasound-guided pleural effusion drainage' OR 'ultrasound-guided' OR 'ultrasound guidance':ti,ab
#5 #3 AND #4

Records: 3139**Selezionati 5 records**

Q4: Nel paziente affetto da versamento pleurico maligno recidivato e nel quale sia indicata la pleurodesi, il talco è superiore ad altri agenti sclerosanti?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

((((("Pleural Effusion, Malignant/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Pleural Effusion, Malignant/surgery"[Mesh])) OR ("Pleural Effusion/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Pleural Effusion/therapy"[Mesh])) OR ("Malignant Pleural Effusion"[Title/Abstract] OR "Malignant Pleural Effusions" [Title/Abstract] OR "Pleural Effusions"[Title/Abstract] OR "Pleural Effusion"[Title/Abstract])) AND (("Talc/therapeutic use"[Mesh]) OR ("Talcum Powder"[Title/Abstract] OR talc[Title/Abstract]))

Records: 698**Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)**

#1 'malignant pleura effusion'/exp/mj OR 'pleura effusion'/exp/mj
#2 'malignant pleural effusion' OR 'malignant pleural effusions' OR 'pleural effusions' OR 'pleural effusion':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'talc'/exp/mj OR 'talcum powder':ti,ab
#5 #3 AND #4

Records: 1270**Selezionati 2 records**

Q5: Nel paziente affetto da mesotelioma pleurico maligno con versamento pleurico, una chirurgia parziale toracoscopica va preferita alla pleurodesi con talco?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

((("Mesothelioma/pathology"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract])) AND (((("Video-Assisted Surgery/economics"[Mesh] OR "Video-Assisted Surgery/methods"[Mesh] OR "Video-Assisted Surgery/mortality"[Mesh])) OR ("video-assisted thoracoscopic"[Title/Abstract] OR "Thoracic Surgery, Video-Assisted"[Title/Abstract] OR "Video-Assisted Thoracic Surgery"[Title/Abstract] OR "Video Assisted Thoracic Surgery"[Title/Abstract])) OR (((("Talc/therapeutic use"[Mesh]) OR ("Talcum Powder"[Title/Abstract] OR talc[Title/Abstract]))))

Records: 280

Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)

#1 'mesothelioma'/exp/mj

#2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'endoscopic surgery'/exp/mj OR 'video-assisted thoracoscopic' OR 'thoracic surgery, video-assisted' OR 'video-assisted thoracic surgery' OR 'video assisted thoracic surgery':ti,ab

#5 'talc'/exp/mj OR 'talcum powder':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Records: 911**Selezionati 1 record**

Q6: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico candidabili a chirurgia, un intervento di pleuro-pneumonectomia extra-pleurica (EPP) è raccomandabile rispetto a un intervento di pleurectomia/decorticazione (P/D) eventualmente estesa (eP/D)?

Q7: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico con buon performance status, la chirurgia va sempre considerata nell'ambito di un trattamento multimodale o può essere considerata risolutiva anche da sola?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

((("Mesothelioma/pathology"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract])) AND ("Pneumectomy"[Mesh]) OR (Pneumectomy[Title/Abstract] OR Pneumectomies[Title/Abstract] OR "Partial Pneumectomy"[Title/Abstract] OR "Partial Pneumectomies"[Title/Abstract]))

Records: 751**Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)**

#1 'mesothelioma'/exp/mj

#2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'lung resection'/exp/mj OR pneumectomy OR pneumectomies OR 'partial pneumectomy' OR 'partial pneumectomies':ti,ab

#5 #3 AND #5

Records: 1128**Selezionati 4 records (Q6:4 records; Q7:0 record)**

Q8: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico candidabili a chirurgia con dubbio interessamento linfonodale N2 (secondo l'ottava edizione TNM) alla stadiazione pre-operatoria (TC e/o PET-TC), l'accertamento istologico mediante metodiche invasive (EUS, EBUS-TBNA/mediastinoscopia) è da ritenersi indicato prima della chirurgia?

***Opinione espressa dal panel**

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

((("Mesothelioma/pathology"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract])) AND ((("Lymph Nodes/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Lymph Nodes/pathology"[Mesh])) OR ("mediastinal lymph nodes"[Title/Abstract] OR "mediastinal lymph nodes (N2)" OR[Title/Abstract]))

Records: 95

Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)

#1 'mesothelioma'/exp/mj

#2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'lymph nodes pathology'/exp/mj OR 'mediastinal lymph nodes' OR 'mediastinal lymph nodes (n2)':ti,ab

#5 #3 AND #4

Records: 66

Selezionati 0 record

Q9: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia epitelioide in stadio I e II candidabili ad intervento chirurgico è preferibile la somministrazione di chemioterapia neoadiuvante rispetto a chemioterapia adiuvante?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

((("Mesothelioma/pathology"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract])) AND (((("Induction Chemotherapy"[Mesh] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR ("Induction Chemotherapy"[Title/Abstract] OR "Adjuvant Chemotherapy"[Title/Abstract]))

Records: 375

Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)

#1 'mesothelioma'/exp/mj

#2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'induction chemotherapy'/exp/mj OR 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj OR 'induction chemotherapy' OR 'adjuvant chemotherapy':ti,ab

#5 #3 AND #4

Records: 380

Selezionati 2 records

Q10: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e sottoposti a procedura diagnostica, l'irradiazione profilattica dei tramiti chirurgici è raccomandabile rispetto alla sola osservazione?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

((("Mesothelioma/pathology"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract])) AND (("Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR ("prophylactic radiotherapy"[Title/Abstract] OR "Prophylactic irradiation"[Title/Abstract] OR "tract radiotherapy"[Title/Abstract]))

Records: 202

Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)

#1 'mesothelioma'/exp/mj
#2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'adjuvant radiotherapy'/exp/mj OR 'prophylactic radiotherapy' OR 'prophylactic irradiation' OR 'tract radiotherapy':ti,ab
#5 #5 #3 AND #4

Records: 94

Selezionati 2 records

Q11: Dovrebbe un trattamento radiante a intento adiuvante vs sola osservazione essere utilizzato per pazienti sottoposti a intervento chirurgico di EPP, senza residuo macroscopico, indipendentemente dalla somministrazione di chemioterapia peri-operatoria?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

((("Mesothelioma/pathology"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract])) AND (("Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR ("prophylactic radiotherapy"[Title/Abstract] OR "Prophylactic irradiation"[Title/Abstract] OR "tract radiotherapy"[Title/Abstract]))

Records: 202

Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)

#1 'mesothelioma'/exp/mj
#2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'adjuvant radiotherapy'/exp/mj OR 'prophylactic radiotherapy' OR 'prophylactic irradiation' OR 'tract radiotherapy':ti,ab
#5 #5 #3 AND #4

Records: 94

Selezionati 1 record

Q12: In pazienti affetti da mesotelioma pleurico e sottoposti ad intervento di pleurectomia/decorticazione (P/D) macroscopicamente radicale, un trattamento radiante adiuvante è raccomandato rispetto alla sola osservazione?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

(((((("Mesothelioma/pathology"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract])))) AND (((("Pneumonectomy"[Mesh]) OR (pneumonectom*[Title/Abstract])) AND (((("Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh])) OR ("Adjuvant Radiotherapy"[Title/Abstract]))

Records: 131

Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)

#1 'mesothelioma'/exp/mj

#2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'lung resection'/exp/mj OR pneumonectom*:ti,ab

#5 'adjuvant radiotherapy'/exp/mj OR 'adjuvant radiotherapy':ti,ab

#6 #3 AND #4 AND #5

Records: 64

Selezionati: 3

Q13: Qualora la chirurgia del mesotelioma non sia stata radicale e con residuo di malattia localizzato, è preferibile un trattamento radioterapico post-operatorio sulle sedi evidenti di malattia oppure l'irradiazione dell'intero cavo pleurico?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

(((((((((("Mesothelioma"[Mesh]) OR ("Mesothelioma/surgery"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract])))) AND ((surgery[Title/Abstract] OR ("surgery"[MeSH Subheading:noexp])) AND (((("Radiotherapy/therapeutic use"[Mesh] OR "Radiotherapy/therapy"[Mesh] OR radiotherapy[Title/Abstract]))) OR ((postoperative[Title/Abstract] AND radiotherap*[Title/Abstract])))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))

Records: 92

Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)

#1 'mesothelioma'/exp/mj

#2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'surgery'/exp/mj OR surgery:ti,ab

#4 'radiotherapy'/exp/mj OR 'radiotherapy' OR (postoperative NEAR/4 radiotherapy):ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)

Records: 26**Selezionati 1 record****Q14: In pazienti affetti da mesotelioma pleurico e con dolore da infiltrazione della parete toracica, la radioterapia palliativa ipofrazionata è efficace nel trattamento del dolore?****MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)**

((((("Mesothelioma/pathology"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract]))) AND ((("Radiotherapy/therapeutic use"[Mesh] OR "Radiotherapy/therapy"[Mesh])) OR ("palliative radiotherapy"[Title/Abstract] OR radiotherapy[Title/Abstract] OR "Palliative radiation therapy"[Title/Abstract]))

Records: 461**Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)**

#1 'mesothelioma'/exp/mj

#2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'radiotherapy'/exp/mj OR 'radiotherapy' OR 'palliative radiotherapy' OR radiotherapy OR 'palliative radiation therapy':ti,ab

#5 #3 AND #4

Records: 2945**Selezionati 2 records****Q15: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico in stadio avanzato non operabile e candidabili ad un trattamento sistemico, la chemioterapia è superiore alla terapia di supporto in termini di sopravvivenza?****Q16: 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?****MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)**

((((("Mesothelioma/pathology"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural

mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract])))) AND (("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/therapeutic use"[Mesh]) OR (chemotherapy[Title/Abstract])) AND (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis"[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])))) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])

Records: 353

Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)

#1 'mesothelioma'/exp/mj

#2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'antineoplastic agent'/exp/mj OR chemotherapy:ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 535

Selezionati 2 records (Q15:1 record; Q16:1 record)

Q17: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e candidabili a chemioterapia di prima linea uno schema contenente cisplatino e pemetrexed/raltitrexed è superiore alla monochemioterapia con cisplatino?

Q19: 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?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

((((((("Mesothelioma/pathology"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract])))) AND (((((((("Cisplatin"[Mesh])) OR (cisplatin[Title/Abstract] OR Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract] OR Biocisplatinum[Title/Abstract] OR Platidiam[Title/Abstract] OR Alimta[Title/Abstract] OR Pemetrexed[Title/Abstract] OR vinorelbine[Title/Abstract])) OR (Pemetrexed"[Mesh]) OR Pemetrexed[Title/Abstract])) OR (Raltitrexed[Title/Abstract] OR Tomudex[Title/Abstract])) AND (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])))) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR

randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])

Records: 355

Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)

#1 'mesothelioma'/exp/mj

#2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'cisplatin'/exp/mj OR 'pemetrexed'/exp/mj OR cisplatin OR platino OR platinol OR biocisplatinum OR platidiam OR alimta OR pemetrexed OR vinorelbine OR pemetrexed OR raltitrexed OR tomudex:ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 479

Selezionati 3 records (Q17:2 record; Q19:1 record)

Q18: Il trattamento immunoterapico di combinazione con anticorpi monoclonali anti-PD-1 ed anti-CTLA-4 è preferibile rispetto alla chemioterapia in pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia non epitelioide (bifasica o sarcomatoide) non pre-trattati?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

(((((((((("Mesothelioma/pathology"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract])))))))) AND anti-PD-1[Title/Abstract] OR anti-CTLA-4[Title/Abstract]

Records: 776

Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)

#1 'mesothelioma'/exp/mj

#2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 anti-PD-1 OR anti-CTLA-4:ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 270

Selezionati 1

Q20: In pazienti affetti da mesotelioma pleurico trattati con schemi contenenti pemetrexed, un trattamento di seconda linea con vinorelbina o gemcitabina è superiore alla sola terapia di supporto?

Q21: In pazienti affetti da mesotelioma pleurico già trattati con schemi contenenti pemetrexed, un re-challenge con pemetrexed può essere preso in considerazione?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

((((((("Mesothelioma/pathology"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract]))))))

Records: 776**Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)**

#1 'mesothelioma'/exp/mj

#2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'pemetrexed'/exp/mj OR pemetrexed:ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 270**Selezionati 5 records Q20:2 record; Q21:3 record)**

Q22: È raccomandabile un follow-up nei pazienti già sottoposti a trattamento per mesotelioma pleurico?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Novembre 2024)

((((((("Mesothelioma/pathology"[Mesh]) OR ("malignant mesothelioma"[Title/Abstract] OR mesothelioma[Title/Abstract] OR "malignant pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "pleural mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma of the Pleura"[Title/Abstract])) OR ("Pleural malignant mesothelioma"[Title/Abstract])))))) AND follow-up[Title/Abstract]

Records: 776**Embase (Embase.com) (1974 a Novembre 2024)**

#1 'mesothelioma'/exp/mj

#2 'malignant mesothelioma' OR mesothelioma OR 'malignant pleural mesothelioma' OR 'pleural mesothelioma' OR 'malignant mesothelioma of the pleura' OR 'pleural malignant mesothelioma' OR 'epithelioid malignant mesothelioma':ti,ab

#3 #1 OR #2

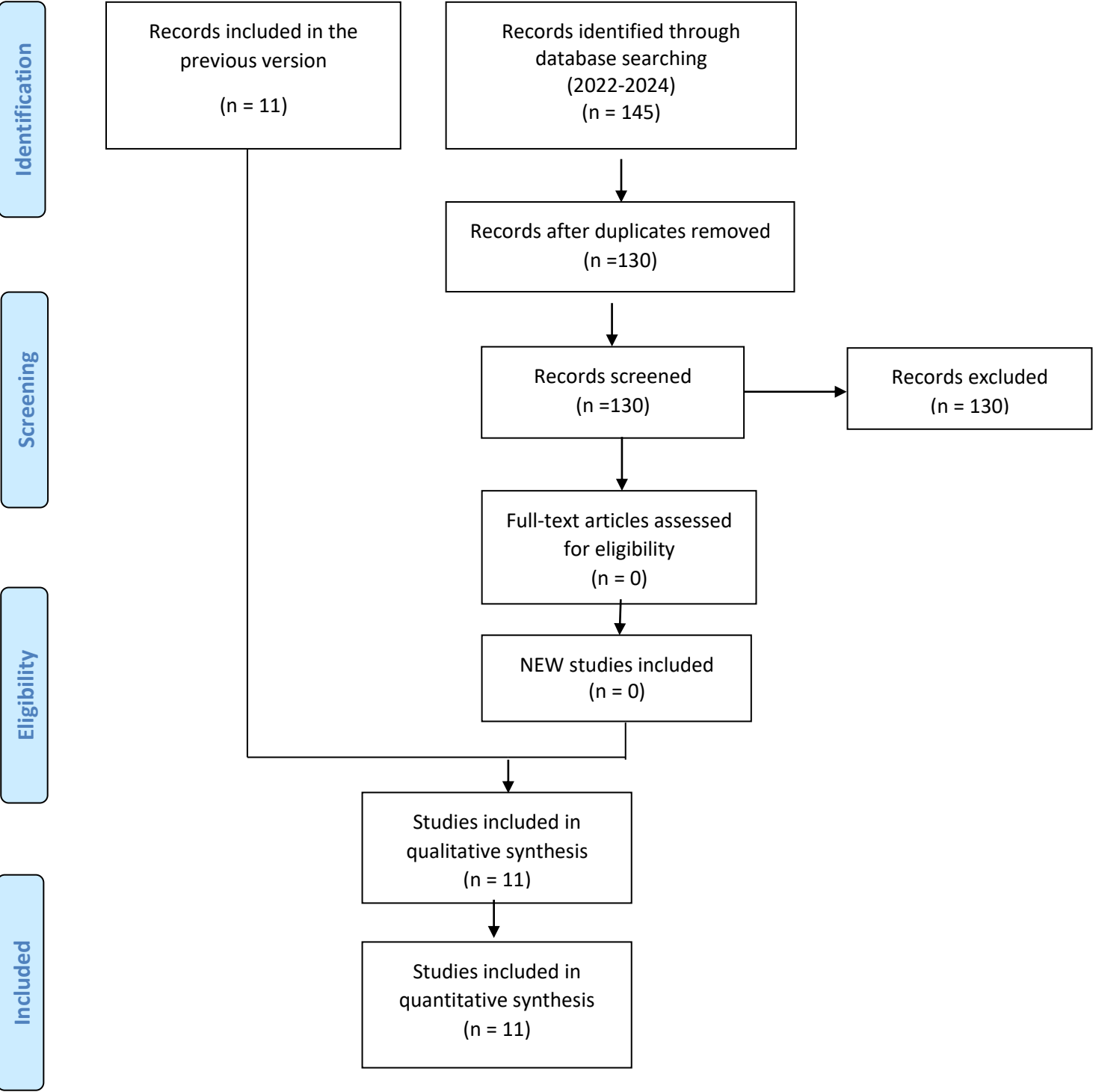
#4 follow-up:ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 270**Selezionati: 0**

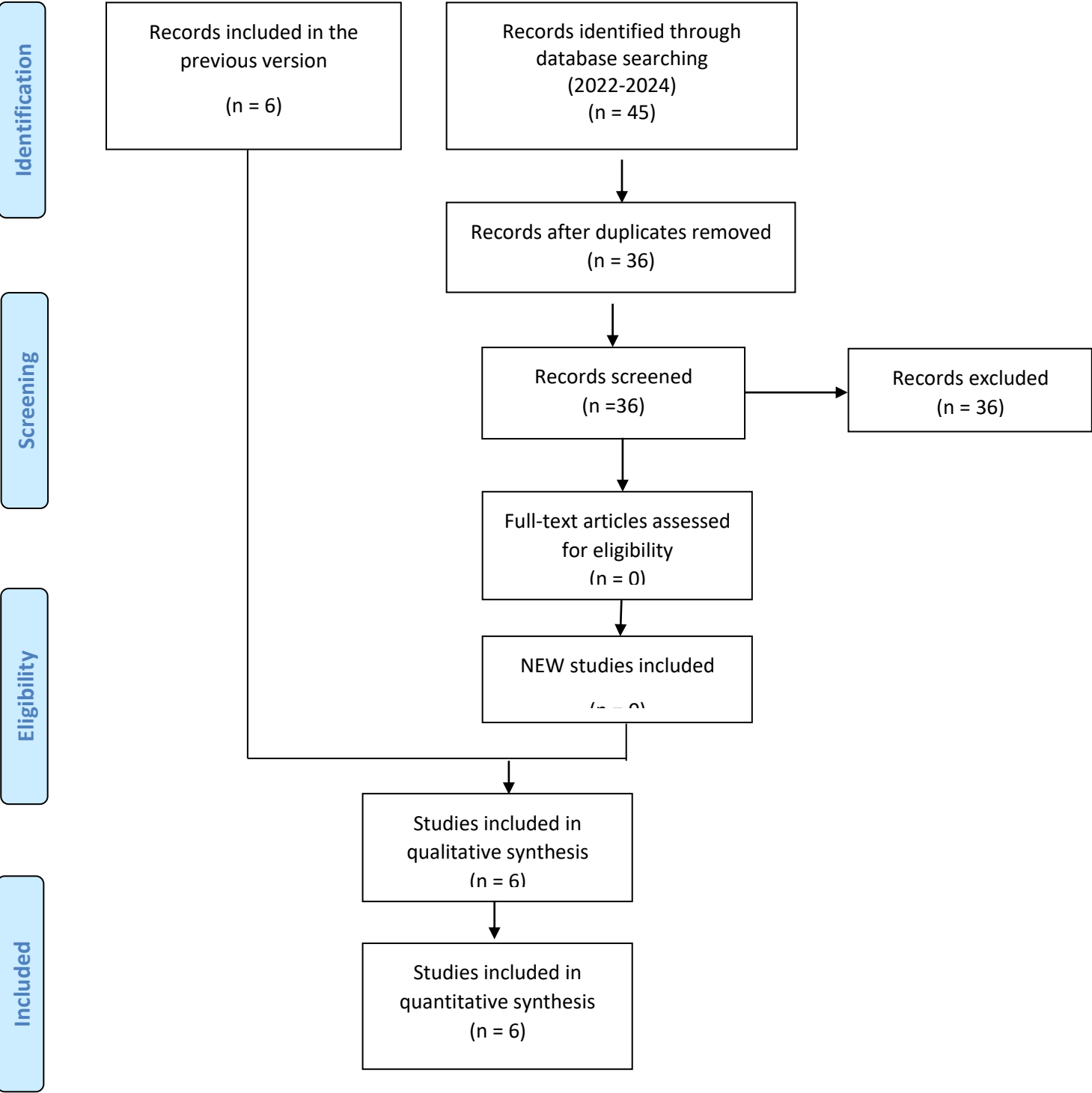


PRISMA 2009 Flow Diagram Q1: Nel paziente con sospetto mesotelioma pleurico esiste una metodica diagnostica invasiva preferibile rispetto ad un'altra?



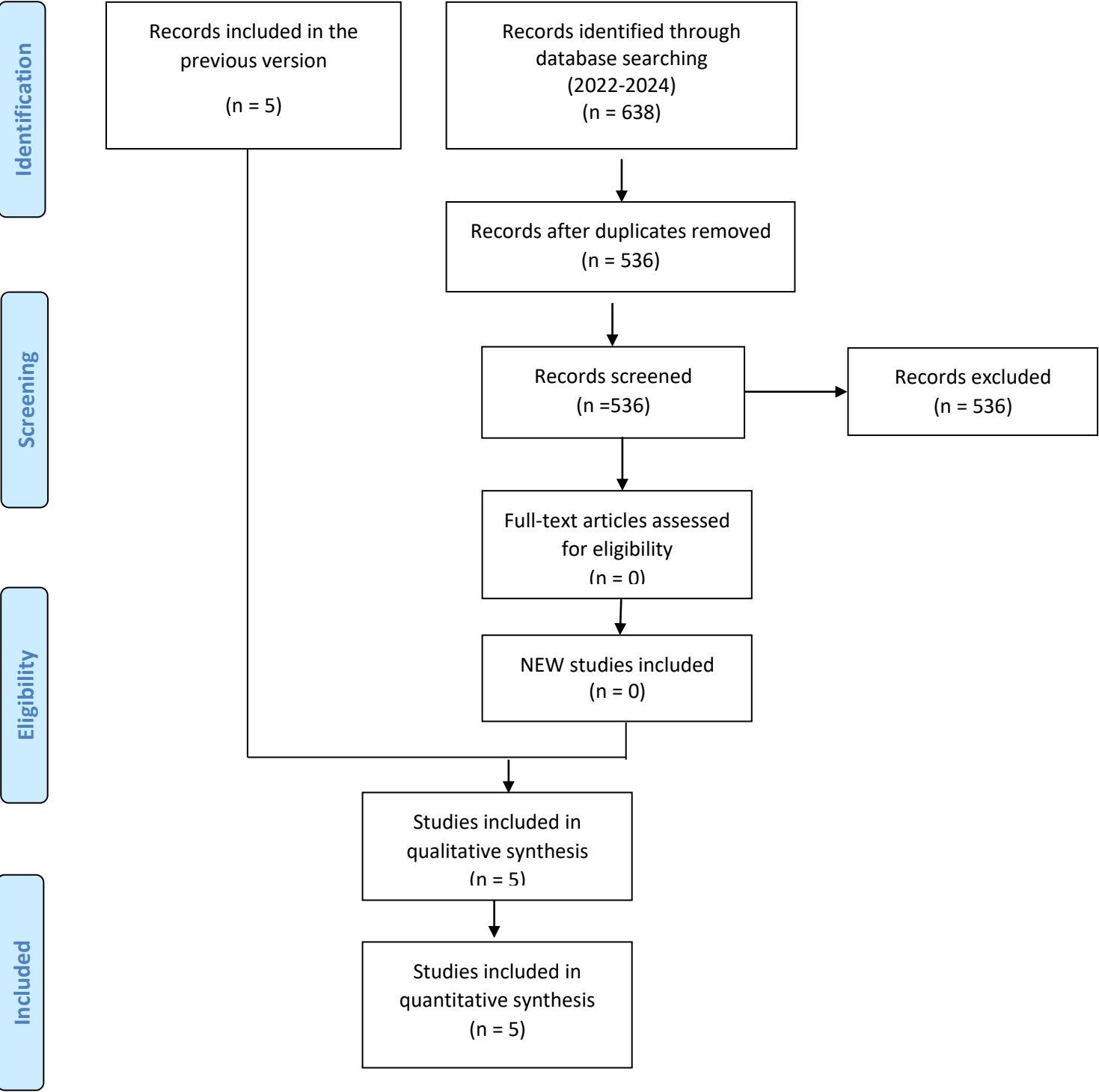


PRISMA 2009 Flow Diagram Q2: Nel paziente con mesotelioma pleurico potenzialmente operabile con sospetto coinvolgimento linfonodale mediastinico, una stadiazione linfonodale mediastinica invasiva è raccomandata?



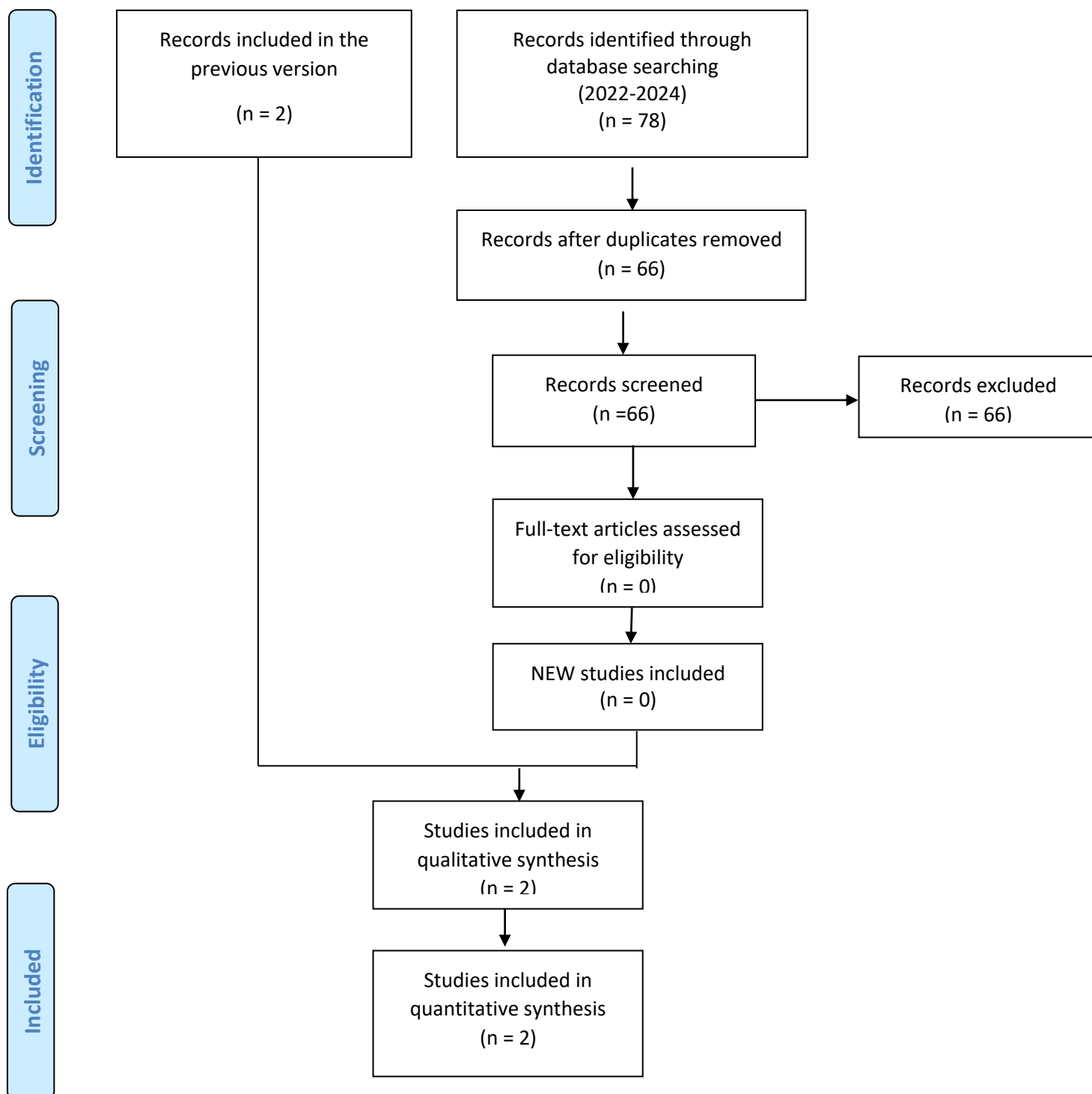


PRISMA 2009 Flow Diagram Q3: Nel paziente con versamento pleurico maligno, la toracentesi eco-guidata è superiore in termini di tasso di complicanze rispetto ad una toracentesi con repere clinico/anatomico?



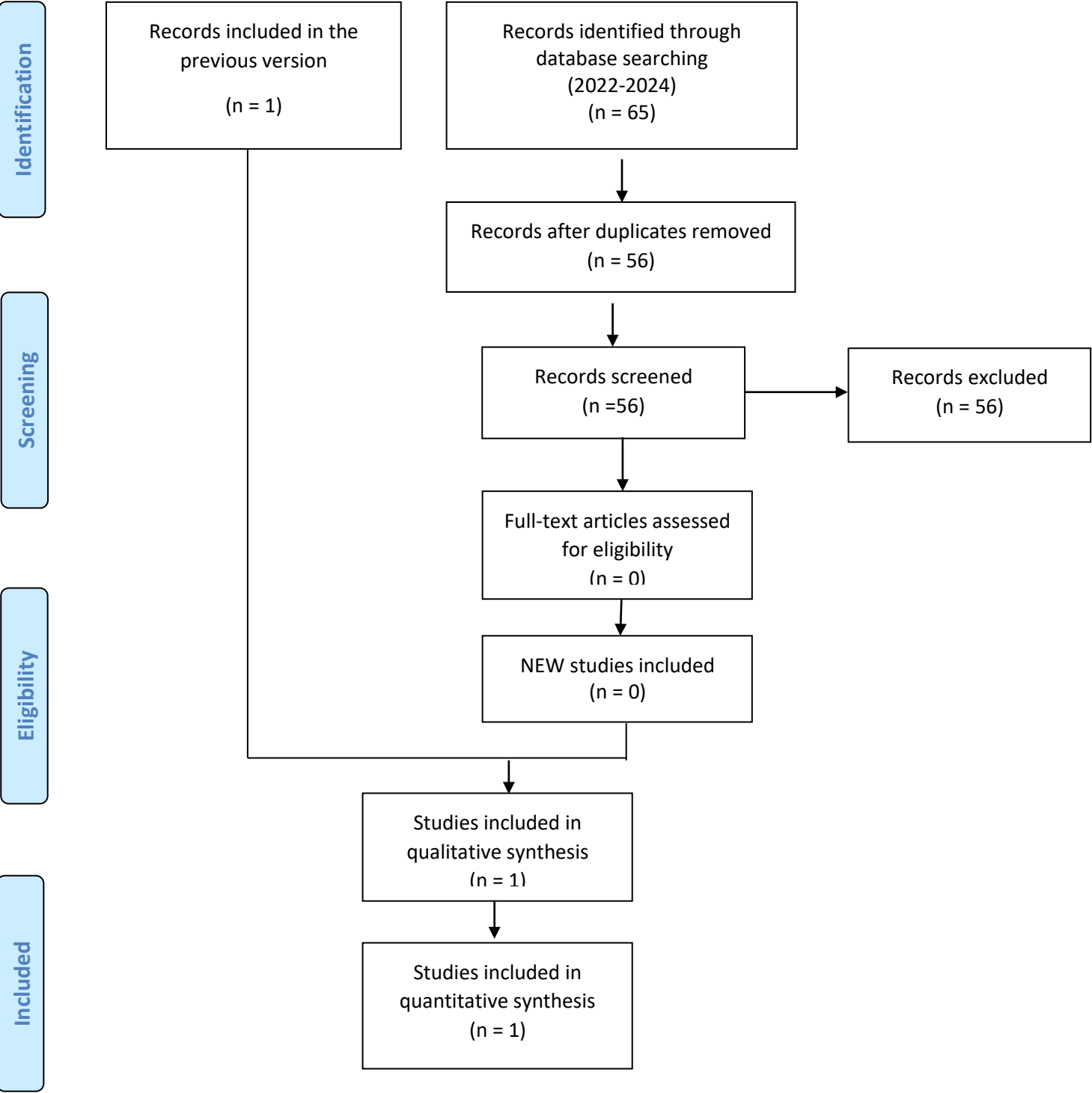


PRISMA 2009 Flow Diagram Q4: Nel paziente affetto da versamento pleurico maligno recidivato e nei quali sia indicata la pleurodesi, il talco è superiore ad altri agenti sclerosanti?



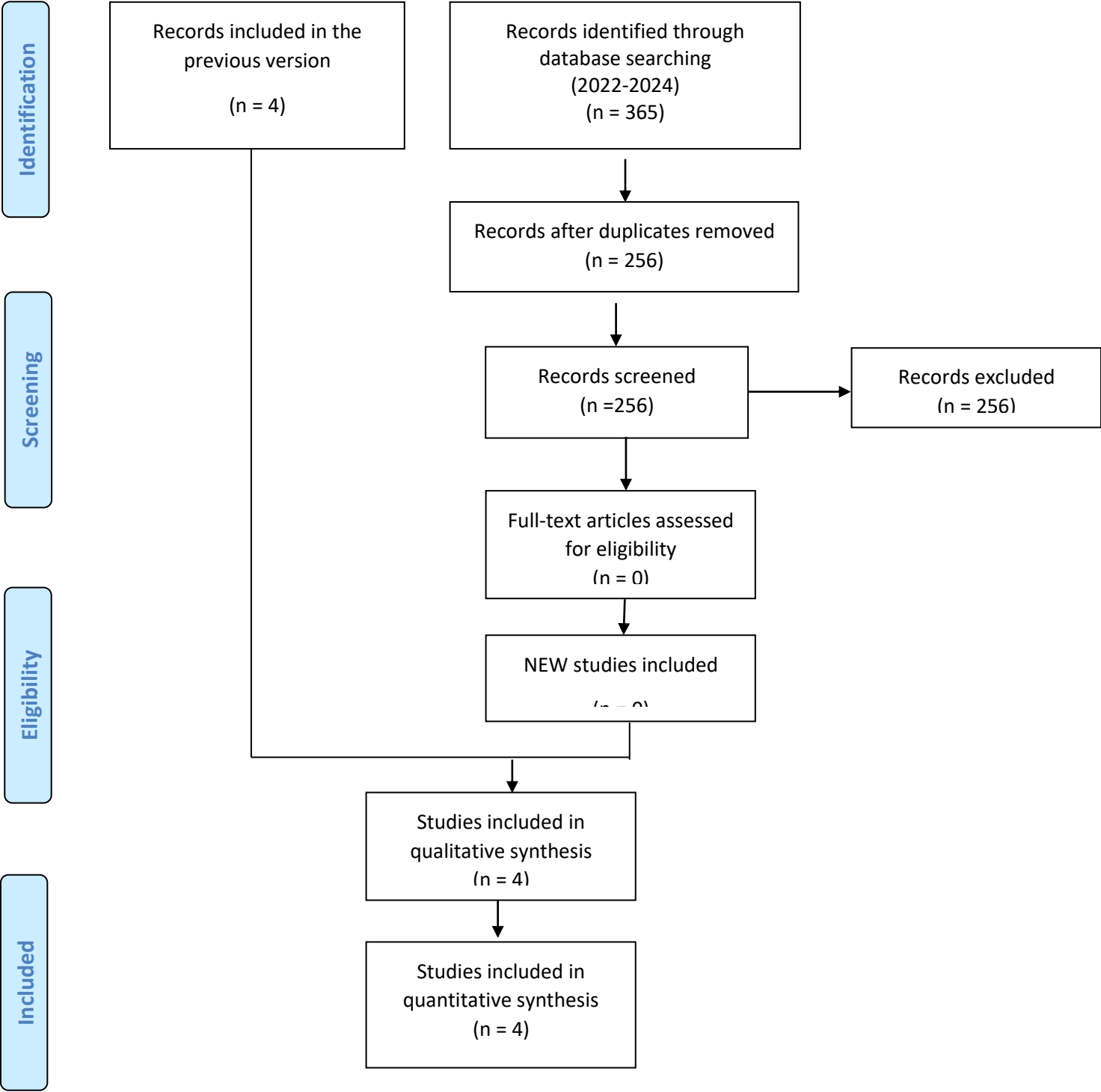


PRISMA 2009 Flow Diagram Q5: Nel paziente affetto da mesotelioma pleurico maligno con versamento pleurico una chirurgia parziale toracoscopica va preferita alla pleurodesi con talco?



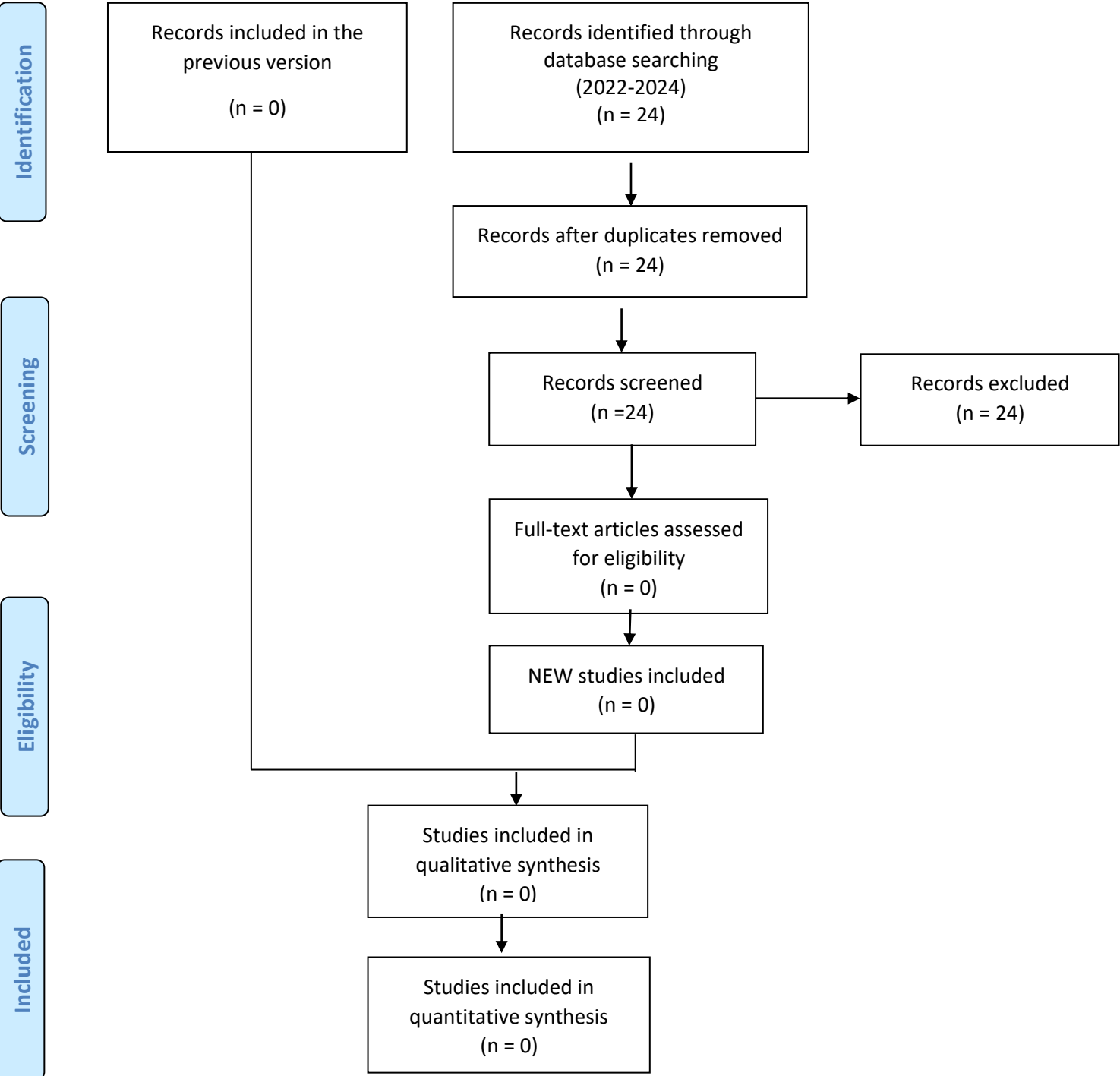


PRISMA 2009 Flow Diagram Q6 & Q7



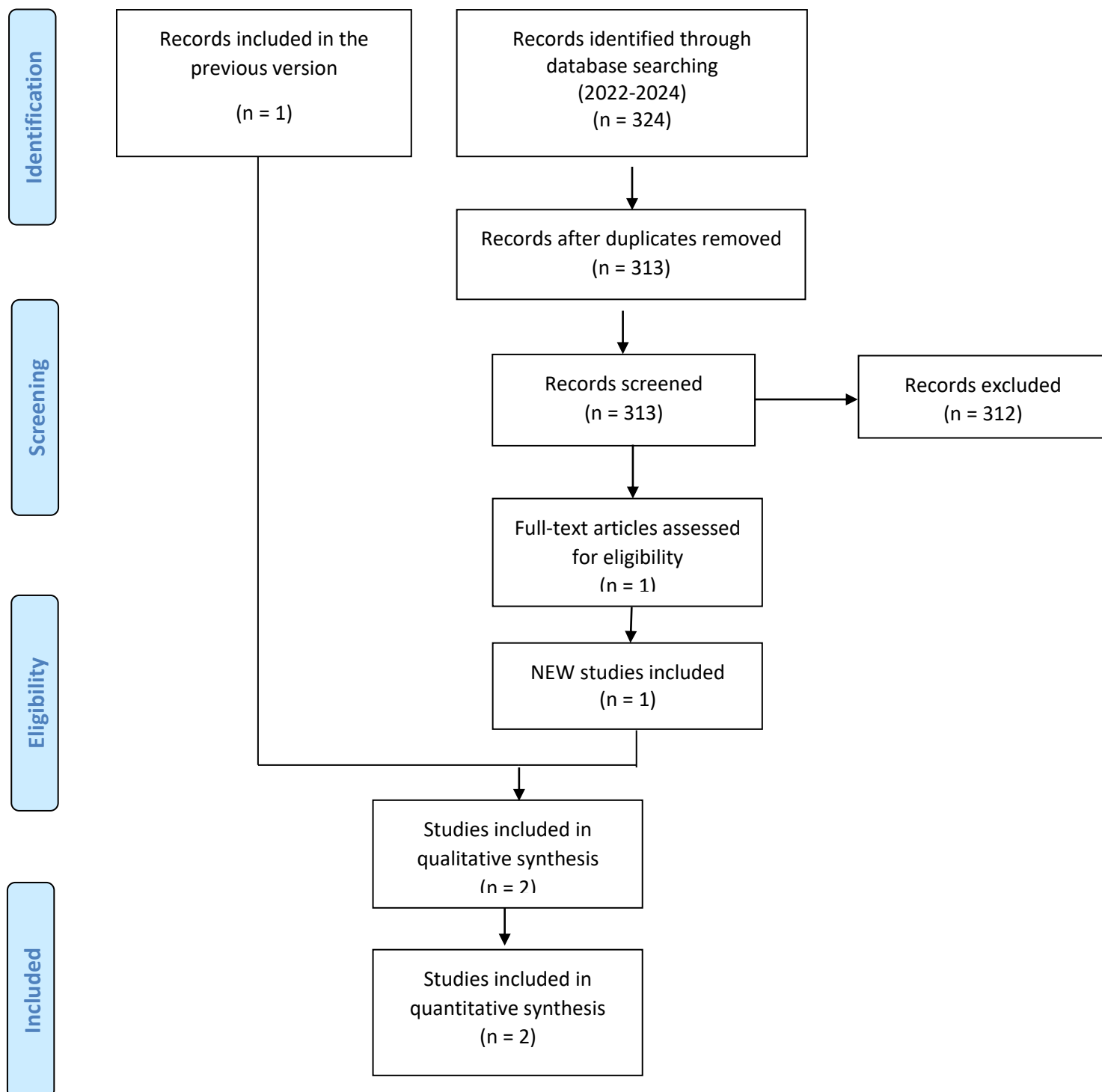


PRISMA 2009 Flow Diagram Q8: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico candidabili a chirurgia con dubbio interessamento linfonodale N2 (secondo l'ottava edizione TNM) alla stadiazione pre-operatoria (TC e/o PET-TC), l'accertamento istologico mediante metodiche invasive (EUS, EBUS-TBNA/mediastinoscopia) è da ritenersi indicato prima della chirurgia?



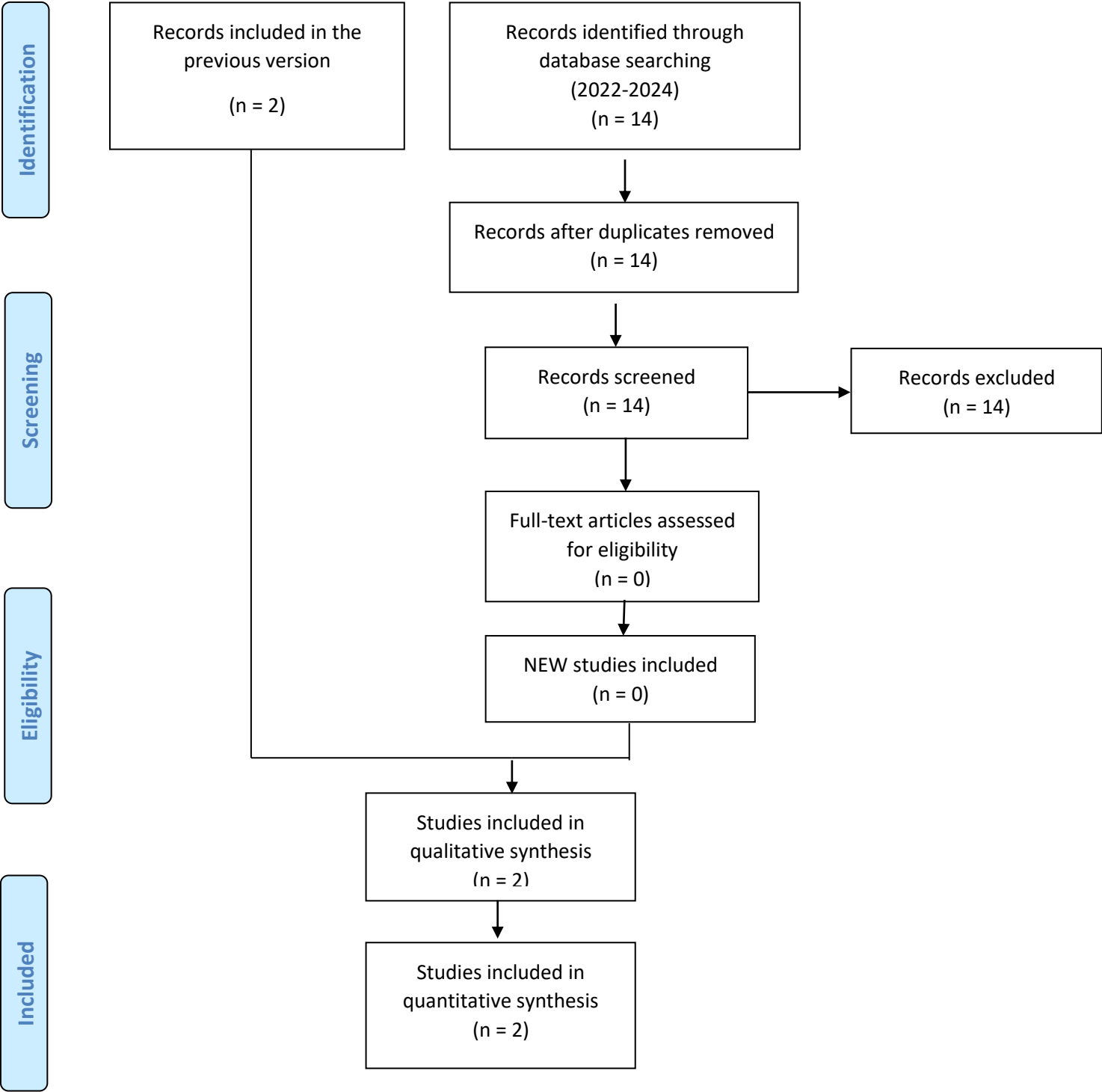


PRISMA 2009 Flow Diagram Q9: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia epitelioide in stadio I e II candidabili ad intervento chirurgico è preferibile la somministrazione di chemioterapia neoadiuvante rispetto a chemioterapia adiuvante?



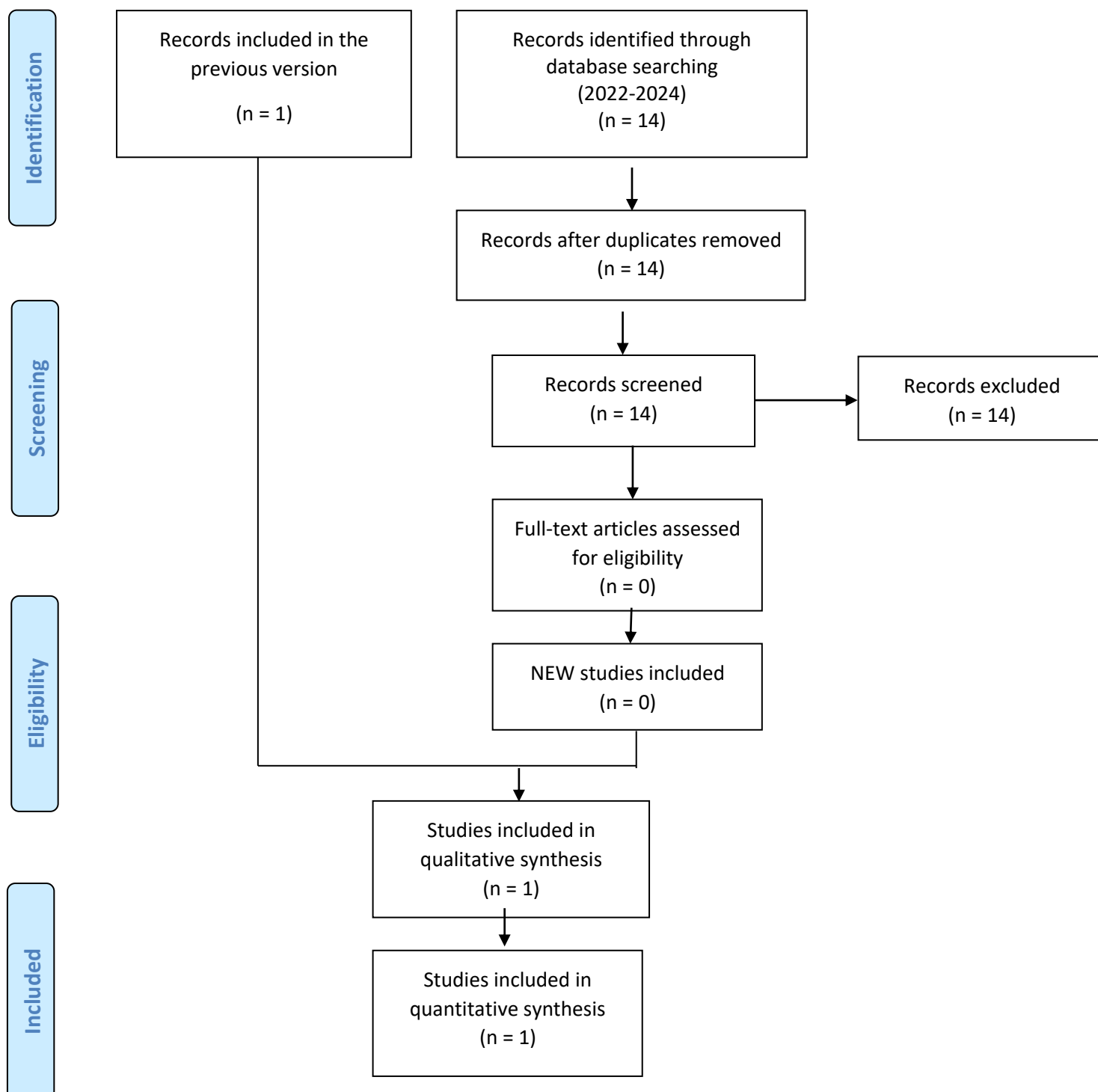


PRISMA 2009 Flow Diagram Q10: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e sottoposti a procedura diagnostica, l'irradiazione profilattica dei tramiti chirurgici è raccomandabile rispetto alla sola osservazione?



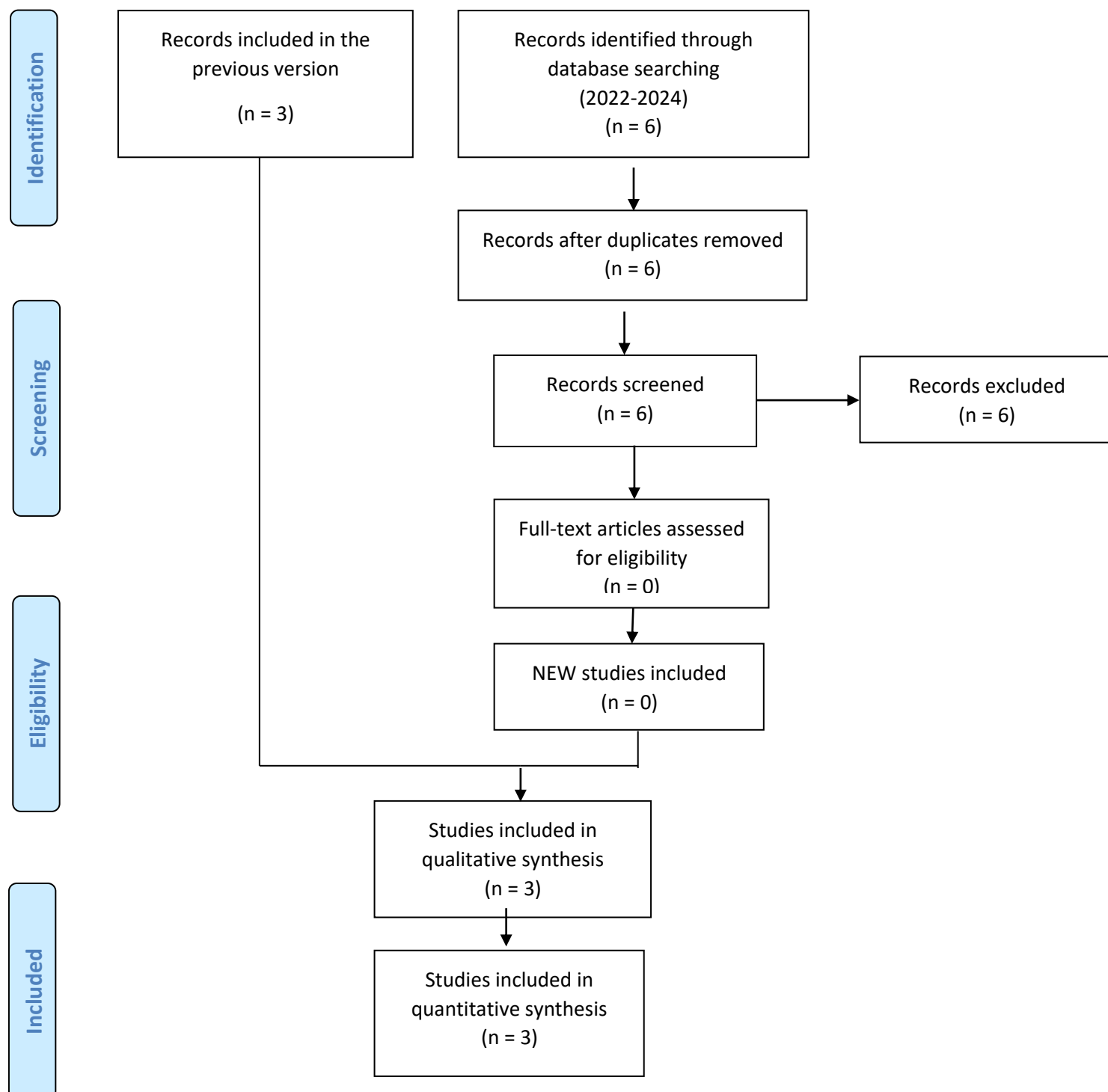


PRISMA 2009 Flow Diagram Q11: Dovrebbe un trattamento radiante a intento adiuvante vs sola osservazione essere utilizzato per pazienti sottoposti a intervento chirurgico di EPP, senza residuo macroscopico, indipendentemente dalla somministrazione di chemioterapia peri-operatoria?



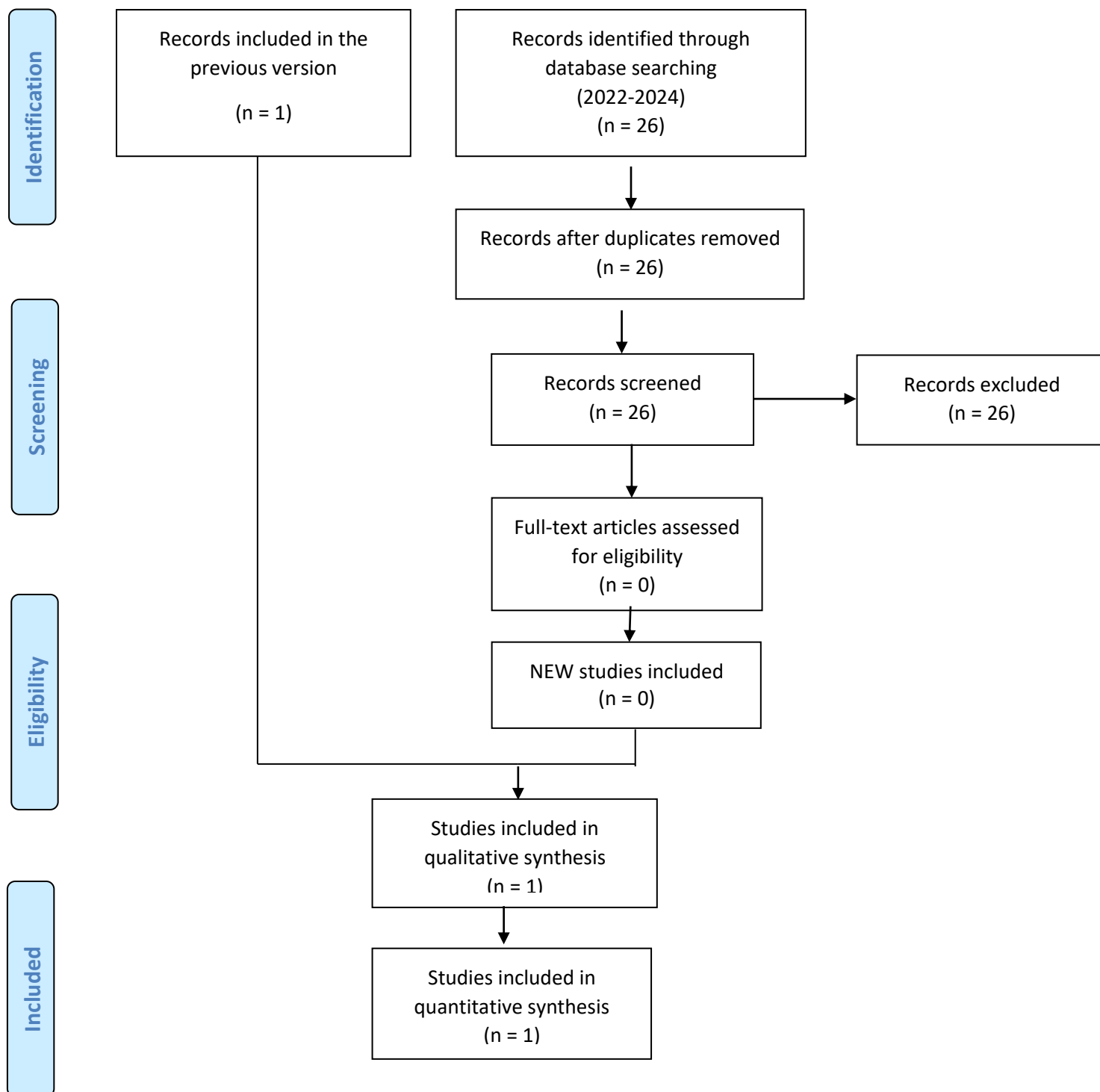


PRISMA 2009 Flow Diagram Q12: In pazienti affetti da mesotelioma pleurico e sottoposti ad intervento di pleurectomia/decorticazione (P/D) macroscopicamente radicale, un trattamento radiante adiuvante è raccomandato rispetto alla sola osservazione?



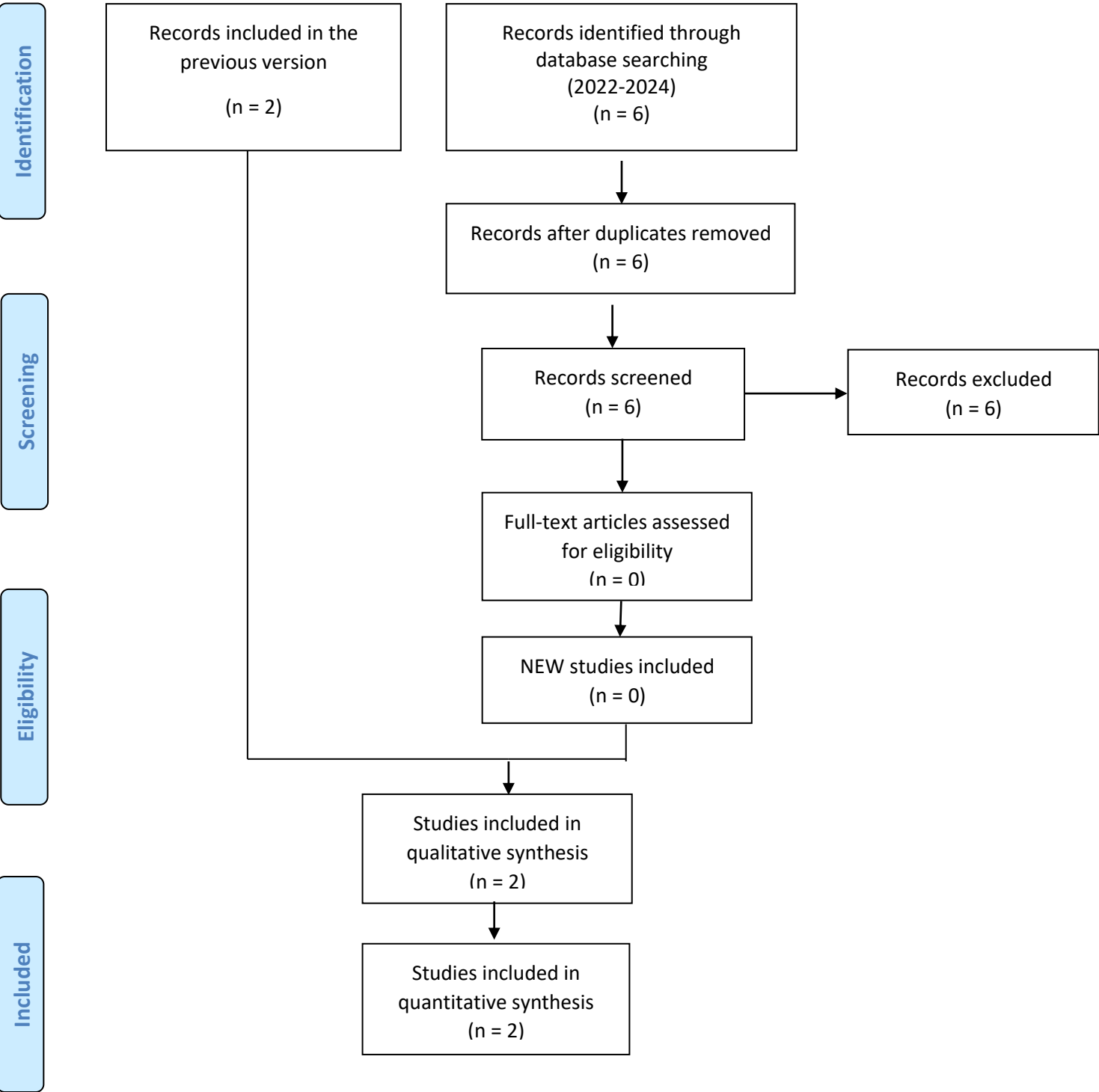


PRISMA 2009 Flow Diagram Q13: Qualora la chirurgia del mesotelioma non sia stata radicale e con residuo di malattia localizzato, è preferibile un trattamento radioterapico post-operatorio sulle sedi evidenti di malattia oppure l'irradiazione dell'intero cavo pleurico?



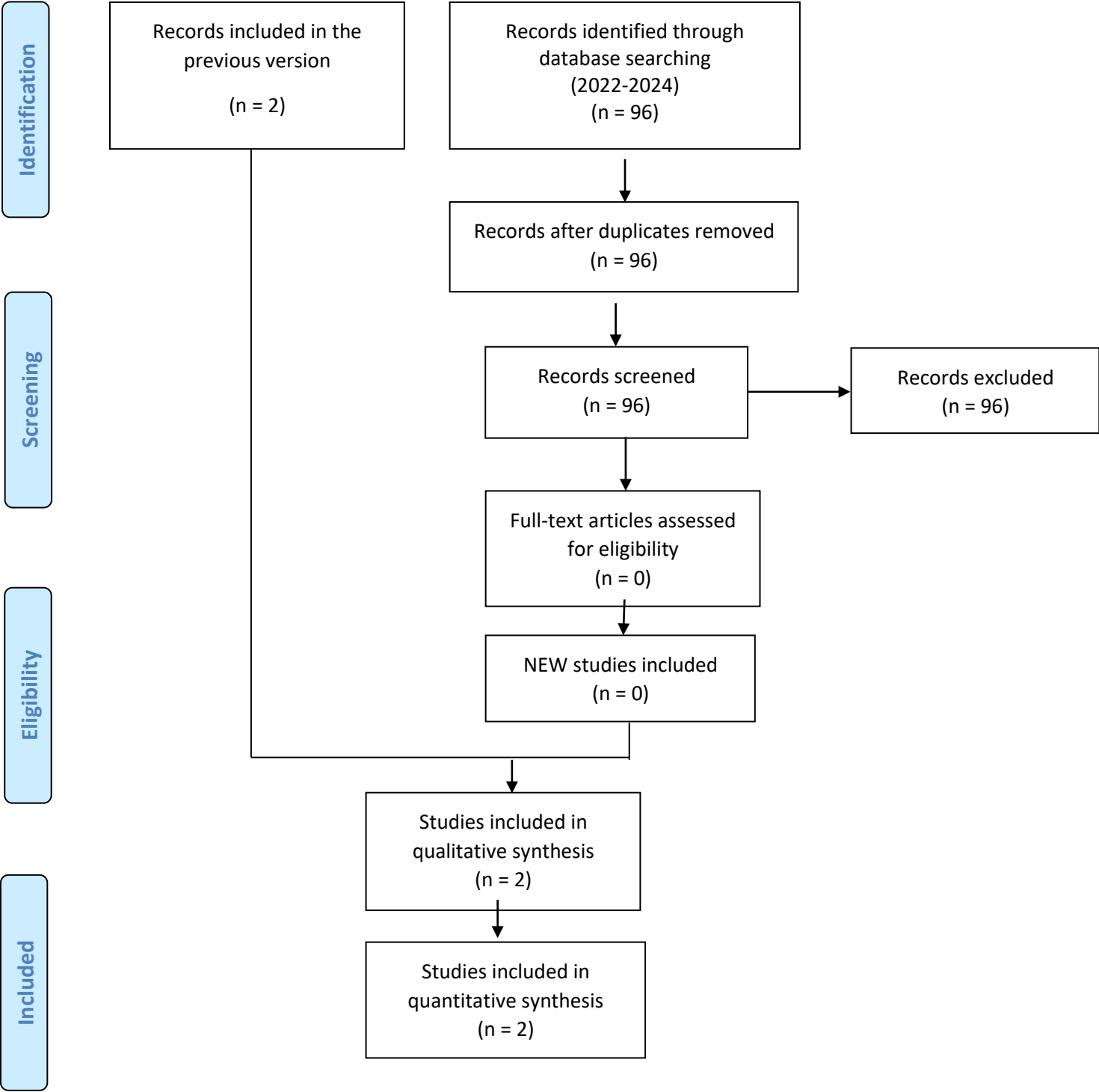


PRISMA 2009 Flow Diagram Q14: In pazienti affetti da mesotelioma pleurico e con dolore da infiltrazione della parete toracica, la radioterapia palliativa ipofrazionata è efficace nel trattamento del dolore?



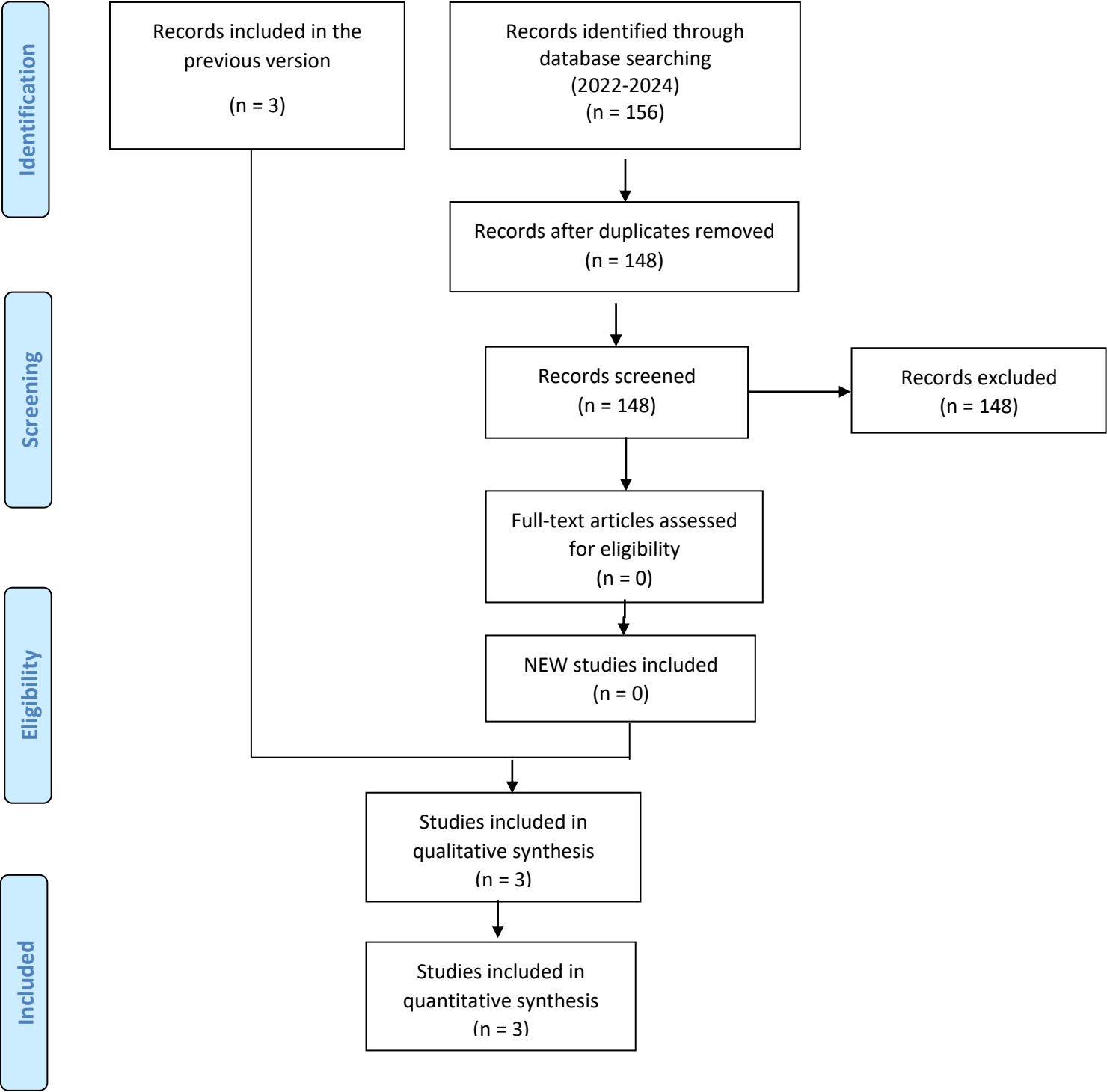


PRISMA 2009 Flow Diagram Q15 & Q16



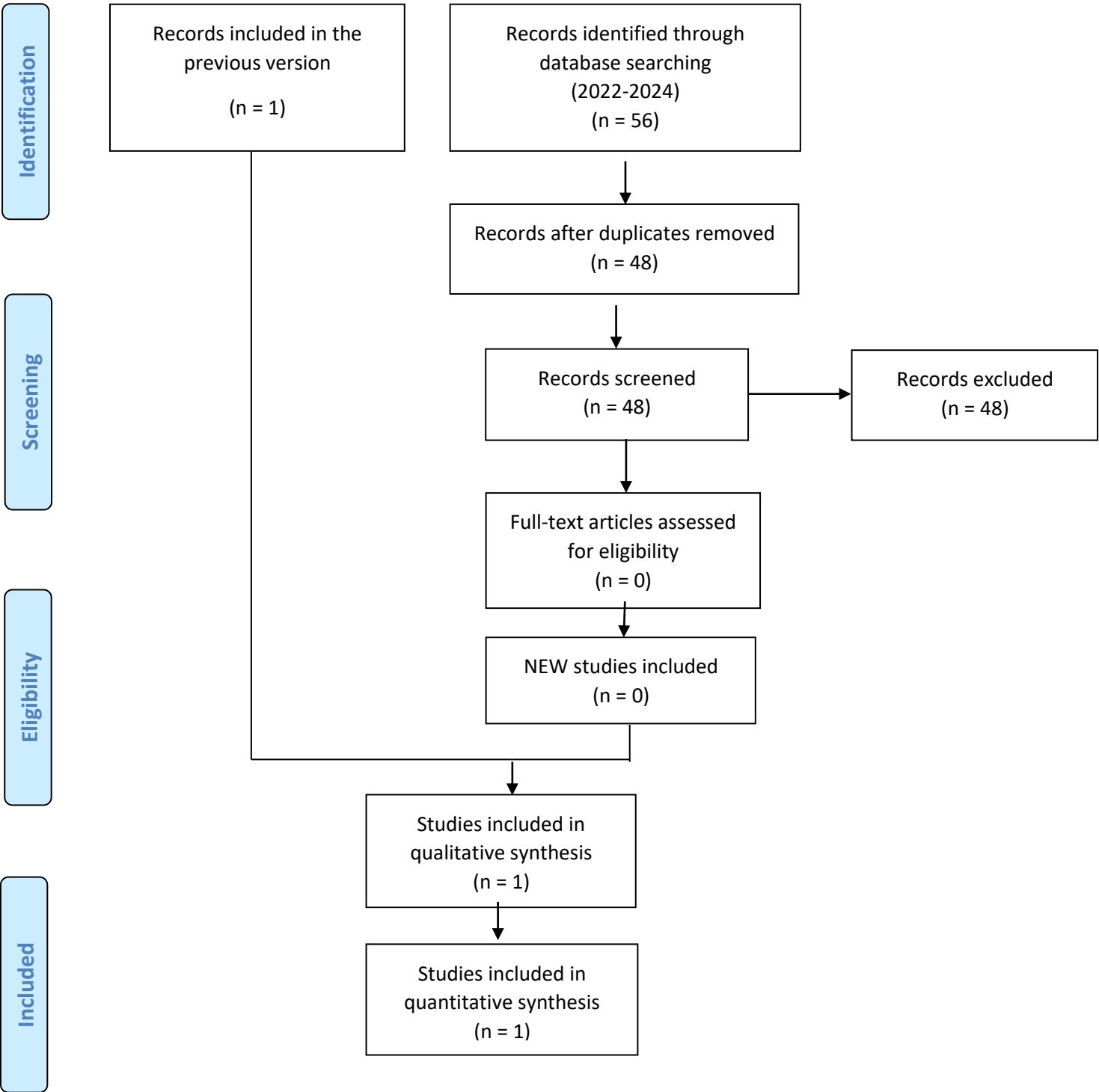


PRISMA 2009 Flow Diagram Q17 & Q19



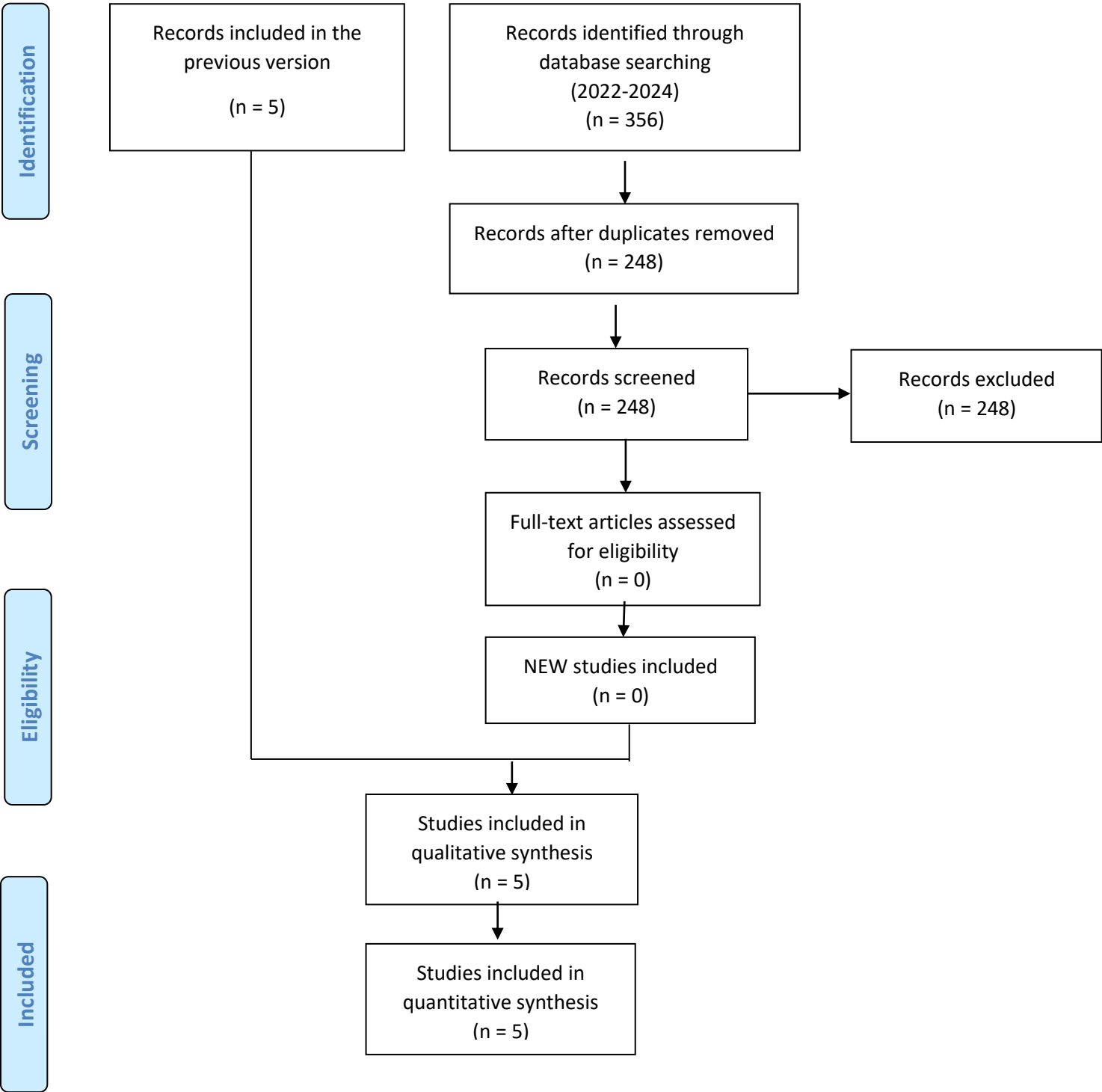


PRISMA 2009 Flow Diagram Q18: Il trattamento immunoterapico di combinazione con anticorpi monoclonali anti-PD-1 ed anti-CTLA-4 è preferibile rispetto alla chemioterapia in pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia non epitelioide (bifasica o sarcomatoide) non pre-trattati?



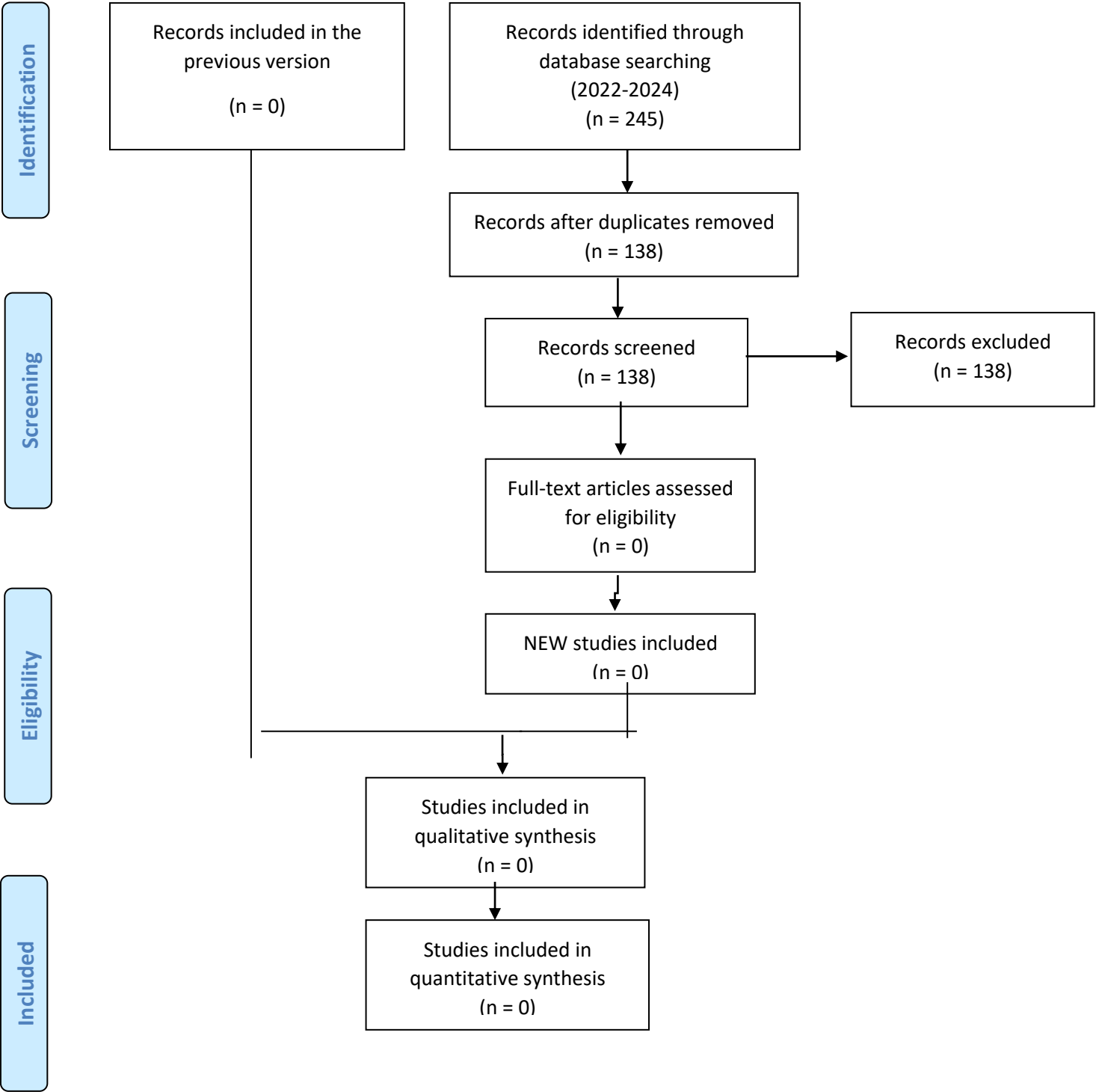


PRISMA 2009 Flow Diagram Q20-21





PRISMA 2009 Flow Diagram Q22: È raccomandabile un follow-up nei pazienti già sottoposti a trattamento per mesotelioma pleurico?





Appendice 3: Manuale metodologico AIOM





LINEE GUIDA AIOM 2021.

Finalità e caratteristiche.

Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	167
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	167
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	167
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	167
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	168
C. METODOLOGIA	168
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	172
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	172
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	172
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	172
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	173
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	173
4. BIBLIOGRAFIA.....	176
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM.....	177
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	177
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	177
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	177
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	178
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	179
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	179
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	180
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	182
Qualità dell'evidenza (GRADE)	183
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	185
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	186
3. Raccomandazioni cliniche	186
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	187
3.2. GRADE-Adolopment	189
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA.....	189
5. CRITICAL APPRAISAL.....	189
6. Voci bibliografiche.....	192

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica".
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura".
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al., 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del).

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con *(menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.)*

I: il trattamento con *(descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito)*

C: è suscettibile di impiego in alternativa a *(descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)*

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

O: con riferimento agli **outcome di beneficio e di danno** *(elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica)*

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per

rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).

- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, ecc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe 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)
Condizionata a favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può 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)

Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe 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)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve 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)

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori.
L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al., 2013*)
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

<i>Situazione</i>	<i>Certezza nelle prove</i>		<i>Benefici vs danni</i>	<i>Giudizi su valori e preferenze</i>	<i>Considerazioni sulle risorse</i>	<i>Tipo di raccomandazione</i>
	<i>Benefici</i>	<i>Danni</i>				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai benefici che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni:

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Linee Guida AIOM Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 1. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfettibili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 3. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√		Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√		Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√		Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√		
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√		Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√		
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√		
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√		
14	Procedure di aggiornamento continuo	√		

15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	✓	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	✓	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	✓	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG		
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	✓	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG		
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	✓	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	✓	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	✓	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 4. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	✓	✓	✓	✓	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	✓	✓		✓	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	✓	NR	NR	✓	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	✓&	NR	✓	✓	✓
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) inclusa	✓&	NR	NR	✓	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	✓	NR	NR	✓	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	✓	NR	NR	✓	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	✓	NR	NR	✓	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	✓	NR	NO	✓	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	✓	✓	✓	✓	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	✓	NR	✓	✓	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	✓	NR	✓	✓	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	✓	NR	NR	✓	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	✓	✓	✓	✓	✓
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	✓	✓	✓	✓	NA

16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	✓	✓	✓	✓	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	✓	✓	✓	✓	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	✓	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	✓	✓	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	✓	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	✓	NR	✓	✓	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	✓	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	✓	✓	✓	✓	✓

⁸solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

1. Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21; 4:13.
2. Haynes BR. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24; 336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
4. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb; 66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1.SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2.METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la

raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi (“benefici”) che negativi (“danni”).

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come “critici per poter prendere una decisione clinica”);*
- *importanti ma non essenziali;*
- *non importanti.*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l’outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati nella **Tab. 1**.

Tab. 1: Classificazione degli outcome

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome importanti ed essenziali</i>	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome importanti ma non essenziali</i>	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome non importanti</i>	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali ecc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, ecc.), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, ecc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG.

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati).¹ Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dosi, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, ecc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, ecc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.

¹ Descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (–) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (–) si intendono “risultati non affidabili”. In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi / revisioni sistematiche / meta-analisi, ecc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig. 1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (–), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (Tab. 2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab. 3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la “**fiducia**” nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

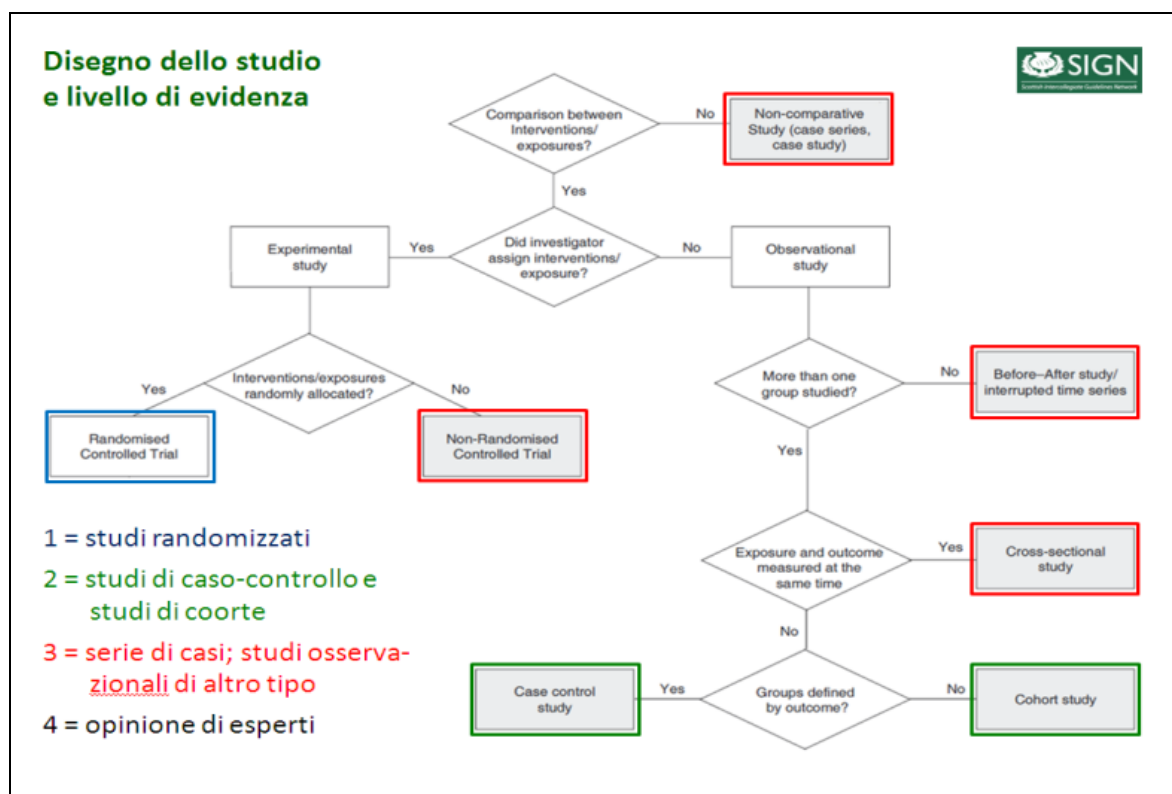


Fig. 1

Tab. 2: 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.

Tab. 3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

A	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	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+
C	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++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea;
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione;
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, ecc.;
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica;
- differenze di etnia;
- ecc.

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A²** a **B³**.

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
 - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 - altri bias outcome specifici: *crossover*.
 - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
 - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
 - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
 - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
 - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

- ✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
 - a. Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*" che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

Nella **Tab. 4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato nella **Tab. 5**.

Tab. 4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta	
	Studio osservazionale = bassa	
	Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso	
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)	
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	1. Associazione intervento- <i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento- <i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)	

Tab. 5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. (G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157)

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, ecc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole.

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell'EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche⁴

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tab. 6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica"	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), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave.

Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica	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)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
 - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
 - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (**Tab. 7**).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab. 8**).

Tab. 7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Condizionata a favore

Tab. 8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Tab. 9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio beneficio/danno:
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i>
<i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Certezza delle prove
La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove:
COI:

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione.

3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati nelle **Tab. 10** e **Tab. 11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab. 10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due)
Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta?	Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, ecc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.

SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot...)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un “forest plot” (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
ETERogeneità DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni)

Tab. 11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell’outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell’effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell’effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: *per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati*. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org/>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp/.

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org/>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n. 1 al n. 22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da PubMed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSDY). Eur Urol. 2013 Feb; 63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



Appendice 4: Commenti dei revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Paolo Graziano	a) Modifiche stilistiche ed editoriali del capitolo relativo all' Anatomia Patologica	a) Revisione accettata
Sandro Tonoli	a) Suggesto inserimento di nota bibliografica n° 7 b) Modifiche stilistiche ed editoriali del capitolo relativo alla Radioterapia c) Suggesta cancellazione di citazione di due abstract a congressi	a) Revisione accettata b) Revisione accettata c) Revisione accettata
Altri revisori	Nessuna revisione	



Appendice 5: Conflitti di interesse



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Giorgio.....

Cognome...Scagliotti.....

Qualifica.....professore onorario

Ente di appartenenza.....Università di Torino

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...NO.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...No.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Consulente indipendente esterno per Astrazeneca- Regione Europa dal 1/1/2024

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.....NO.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede

Data...22 ottobre 2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Paolo.....

Cognome...Bironzo.....

Qualifica...Professore Associato.....

Ente di appartenenza.....Università degli Studi di Torino – Dipartimento di Oncologia.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

//.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

//.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Advisory board: AstraZeneca, Johnson & Johnson, Pierre Fabre. Seagen. Regeneron

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica : NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

//.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Contributo istituzionale per progetti di ricerca: Pfizer, Roche


Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Travel & accomodation expenses: Pfizer

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke at the end.

Data 22/10/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....CorradoCognome.....Magnani

Qualifica...Già Professore Associato di Statistica Medica - Epidemiologo

Ente di appartenenza Università del Piemonte Orientale (fino al 2019, poi in quiescenza)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

...NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: ...NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

...NO

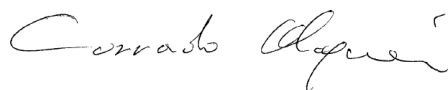
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

...NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...4/10/2024..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....GIULIO.....

Cognome.....ROSSI.....

Qualifica.....Direttore Unità Operativa Anatomia Patologica.....

Ente di appartenenza.....Istituto Ospedaliero Fondazione Poliambulanza - Brescia.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...NO.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...NO.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NO.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NO.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....Partecipazione a Advisory Board in tema di diagnostica convenzionale e/o molecolare (Eli-Lilly; Boehringer-Ingelheim; Roche)

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Giulio Rossi..... Data...15 Marzo 2022.....

FONDAZIONE POLIAMBULANZA

Dipartimento Oncologia

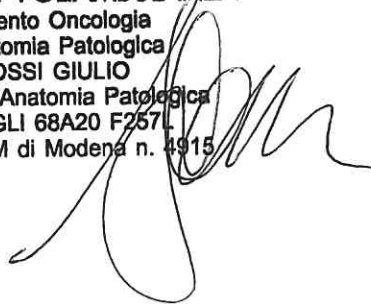
U.O. Anatomia Patologica

Dr. ROSSI GIULIO

Specialista in Anatomia Patologica

C.F. RSS GLI 68A20 F257L

Iscrizione ODM di Modena n. 4915





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome GIANCARLO

Cognome CORTESE

Qualifica MEDICO SPECIALISTA RADIOLOGIA

Ente di appartenenza ASL CITTA' DI TORINO ORA IN PENSIONE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
X
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
X
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
BOHRINGER

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

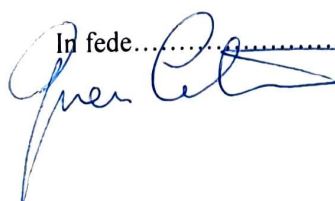
BRACCO.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 13 I 2025


Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Rocco

Cognome Trisolini

Qualifica Dirigente Medico di II livello – Direttore UOC Pneumologia Interventistica

Ente di appartenenza Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS – Università Cattolica

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Attività di Consulenza: Astra Zeneca, Olympus.

Fee per relazione a congressi o partecipazione ad Advisory Boards: Amgen, MSD, Eli Lilly, Pentax, Medi-Globe, Roche.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **No**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

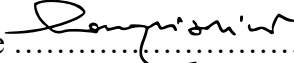
No

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data 4.10.2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **Federico**

Cognome **Rea**

Qualifica: **Professore Ordinario**

Ente di appartenenza **Chirurgia Toracica- Azienda Ospedale Università di Padova**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...//.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...//.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

...//.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.....//.....

Tipo di azione:.....//.....Numero di

azioni:.....//.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

//.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

//.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

//.....
.....
.....
.....


Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Prof. Federico Rea

Data 03/10/2024

Università degli Studi di Padova
CATTEDRA E DIVISIONE DI CHIRURGIA TORACICA
Direttore:  Il Dirigente Medico

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MARCO

Cognome..... TROVO

Qualifica..... MEDICO - ONCOLOGO RADIOTERAPISTA

Ente di appartenenza..... ASL FC

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 7-10-2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Federico
Cognome Grosso
Qualifica Responsabile SSD Melanotelioma
Ente di appartenenza A.O.U. SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Alessandria

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Advisory role per BMS, MSD, Novartis, Novocure

☐ Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: NO

Tipo di azione: Numero di azioni:

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

sponsorio e congressi MSD, BMS, Novocure

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....

Fedicaqua

Data.....

30/9/24

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....MICHELE.....

Cognome...MONTRONE.....

Qualifica...DIRIGENTE MEDICO DI I LIVELLO.....

Ente di appartenenza...IRCCS ISTITUTO TUMORI "GIOVANNI PAOLO II", BARI.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Speaker's fee: AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, MSD, Novartis, Roche.

Michele Montrone

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data.....

mu. Phetone 22.10.2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome CIRO
 Cognome..... RATTILORO
 Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO PNEUMOLOGIA ONCOLOGICA
 Ente di appartenenza..... AZIENDA OSPEDALISCA DEI COLLI - NAPOLI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data.....

Ciro Ballarín 01/10/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Lina.....

Cognome..... Zuccatosta.....

Qualifica.....Direttore struttura complessa.....

Ente di appartenenza.....Azienda di Rilevanza nazionale antonio cardarelli Napoli.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....NO.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
.....Invito come speaker in simposio sponsorizzato Astra-Zeneca ERS 2024

Vienna.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....NO.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....NO.....

.....

fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NO.....

.....

.....

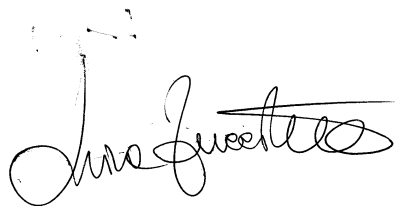
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....NO.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede.....

Data...04/10/2014.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome GIOVANNI LUCA

Cognome CERESOLI

Qualifica MEDICO SPECIALISTA IN ONCOLOGIA

Ente di appartenenza CLINICHE HUMANITAS GAVAZZENI, BERGAMO, IT

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Ruolo di ADVISOR: NOVOCURE, INHATARGET, BRISTOL-MEYERS SQUIBB, ASTRAZENECA.

Ruolo di SPEAKER: NOVOCURE, BRISTOL-MEYERS SQUIBB, ASTRAZENECA, MERCK SHARP & DOHME, BAYER, ASTELLAS.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniarî o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 28/10/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ENRICA

Cognome MIGLIORE

Qualifica EPIDEMIOLOGA

Ente di appartenenza AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NESSUNO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NESSUNO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NESSUNO.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNO.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NESSUNA.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

... NESSUNO

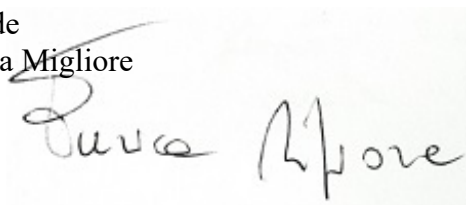
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Enrica Migliore



Data. 4 ottobre 2024



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... Enrico.....

Cognome... Ruffini.....

Qualifica... Direttore SC Chirurgia Toracica U, Professore Ordinario Chirurgia Toracica....

Ente di appartenenza... Città della Salute e della Scienza di Torino, Università degli Studi di Torino

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

Nulla da dichiarare

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

Nulla da dichiarare

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Nulla da dichiarare

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nulla da dichiarare

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

Fees per eventi sponsorizzati da Astra Zeneca e Roche

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Nulla da dichiarare

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Prof. Enrico Ruffini
Firmato digitalmente

Torino, 3 Ottobre 2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....MARCO.....

Cognome.....LUCCHI.....

Qualifica...PROF. ORDINARIO MED/21 – CHIRURGIA TORACICA. DIRETTORE UO CHIR
TOR AOUP.....

Ente di appartenenza.....AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...NO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

...CONSULENTE CONGRESSUALE PER ASTRA-
ZENECA.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....NO.....

.....

Via Il Sanguigno a Pisa

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....NO.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....NO.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....NO.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...  Data...03/10/2024.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....SANDRO.....

Cognome.....TONOLI

Qualifica...DIRIGENTE MEDICO – DIRETTORE UOC RADIOTERAPIA E MEDICINA
NUCLEARE –

Ente di appartenenza ASST DI CREMONA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

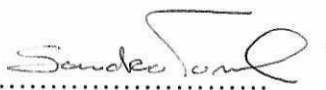
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



Data 03/10/2024

Azienda Socio-Sanitaria Territoriale di Cremona
Ospedale di Cremona
U.O. RADIOTERAPIA E MEDICINA NUCLEARE
DIRIGENTE MEDICO
Dr. SANDRO TONOLI
C.F.: TNL SDR 66S04 B091W

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... BEATRICE
 Cognome..... FERAGALLI
 Qualifica..... PROFESSORE ASSOCIATO DI RADIOLOGIA
 Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' G. D'ANNUNZIO - CHIETI
PESCARA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

..... NO

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

..... NO

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... NO

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....NO.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NO.....
.....
.....

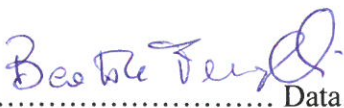
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



Data.....

15.10.2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome PAOLO

Cognome GRAZIANO

Qualifica Professore Ordinario Anatomia Patologica

Ente di appartenenza Dipartimento Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomiche Patologiche,
Sapienza Università di Roma

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Eli-Lilly, Pfizer, Novartis, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Roche, MSD, Amgen

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

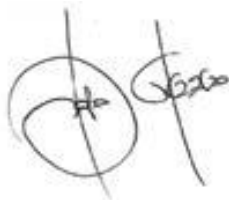
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data 06 Aprile 2024

A handwritten signature in black ink, consisting of a circle with a vertical line through it and some illegible scribbles to the right.

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....GIANFRANCO

Cognome.....TASSI.....

Qualifica...SPECIALISTA IN MALATTIE RESPIRATORIE

Ente di appartenenza LIBERO PROFESSIONISTA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NESSUNA.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NESSUNA.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NESSUNO.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNA.....

.....

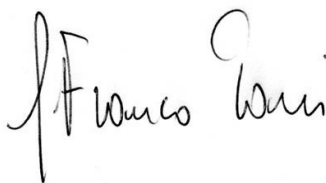
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO.....

.....

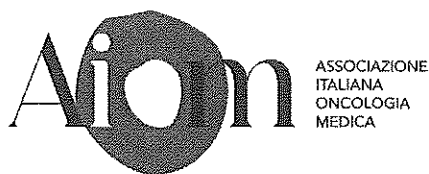
Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede

Data...3/10/2024.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico/Metodologo.....

Ente di appartenenza...Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

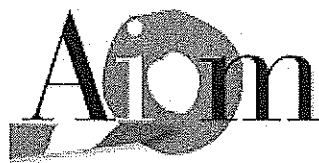
.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...14.01.2025..

Teodoro Caporaso



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

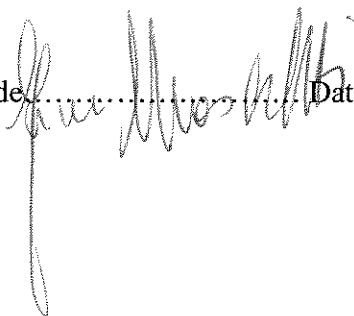
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... ANTONINO CARULLO.....

Cognome... TRIAKSNIKOV.....

Qualifica... DIRUTTA MED. S.....

Ente di appartenenza... UNIVERSITA' S. PAVLO.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

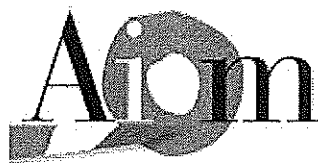
.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. SIRAWJA..... Data. 17/6/2020.....

Adam E. Timp



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data...07/01/2020..



Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamente del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dott. Francesco Perrone
Presidente AIOM