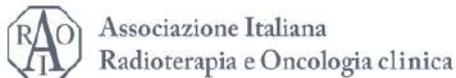




Linee guida MESOTELIOMA PLEURICO

Edizione 2021

In collaborazione con





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 26 gennaio 2022**

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 (TO)
Segretario	Paolo Bironzo	Specialista in Oncologia Medica Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AOU S Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)
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 (NO).
	Giulio Rossi	Specialista in Anatomia Patologica Anatomia Patologica, Fondazione Poliambulanza, Brescia (BS)
	Giancarlo Cortese	Specialista in Radiodiagnostica SC Radiologia 1, Ospedale Maria Vittoria e Amedeo di Savoia, ASL "Città di Torino", Torino (TO).
	Rocco Trisolini	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio UOC Pneumologia Interventistica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma (RM)
	Federico Rea	Specialista in Chirurgia Toracica Divisione di Chirurgia Toracica, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco- Vascolari e Sanità Pubblica, Policlinico Universitario, Padova (PD)
	Marco Trovò	Specialista in Radioterapia Oncologica Radioterapia Oncologica, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine (UD)
	Federica Grosso	Specialista in Oncologia Medica SSD Mesotelioma, Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio, Alessandria (AL)
	Ciro Battiloro	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio UO Pneumologia-Oncologica, AORN dei Colli – Monaldi, Napoli (NA)
	Lina Zuccatosta	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio SOD Pneumologia, AOU Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona (AN)

Revisori esterni	Andrea Ardizzoni	AIOM	Specialista in Oncologia Medica Oncologia Medica, AO Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna (BO)
	Giovanni Luca Ceresoli	AIOM	Specialista in Oncologia Medica Oncologia Medica, Unità di Oncologia Toracica e Urologica, Humanitas Gavezzeni, Bergamo (BG)
	Manlio Mencoboni	AIOM	Specialista in Oncologia Medica, Ematologia, Medicina Interna SSD Oncologia, Ospedale Villa Scassi, ASL 3 Genovese, Genova (GE)
	Enrica Migliore	CPO Piemonte	Specialista in Statistica Medica, Responsabile del Registro Mesoteliomi Maligni del Piemonte, SC Epidemiologia dei Tumori CRPT U, CPO Piemonte ed Università degli Studi di Torino, Torino (TO)
	Enrico Ruffini	SICT	Specialista in Chirurgia Toracica S.C. Chirurgia Toracica U, Città della Salute e della Scienza, sede Ospedale S. Giovanni Battista, Torino (TO)
	Sandro Tonoli	AIRO	Specialista in Radiologia, indirizzo Radioterapia Oncologica Direttore UOC Radioterapia e Medicina Nucleare, ASST di Cremona (CR)
	Beatrice Feragalli	SIRM	Specialista in Radiodiagnostica e Scienze delle immagini Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche, Università di Chieti e Pescara
	Paolo Graziano	SIAPEC-IAP	Specialista in Anatomia Patologica UOC Anatomia Patologica - IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)
	Gianfranco Tassi	AIPO	Specialista in Pneumologia Pneumologia – A.O. 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

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 (v. 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 evidenze (1)	Raccomandazione (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
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 evidenze: 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) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
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	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

	alternativa a yyy”	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)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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:
Certezza delle Prove
La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove:

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’authorship 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	Forza della raccomandazione clinica
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 certezza 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 3-6); il trattamento chirurgico (capitolo 8), radioterapico (capitolo 10), sistemico (capitolo 11) nonché i trattamenti integrati (capitolo 9) della malattia; la terapia di supporto (capitolo 13); il follow-up (capitolo 14). Vengono inoltre fornite raccomandazioni sulla gestione del versamento pleurico (capitolo 7). Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui 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 (es età e comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

Indice

1. Figure	9
2. Epidemiologia e sanità pubblica	12
3. Anatomia Patologica.....	19
4. Imaging radiologico.....	28
5. Stadiazione TNM del mesotelioma pleurico	33
6. Diagnostica invasiva.....	36
7. Gestione del versamento pleurico maligno.....	45
8. Chirurgia del mesotelioma.....	51
9. Trattamenti integrati nel mesotelioma	57
10. Radioterapia nel mesotelioma	60
11. Trattamenti sistemici nel mesotelioma	69
12. Trattamenti sistemici: prospettive future	81
13. Interventi psicosociali, terapia di supporto e palliativa.....	87
14. Follow-up.....	89
Annex 1	91

Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)

Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

Appendice 4: Commenti revisori esterni

Appendice 5: Conflitti di Interesse

1. Figure

Figura 1: Diagnosi e stadiazione

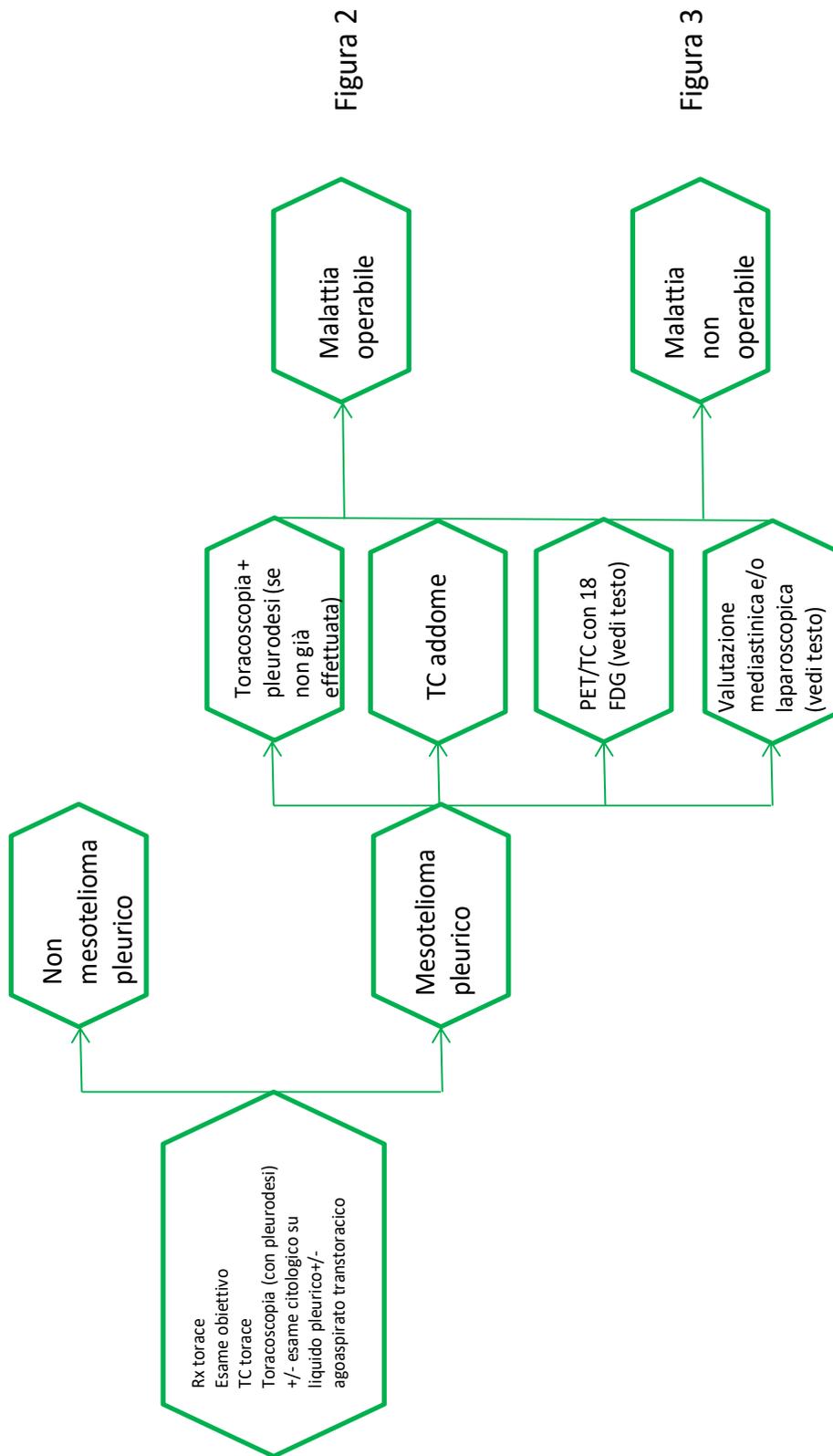


Figura 2: Malattia potenzialmente operabile, stadi I-II-III(NO)

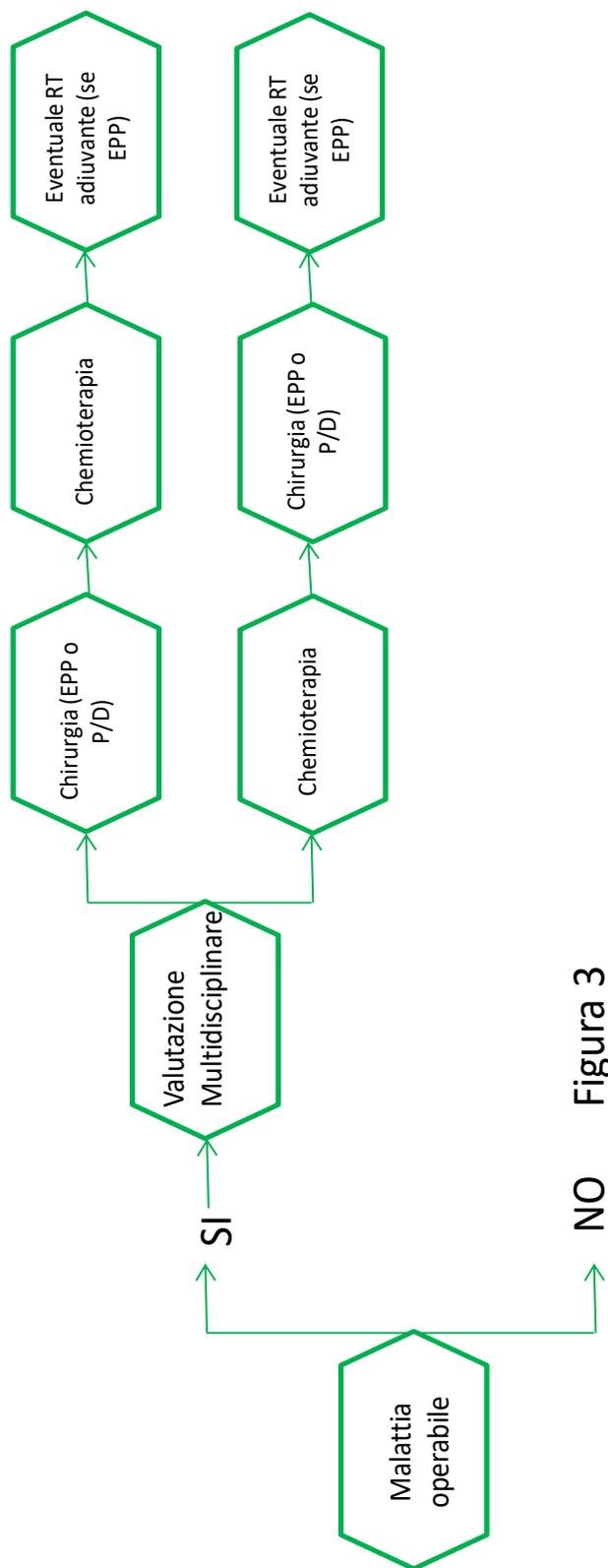
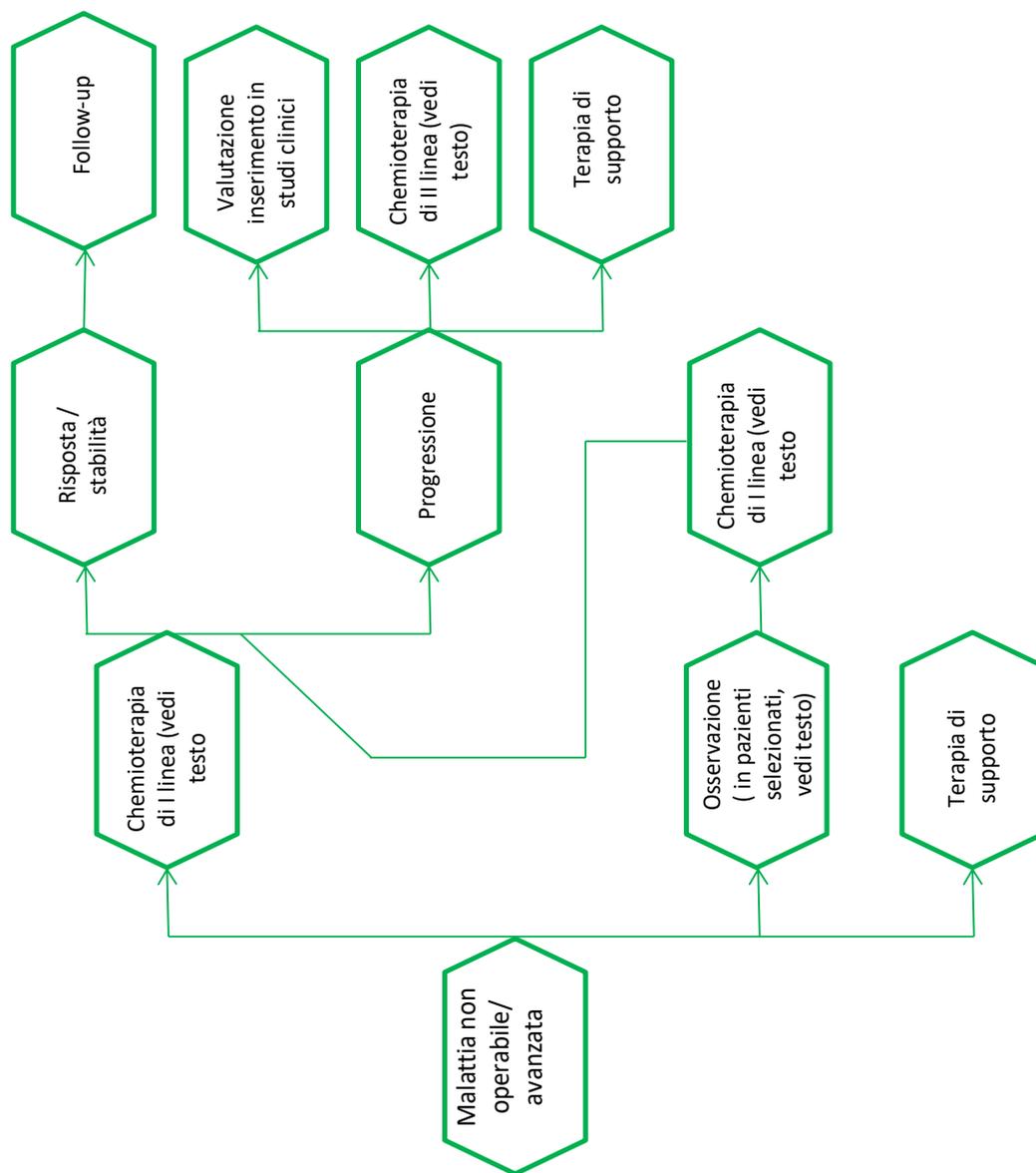


Figura 3

Figura 3: Malattia non operabile / avanzata



2. Epidemiologia e sanità pubblica

L'Italia è uno dei paesi al mondo maggiormente colpiti dall'epidemia di malattie amianto-correlate.

AIOM ha valutato l'evidenza relativa al rischio di mesotelioma in documenti di consenso, che hanno anche considerato gli aspetti epidemiologici e di sanità pubblica (1,3) e che costituiscono la base per queste linee guida.

Il Mesotelioma Pleurico Maligno è oggetto di una specifica attività di rilevazione epidemiologica da parte del Registro Nazionale Mesotelioma (ReNaM), costituito ai sensi della Legge 257/1992, la norma che in Italia ha vietato l'uso dell'amianto. La grande attenzione al tema delle malattie amianto-correlate in Italia, a oltre venticinque anni dal bando di ogni forma di estrazione, lavorazione, importazione e commercio di amianto, deriva dal fatto che in questo periodo (e ancora per qualche anno nelle previsioni epidemiologiche) vi è la massima incidenza di mesoteliomi a causa del frequente utilizzo di questo minerale dal secondo dopoguerra fino agli anni '80 e della lunga latenza della malattia. Per avere una idea dell'entità del problema dell'amianto basti pensare che 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 circa un quarto del materiale contenente amianto (MCA) presente nel 1992 e che restino ancora circa 23 milioni di tonnellate di MCA ancora 'in opera', per il 96% costituito 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.

Il VI Rapporto del ReNaM, pubblicato nel novembre 2018 e che presenta i dati aggiornati al 2015, ha rilevato mediamente 1594 casi incidenti di mesotelioma per anno negli anni dal 2013 al 2015 (5), di cui 1496 in sede pleurica.

I dati AIRTUM-AIOM forniscono una stima per il 2020 di 2000 nuovi casi di mesotelioma maligno in Italia (6), sulla base dei tassi di incidenza dei registri tumori italiani proiettati sulla intera popolazione italiana ISTAT. Il numero fornito dal ReNaM considera invece la sola rilevazione osservata, escludendo quindi le aree con dati mancanti. Un'indagine condotta sui casi 2000-2004 e su un campione di registri tumori e COR ha osservato una buona concordanza nella valutazione dei casi (7).

La frequenza 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 (4) e in particolare nelle aree dove è stato maggiore l'uso di amianto (1-2; 5).

I dati AIRTUM-AIOM stimano la sopravvivenza a 5 anni nel 8% per gli uomini e del 10% tra le donne, con valori leggermente superiori a quelli presentati da analoghe valutazioni in altri paesi europei, che mostrano percentuali di sopravvivenza a 5 anni del 5 – 8% (5). 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 8,1% di pazienti sopravvissuti a 5 anni. Il COR (Centro Operativo Regionale) del ReNaM per il Piemonte ha recentemente presentato i dati di sopravvivenza aggiornati al 2017 per la coorte dei casi incidenti dal 1990. 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 1990-94 a 11,2 mesi per i casi del 2015-17. La sopravvivenza cumulativa per i casi diagnosticati nel 2010-14 è del 46% a 1 anno, 20% a 2 anni, del 11% a 3 e del 5% a 5 anni. Valori analoghi si osservano per i casi diagnosticati nel 2015-17, osservati fino a 3 anni. La sopravvivenza è inferiore per i mesoteliomi peritoneali, che presentano per i casi del 2015-17 sopravvivenza mediana di 2,4 mesi e sopravvivenza cumulativa a due anni del 17%. (10). La mortalità dovuta al mesotelioma costituisce circa il 4% della mortalità globale per tumori in quasi tutte le età e in entrambi i sessi (5).

Diversi modelli concordano nel prevedere un picco di incidenza del mesotelioma maligno sul territorio nazionale nel periodo compreso tra la seconda e la terza decade degli anni duemila (11-13), in relazione all'andamento nel tempo dell'esposizione ad amianto, il cui uso industriale è stato massimo negli anni '70 e fino alla metà degli anni '80 e poi è cessato dal 1994, con l'entrata in vigore della legge 257/92.

Dal punto di vista eziopatogenetico, tutti i tipi di asbesto causano il mesotelioma maligno (1.2;14,15), sebbene gli anfiboli siano ritenuti più potenti rispetto al crisotilo (16). Il rischio di sviluppare un mesotelioma pleurico maligno è incrementato sia tra i lavoratori esposti ad amianto sia nelle persone con esposizione non-occupazionale ad asbesto o altre fibre minerali asbestiformi (1-2;17-18). Secondo i dati del VI rapporto del ReNaM si stima che l'esposizione non lavorativa sia responsabile del 10,8% dei casi di mesotelioma pleurico

in Italia (4). Il rischio di mesotelioma aumenta con l'incremento della esposizione cumulativa a fibre di amianto (1-2;19).

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 ad essi è stata associata a epidemie locali di casi di mesotelioma maligno tra gli abitanti delle aree in cui queste fibre naturalmente presenti sono state in parte sfruttate (1-2;18).

Studi su animali suggeriscono un'associazione tra l'esposizione a fibre di ceramica o lana vetro e lo sviluppo di mesotelioma maligno, mentre studi epidemiologici nel genere umano non sono conclusivi (20-27). 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 (28-31). 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" (18).

L'importanza di altri fattori di rischio è molto limitata. Alcuni studi su coorti di soggetti esposti a thorotrast (quando tale mezzo di contrasto era in uso) e su pazienti esposti per ragioni terapeutiche ad alte dosi di radiazioni ionizzanti dimostrano un aumentato rischio di mesotelioma maligno, sia pleurico che peritoneale, dipendente dalla regione corporea esposta (32). Tale tipo di esposizione peraltro spiega soltanto una minima quota (1,7%-4,7%) dei casi attualmente diagnosticati in Italia (2).

La proporzione di casi di mesotelioma pleurico maligno che si presentano in cluster familiari in Italia si attesta tra 1,3 e 2,5% del totale dei casi (33-34). 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 maligno tra parenti raggiungono il 7% con un rischio raddoppiato per consanguinei dei pazienti rispetto alla popolazione generale, anche dopo correzione per l'esposizione all'asbesto (35). Si tratta della proporzione più elevata riferita in letteratura.

Il ruolo delle mutazioni germinali di BAP-1 è limitato ai rari casi che fanno parte della “BAP-1 cancer predisposition syndrome” (aumentata frequenza in famiglie di casi di melanoma uveale, mesotelioma della pleura, melanoma cutaneo, carcinoma renale ma anche in altri tipi di neoplasia), mentre tali alterazioni sono molto rare (1 su 300 casi di MM) nei casi sporadici (36). I pazienti con familiarità, ossia portatori di mutazioni germinali in *BAP-1* o in geni predisponenti il cancro, hanno una sopravvivenza migliore rispetto ai pazienti con mesotelioma sporadico (37). 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 (38).

Sulla base delle prime osservazioni epidemiologiche si è affermato che l’incidenza di mesotelioma maligno aumenta proporzionalmente all’esposizione stessa moltiplicata per una potenza pari a 3 o 4 del tempo dall’esposizione stessa (comunemente denominata latenza) (39). Dai dati del VI Rapporto Renam (5), per i 14.647 casi per i quali è disponibile l’anno di inizio esposizione, la latenza mediana è di 48 anni con una deviazione standard di 11,4 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 (40) dimostra come, dopo circa 45 anni dalla prima esposizione all’asbesto, il trend di incremento dell’incidenza e della mortalità del mesotelioma pleurico tenda a rallentare. E’ anche possibile che vi sia una stabilizzazione o una riduzione del rischio al cessare dell’esposizione (41).

Diagnosi precoce e sorveglianza

Esistono indicazioni normative per la sorveglianza per lavoratori esposti all’asbesto o coloro che, per motivi occupazionali, possano esserlo (L. 257/2006; Dlgs 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 (42). Eventuali proposte di interventi di diagnosi precoce debbono essere valutate criticamente, non solo perché ad oggi non esistono indagini con sensibilità e specificità adeguate ma soprattutto perché non esistono ancora interventi terapeutici sufficientemente efficaci (43).

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 famigliari 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 (1;43).

Ai sensi di legge, la diagnosi di mesotelioma deve essere sempre segnalata ai registri mesoteliomi dal medico che la effettua. 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 (44).

Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. Effetti dell'amianto sulla salute - Documento Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE). *Epidemiol Prev* 2020;44(5-6):327-338. 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)
4. Angelini A e 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, Bonafede M, et al. Sesto Rapporto Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi. 2018. INAIL Milano, 2018.
6. I numeri del cancro in Italia. 2020. Rapporto AIOM-AIRTUM. Available from: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf
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/dati/registri-tumori/registro-mesoteliomi-maligni/> last accessed October 12th, 2020.
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. DOI: 10.3390/ijerph17020607
14. National Institute of Environmental Health Sciences NIH-HHS. NTP National Toxicology Program. Report on Carcinogens 2009. Available from: https://www.niehs.nih.gov/health/materials/14th_edition_of_the_report_on_carcinogens_508.pdf
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. 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>
17. 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.
18. Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes. *Lancet Oncol*. 2014;15:1427-28.
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. 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>
21. Utell MJ, Maxim LD. Refractory ceramic fiber (RCF) toxicity and epidemiology: a review. *Inhal Toxicol*. 2010;22:500-21.
22. 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
23. 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.
24. 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.
25. Rodelsperger K, Jockel KH, Pohlabeln H, Romer W, Weitowitz HJ. 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
26. Pintos J, Parent ME, Case BW, Rousseau MC, Siemiatycki J. 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
27. 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
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA, et al. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control* 2009;20:1237-54.
33. 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.
34. 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.
35. de Klerk N, Alfonso H, Olsen N, et al. Familial aggregation of malignant mesothelioma in former workers and residents in Wittenoom, Western Australia. *Int J Cancer* 2013;132:1423-28.

36. 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.
37. 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.
38. Betti M, Aspesi A, Sculco M, et al Genetic predisposition for malignant mesothelioma: A concise review. *Mutat Res.* 2019;781:1-10. doi: 10.1016/j.mrrev.2019.03.001.
39. Health Effects Institute. Asbestos in public and commercial buildings. 1991. Available from: <https://www.healtheffects.org/publication/asbestos-public-and-commercial-buildings>
40. 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.
41. 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.
42. Associazione Italiana Esposti Amianto http://www.associazioneitalianaespostiamianto.org/wp-content/uploads/2018/03/DOC_063831_P.-3-CSR-Atto-Rep.-39-22feb2018.pdf Last accessed October 12th, 2020.
43. 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.
44. 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>

3. 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 bioptica, 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 epitelioido (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 (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: epitelioido, sarcomatoide e bifasico. L'incidenza dei vari sottotipi di mesotelioma può variare a seconda delle casistiche, ma l'istotipo epitelioido rappresenta circa il 70-85%, il bifasico il 10-25% ed il sarcomatoide il 10% dei casi. Il mesotelioma desmoplastico (< 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 bioptici (13). La *variante bifasica* prevede la combinazione del pattern epitelioido e sarcomatoide con la presenza di almeno il 10% di una delle due componenti. È raccomandabile riportare la percentuale di componente sarcomatoide globalmente rappresentata nell'intero campione bioptico diagnostico di mesotelioma (1,6).

Altre forme inusuali di mesotelioma maligno sono rappresentate dal *mesotelioma localizzato* ed il *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 maligno in situ* che rappresenta una proliferazione monostratificata mesoteliale atipica con dimostrata alterazione molecolare in senso maligno (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 epitelioide

pattern architetturale: tubulo-papillare, trabecolare, adenomatoide, solido, micropapillare

aspetto citologico: rabdoide, deciduoide, 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 epitelioide

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 e 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 la 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 extratoracica e 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 maligno 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 epiteliode (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 maligno 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

La diagnosi citologica di mesotelioma è dimostrabile nella variante epiteliode 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 (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 co-morbidità e/o con PS \geq 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 biotico, 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 confidente (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 pathways: 1. p53/meccanismi di riparazione del DNA repair (TP53, SMACB1, BAP1); 2. Phosphatidylinositol-3-kinase (PIK3CA) -AKT (PDGFRA, KIT, KDR, HRAS, PIK3CA, STK11, NF2). L'attivazione di CTLA4 e del checkpoint PD-1/PD-L1, così come il ruolo prominente dell'angiogenesi con iperespressione di VEGFR, appaiono promettenti meccanismi biologici nella patogenesi del mesotelioma e 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 ed a 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*, 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 e sia pleurico (71,72). Infine, recenti studi di intelligenza artificiale (MesoNet) hanno evidenziato la presenza di componenti eterogenee sia nella componente epiteliale e sia 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. IARC, Lyon; 2021
2. Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR Jr, et al. Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA Cancer J Clin.* 2019 Sep;69(5):402-429.
3. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;142(1):89-108.
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, Ananthanayanan 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. 2020 Oct 12. doi: 10.1002/cncy.22368.
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 May-Jun;9(3):146-151.
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 Jun; 100:10-14. doi: 10.1016/j.humpath.2020.04.005
28. Chapel DB, Schulte JJ, Husain AN, Krausz T. Application of immunohistochemistry in diagnosis and management of malignant mesothelioma. Transl Lung Cancer Res. 2020 Feb;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 Jan;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):1221-1225.
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, Cavazza A, Lococo F. When the Diagnosis of Mesothelioma Challenges Textbooks and Guidelines. *J Clin Med.* 2021 May 30;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, Santos Gda C, Hwang DM, et al. FISH assay development for the detection of p16/CDKN2A deletion in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Pathol.* 2010;63:630-4.
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, Proietti A, Libener R, Mariani N, Niccoli C, Chella A, Ribechini A, Grosso F, Fontanini G. Differential Diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma on Cytology: A Gene Expression Panel versus BRCA1-Associated Protein 1 and p16 Tests. *J Mol Diagn.* 2020 Apr;22(4):457-466.

61. Ali G, Bruno R, Fontanini G. The pathological and molecular diagnosis of malignant pleural mesothelioma: a literature review. *J Thorac Dis.* 2018 Jan;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-pleuric-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, Pewarchuk ME, Marshall EA, MacAulay GM, Hubaux R, Pearson DD, Goodarzi AA, Dellaire G, Lam WL. 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 Jun;15(6):1037-1053. doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.025.
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 Jun;14(6):1207-1223.

4. Imaging radiologico

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

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

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

Per quanto riguarda la risonanza magnetica nucleare (RM), essa si è dimostrata superiore alla TC soprattutto nel valutare l'eventuale infiltrazione della parete toracica e del diaframma (13-14). Studi preliminari suggeriscono un potenziale ruolo della RM con sequenze pesate in diffusione (DWI) nel valutare l'istologia in

pazienti affetti da mesotelioma pleurico, sfruttando il coefficiente di diffusione apparente (ADC) (15). Stante che TC e PET-CT sono inizialmente impiegate per valutare le neoplasie pleuriche, la RM è complementare a queste altre metodiche nella stadiazione (16), per approfondire i reperti TC (specie nella valutazione del planning operatorio), oppure in pazienti con controindicazioni a eseguire la TC stessa.

La PET-TC con 18-FDG è in grado di aumentare la possibilità di differenziare le lesioni pleuriche benigne da quelle maligne (17-18); qualora disponibile la modalità (PET-MRI), analoga accuratezza ha la medesima PET 18-FDG co-registrata con la RM (19). Inoltre, la PET-CT ha dimostrato una maggiore sensibilità, specificità e accuratezza nello staging linfonodale (20), per quanto siano l'affidabilità della metodica sia inficiata in modo piuttosto rilevante dalla possibilità di falsi negativi (specie in presenza di micrometastasi <4 mm) e di falsi positivi (molto spesso legati a reazioni granulomatosi non necrotizzanti) (21). Infine, come metodica "total body", consente in alcuni casi di identificare sedi metastatiche non evidenziabili con le altre tecniche di imaging, permettendo pertanto una stadiazione a distanza più accurata. Per la stadiazione toracica definitiva, però, anche la PET-CT non sembra essere completamente affidabile e il gold standard rimane l'esame toracoscopico, come suggerito da almeno uno studio che ha confrontato l'imaging metabolico con tale procedura (22). In considerazione della suddetta maggior accuratezza nella stadiazione linfonodale ed extra-toracica, la PET-CT è quindi consigliata nella stadiazione dei pazienti candidabili a trattamento multimodale (23), ma, per quanto concerne la tempistica ottimale di esecuzione, essa andrebbe effettuata prima di procedure invasive come la pleurodesi a causa del rischio di falsi positivi successivi dovuti a tale procedura (24-25). In conclusione, dopo iniziali prudenze legate anche ai suddetti limiti, data la dimostrazione del significato prognostico della PET 18-FDG (26) (specie se quantitativa basata sul volume pre-operatorio (27)), e della sua utilità nella valutazione della risposta alla terapia (28) e nella diagnosi delle recidive (29), la metodica è sempre più utilizzata routinariamente.

Attualmente i criteri RECIST modificati (che si basano sulla misurazione TC dello spessore della neoplasia perpendicolarmente alla parete toracica o al mediastino a tre diversi livelli, così da tenere conto dell'irregolarità del tumore; Tabella 1 e Tabella 2) (30) rimangono lo standard diagnostico, in quanto la risposta valutata secondo tali criteri ha dimostrato una correlazione statisticamente significativa con la sopravvivenza globale e la funzionalità respiratoria. Lo studio della variazione volumetrica sempre con TC (anche in questo caso

eventualmente agevolata da CAD (31)) rappresenta un approccio promettente in quest'ambito, vista anche la possibile correlazione con la sopravvivenza, quando analizzata insieme ad alcuni parametri clinici (32). Anche la risposta metabolica alla PET sembra infine essere superiore ai criteri mRECIST nella valutazione della risposta, almeno nel trattamento con doppietta chemioterapica a base di platino (28).

Tabella 1. Misurazione secondo i criteri RECIST modificati (30)

<p>A) Lesioni pleuriche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>B) Lesioni non-pleuriche: misurare come per RECIST</p> <p>C) Sommare le varie misurazioni per ottenere la misurazione globale del tumore (total tumor measurement; TTM).</p>
--

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

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

Bibliografia

1. Aluja Jaramillo F, Gutierrez F, Bhalla S. Pleural tumours and tumour-like lesions. *Clinical Radiology*. 2018;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 CARS*. 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, Naidich D, 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, Bahtiarian 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? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 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. *European Journal of Radiology*. 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. *European Journal of Radiology* 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. *Nuclear Medicine Communications* 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.

5. Stadiazione TNM del mesotelioma pleurico

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

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

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

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

Tabella 3. 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	<ul style="list-style-type: none"> - Il tumore coinvolge la pleura omolaterale (viscerale o parietale) con almeno uno dei seguenti: Coinvolgimento della fascia endotoracica - Invasione del grasso mediastinico - Focus solitario di tumore che invade i tessuti molli della parete toracica - Coinvolgimento del pericardio non transmurale
T4	<ul style="list-style-type: none"> - Il tumore coinvolge la pleura omolaterale (viscerale o parietale) con almeno uno dei seguenti: Estensione diffusa o multifocale alla parete toracica con o senza erosione costale associata - 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 alle vertebre, forami intervertebrali, midollo spinale - Estensione del tumore alla superficie interna del pericardio (con o senza versamento pericardico)
N	Linfonodi regionali
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	Metastasi a distanza
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

Tabella 4. 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 (2017), published by John Wiley & Sons, Ltd.
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.

6. 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 abstracts 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 maligno 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 a 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 a 88% e 96%, rispettivamente. Tra questi pazienti, 31 erano affetti da mesotelioma. Il tasso complessivo di complicanze nella popolazione compresa dello studio risultava pari al 3% (1 caso di empiema; 1 fistola pleuro-cutanea; 1 inasprimento del tracheite da parte del tumore; 2 pazienti sottoposti a nuovo posizionamento di tubo toracico). Lo studio di Galbis e colleghi 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 e colleghi ha valutato in modo retrospettivo i dati clinico-radiologici di 58 pazienti sottoposti a toracosopia in un singolo centro in un arco temporale di un 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 morbilità 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 mediastinoscopia e/o ecografia endobronchiale e la laparoscopia sono indicate nei pazienti con dubbio interessamento linfonodale mediastinico o sospetta invasione addominale candidati a chirurgia citoreducente 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. 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 torascopico per quanto concerne le diagnosi

oncologiche (95.2% vs 86.8%) seppure la differenza non risulti stasticamente significativa ($\chi^2=1.761$; $df=1$; $p=0.184$). Maskell e colleghi 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 (< a 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 maligno, 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 a 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, retrospettivo monocentrico, ha valutato invece la concordanza tra la diagnosi biptica pre-operatoria (toracotomica, toracoscopica, o mediante biopsia trans-toracica TC-guidata) e l'esame istologico su pezzo operatorio nel differenziare il sottotipo di MPM in pazienti sottoposti a pleuro-pneumectomia 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 MPM. 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 sistemica

con meta-analisi ha confrontato l'accuratezza diagnostica e la sicurezza della toracosopia medica rispetto alla biopsia pleurica trans-toracica 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 odds ratio 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 (es cell block, utilizzo di marcatori immunoistochimici), risulta sicuramente diagnostica in una percentuale più elevata di casi rispetto a quando non riportato nello studio di Boutin. Tuttavia, tale resa diagnostica non raggiunge sicuramente il 98%. Lo studio di Kao, che ha invece analizzato la concordanza tra diverse tecniche diagnostiche nel differenziare il sottotipo di mesotelioma maligno, 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 una 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 può essere presa 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 citoreducente 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 reports, abstracts 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, 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 a 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 (es. stazioni 8 e 9) o meno facilmente accessibili (stazione 4L) per via transbronchiale, l'aspirato/biopsia linfonodale può essere eseguito per via trans-esofagea con sonda ad ultrasuoni gastroenterologica (EUS) o broncologica (EUS-B). Qualora il sospetto radiologico di malattia a livello mediastinico o peritoneale sia molto forte, in pazienti candidabili a trattamento multimodale comprensivo di chirurgia citoriduttiva massimale e nei casi in cui metodiche meno invasive (es. EBUS/EUS) abbiano avuto esito negativo è indicata l'esecuzione di una stadiazione con metodica chirurgica (es. mediastinoscopia o laparoscopia) (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 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, 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 affetto 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 una 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 della 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%), III (n: 11, 34%). L'EUS identificava un target linfonodale 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 a 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'adeguatezza del campione ed effettuare, quando possibile, una

diagnosi preliminare. Una ulteriore serie retrospettiva monocentrica riporta 4 casi di mesotelioma pleurico maligno diagnosticato mediante EBUS-TBNA (24). La biopsia era effettuata a livello di massa mediastinica (2 casi), della lesione pleurica (1 caso), e di una adenopatia in regione carinale (1 caso). Lo studio non riporta complicanze legate alla procedura.

Limiti: La maggior parte degli 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. IARC Press Lyon, pp.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):1362-68.
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):446-458
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. Czarnicka-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, Chheng DC, Eltoun IA. 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, Soummer-Feulliet S, Baldeyrou P. The role of endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of pleural mesothelioma. *Cytopathol.* 2016;27(4):284-8

7. Gestione del versamento pleurico maligno

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

Dopo il posizionamento del drenaggio toracico, la pleurodesi si può effettuare iniettando polvere di magnesio silicato in sospensione liquida nella cavità pleurica, per lo più al letto del paziente ed in anestesia locale. I pazienti in grado di tollerare un'anestesia generale possono invece essere sottoposti a videotoroscopia 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 bibliografia che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 4073 studi. Sono stati esclusi: revisioni della letteratura, case reports, abstracts 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 ecoguidata utilizzando cateteri pleurici, suggerendone la sicurezza ed efficacia, specie in caso di versamento pleurico massivo ed in assenza di concamerazioni pleuriche. Una meta-analisi, che ha incluso 24 studi per un totale di 6605 toracentesi, riporta un rischio complessivo di pneumotorace dopo toracentesi eco-guidata pari al 4% rispetto al 9.3% della toracentesi con reperi anatomico (odds ratio = 0.3, 95% CI=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 62261 toracentesi per versamento pleurico dimostra un tasso complessivo di pneumotorace pari al 2.7% con una riduzione del rischio relativo del 19% quando veniva utilizzata la guida US (odds ratio = 0.81, 95% CI 0.74-0.90) (9).

Limiti: Non è disponibile alcuno studio prospettico randomizzato di confronto tra le due procedure. Inoltre la maggior parte degli studi sono mono-centrici e quindi essere soggetto a 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 ultra-suoni, 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 nei quali sia indicata la pleurodesi, il talco è raccomandabile rispetto ad altri agenti sclerosanti?*

Per identificare gli studi che hanno 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 reports, abstracts 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 esso insufflato durante toracosopia o iniettato in sospensione tramite tubo di drenaggio al letto del paziente. Una network meta-analisi suggerisce la sua superiorità rispetto a farmaci antimicrobici (tetraciclina) e citotossici (bleomicina) in termini di efficacia, anche se tale risultato soffre dell'importante eterogeneità tra gli studi considerati (10). Una meta-analisi del 2016 che ha incluso 20 studi che confrontavano la pleurodesi con talco rispetto alla procedura con altri agenti oppure ad altre manovre (posizionamento di catetere a dimora, pleurodesi meccanica toracoscopica, drenaggio pleurico) suggerisce un rischio relativo di successo pari a 1.21 (95% CI, 1.01-1.45, $p=0.035$), seppure con una elevata eterogeneità tra gli studi (I^2 71.1%; $p<0.001$) (11). La stessa meta-analisi suggerisce inoltre una maggiore efficacia della pleurodesi per via toracoscopica rispetto a quella insufflativa al letto del paziente (RR, 1.74;95% CI, 1.11-2.73; $p=0.015$). Nella stessa meta-analisi, la pleurodesi con talco non mostra significative differenze rispetto alle altre procedure in termini di incidenza di febbre (6 studi; RR, 1.15;95% CI 0.69-1.94; $p=0.589$), dolore (6 studi; RR 0.74;95% CI, 0.40-1.40; $p=0.360$), enfisema sottocutaneo (4 studi; RR, 1.35;95%CI , 0.45-4.08; $p=0.596$), infezioni della ferita (5 studi; RR, 2.18;95% CI, 0.85-5.58; $p=0.016$).

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

Limiti: L'eterogeneità degli studi analizzati nelle due meta-analisi 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 maligno con versamento pleurico una chirurgia parziale toracoscopica è raccomandabile rispetto alla pleurodesi con talco?*

Per identificare gli studi che hanno l'efficacia della chirurgia parziale toracoscopica in pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno 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 reports, abstracts 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 erano di sesso maschile, 44% vs 53% con rischio prognostico elevato secondo la scala EORTC, 84% affetti da mesotelioma di tipo epitelioide. L'80% dei pazienti 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. Settantotto su 87 pazienti randomizzati a VAT-PP hanno ricevuto la procedura, contro 73 su 88 di quelli randomizzati a pleurodesi con talco. Non si è osservata nessuna differenza nella sopravvivenza ad 1 anno [52% (95% CI 41-62) per la VAT-PP vs 57% (95% CI 46-66) per la pleurodesi con talco (HR 1.04, 95% CI 0.76-1.42; p=0.81)].

Di contro, si è osservata una minore incidenza di complicanze (con una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di perdite aeree a due giorni: 24% vs 5%, p=0.001) e più breve degenza ospedaliera (7 vs 3 giorni, p<0.0001) in favore della pleurodesi. Va rilevato che l'elevata percentuale di pazienti in stadio III e IV secondo la classificazione IMIG potrebbe in parte spiegare la scarsa efficacia del braccio sperimentale che prevedeva una resezione limitata. Inoltre, nel gruppo VAT-PP la qualità della vita valutata tramite questionario

EQ-5D a 6 e 12 mesi di distanza dalla procedura è stata migliore rispetto al braccio di controllo con pleurodesi. Al contrario i risultati ottenuti con i due questionari specifici per la patologia tumorale non hanno mostrato miglioramenti consistenti nel gruppo VAT-PP. La procedura chirurgica è stata più costosa della pleurodesi.

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 quale, 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, fanno prevalere il danno di una chirurgia parziale toracoscopia rispetto al beneficio.

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, Morrith 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):332-39.
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 of Systematic Reviews* 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.

8. 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 randomizzato, 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 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 (6).

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 (7).

Inoltre, nonostante la chirurgia sia solitamente controindicata nei sottotipi di mesotelioma non-epiteliale, uno studio recente (8) 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, $p<0.01$ negli affetti da mesotelioma bifasico).

L'iter chirurgico impone una 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 maligno candidabili a chirurgia, un intervento di pleuro-pneumectomia (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 bibliografia che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 1639 studi. Sono stati esclusi: revisioni narrative della letteratura, case reports, abstracts 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 pleuropneumectomia extrapleurica (EPP) e della pleurectomia decorticazione (P/D), anche estesa (eP/D).

In conclusione, 4 revisioni sistematiche della letteratura sono state incluse.

Una meta-analisi ha incluso 27 studi pubblicati tra il 1990 ed il 2014, quasi tutti basati su serie retrospettive (9). 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 meta-analisi 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 (10). La mortalità perioperatoria risultava significativamente inferiore dopo intervento di eP/D rispetto ad EPP (2.9% vs 6.8%; RR, 0.53; intervallo di confidenza al 95% 0.31-0.91; $p = 0.02$; $I^2 = 0\%$). Anche la morbilità post-operatoria favoriva l'eP/D, seppure vi

fosse maggiore eterogeneità tra gli studi (27.9% vs 62.0%; RR, 0.44; intervallo di confidenza al 95% 0.30-0.63; $p < 0.0001$; $I^2 = 44\%$). Non vi erano invece dati sufficienti per un confronto relativo alla sopravvivenza tra i due 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 studi da osservazionali prospettici, 2 da serie retrospettive) (11). 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 perioperatori. Inoltre, gli studi risultavano molto eterogenei nella misurazione della qualità di vita. Con tali limiti, la revisione indica un 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 meta-analisi, 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 (12). 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; 95% CI 0.33-0.85, $p < 0.01$; $I^2 = 0\%$). Anche la morbilità post-operatoria risultava significativamente superiore per l'EPP rispetto all'eP/D, seppure vi fosse eterogeneità tra gli studi (OR 0.37; 95% CI 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 P/D con EPP si confermava significativa riduzione della mortalità post-operatoria a 30 giorni (OR 0.26; 95% CI 0.13-0.52; $p < 0.01$; $I^2 = 0\%$) e della morbilità associate a P/D (OR 0.42; 95% CI 0.25-0.7q; $p < 0.01$; $I^2 = 0\%$). 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, comorbilità, 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 perioperatori 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 (9-12).	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. E' ormai assodato che l'approccio trimodale, composto da chemioterapia, chirurgia e radioterapia consenta di ottenere i migliori outcomes 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 alla 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 maligno sia indirizzato in 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 (13).

Good practice statement:

- *In pazienti con MPM operabile ed accuratamente selezionati, l'intervento chirurgico (EPP o P/D) può essere preso in considerazione nell'ambito di un trattamento multimodale. Tali pazienti andrebbero sempre valutati nell'ambito di un gruppo multidisciplinare con esperienza nella gestione del MPM e operati in Centri con specifica esperienza clinica .*

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 (14-15) 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 sottoposto 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 (16-18) 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 una 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, Berling CG, et al. National cancer data base report of pneumonectomy versus lung-sparing surgery for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2017; 12(11):1704-14.
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. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol.* 2012; 7: 1631-9
7. Rice D, Chansky K, Nowak A, et al. The IASCL Mesothelioma Staging Project: proposals for revisions of the N descriptors in the forthcoming eight editions of the TNM classification for mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016; 11:2100-11.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Ichiki Y, Goto H, Fukuyama T, Nakanishi K. Should lung-sparing surgery be standard procedure for malignant pleural mesothelioma? *J Clin Med.* 2020;9(7):2153
13. 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.
14. 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.
15. Zielinski M, Hauer J, Hauer L, et al. Staging algorithm for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10:185-9.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

9. Trattamenti integrati nel mesotelioma

GRADE Quesito 9: 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: 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:

Non esistono studi di confronto tra i due approcci in esame. In particolare, sono presenti in letteratura 20 studi osservazionali di chemioterapia pre-operatoria mentre, per quanto riguarda i trattamenti chemioterapici adiuvanti (ivi compresi quelli intrapleurici), essi sono 18 (1). Tali studi hanno arruolato pazienti assai diversi per stadiazione di malattia, istologia, schema di chemioterapia utilizzato e tipo di chirurgia. Tra gli end-points di beneficio critici votati dal panel (OS, PFS, complice) 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 chirurgica e chemioipertermia intraoperatoria) e 54.6 mesi. L'estensione del range di sopravvivenza derivato da questi lavori rafforza il livello estremamente basso di confidenza di tali stime, dato suffragato dall'importante indirectness (a causa delle motivazioni già elencate) ed il forte rischio di bias presente in questi studi. Un altro dato che rafforza tale limite è quello relativo alla sopravvivenza nei pazienti sottoposti a sola chemioterapia sistemica, valore che è superiore ai 16 mesi (braccio di controllo del trial clinico MAPS) (2). Per questo motivo, il panel non ha potuto valutare con certezza l'effetto anticipato dell'intervento rispetto al controllo. Recentemente è stata pubblicata una analisi retrospettiva inerente 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 - NCDDB) (3). Lo studio ha incluso 257 pazienti afferenti alla Duke University e 1949 inseriti nel NDCB. Tale analisi ha considerato pazienti 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 NCDDB), 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 una 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 NCDDB. Tra gli end-points di danno critici votati dal panel, il dato circa le morti tossiche era disponibile in 11/20 trial di chemioterapia neoadiuvante (nessun caso riportato) rispetto a 4 studi di chemioterapia adiuvante (range 0-8.2%). Gli altri end-points critici (tossicità di grado ≥ 3 ematologiche e non ematologiche) sono stati riportati, rispettivamente, in 9 ed 8 studi di chemioterapia neoadiuvante, mentre 1 trial riportata eventi avversi di grado ≥ 3 , senza distinzione. Analizzando gli studi clinici di chemioterapia adiuvante, 1 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 successiva al trattamento adiuvante, in quel caso chemioterapia ipertermica intraoperatoria). Con questi limiti, la chemioterapia neoadiuvante è risultata associata a tossicità ematologica di grado ≥ 3 in una percentuale compresa tra 1.6% e 53% di casi e ad una tossicità non ematologica di grado ≥ 3 compresa tra 5% e 38.1%. Un solo studio ha descritto la tossicità ≥ 3 non

GRADE Quesito 9: 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?

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

Dalla valutazione delle evidenze oggi disponibili in letteratura, il bilancio beneficio/danno non sembra favorire un trattamento rispetto all'altro. Tuttavia, il panel considera preferibile, nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia epitelioide giudicati operabili, un trattamento chemioterapico neoadiuvante con derivato del platino e pemetrexed a fronte di una migliore tollerabilità del trattamento in tale setting (esperienza clinica personale) e della possibilità di meglio selezionare i pazienti candidabili a chirurgia, stante la non trascurabile morbilità della chirurgia stessa. Anche alla luce dei dati dello studio di Voigt e colleghi, il panel raccomanda che gli interventi chirurgici siano eseguiti presso centri con specifico expertise.

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

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

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Bibliografia

1. Marulli G, Faccioli E, Bellini A, et al. Induction chemotherapy vs post-operative adjuvant therapy for malignant pleural mesothelioma. *Exp Revi 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):1118-1127
4. Lim E. Surgical selection in pleurectomy decortication for meosthelioma – an overview from screening and selection from MARS 2 pilot. Presented at 2017 WCLC; Yokohama, Japan.

10. 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 maligno richiede procedure invasive (biopsia TC-guidata, toracosopia, toracosopia video-assistita, toracotomia). Queste procedure possono provocare l'impianto di alcune cellule tumorali nel tramite di intervento che possono comportare lo sviluppo di lesioni all'interno della parete toracica. Allo scopo di prevenire tali insembramenti si è diffusa in Europa la pratica della irradiazione dei tramiti a scopo profilattico (1).

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

Una meta-analisi 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 meta-analisi ha incluso 737 pazienti dimostrando che l'irradiazione profilattica dei tratti non riduce in modo significativo il rischio di recidiva sul sito di procedura (rischio relativo 0.69, intervallo di confidenza al 95%, 0.33-1.43, p=.032). L'eterogeneità tra gli studi risultava moderata ($I^2=41.0$), 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 insembramento dei tramiti. In quest'ultimo gruppo di pazienti può essere proposto un trattamento radioterapico.

Limiti: La meta-analisi di Bergamin riporta una moderata eterogeneità tra gli studi disponibili e non ha potuto confrontare outcomes 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 a favore del danno.

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

Il razionale d'impiego della radioterapia postoperatoria trova riscontro nell'elevata probabilità di malattia residua nei reperti istologici dopo chirurgia, che si estende talora fino ai margini chirurgici (4). L'impiego della radioterapia adiuvante dopo pneumonectomia extrapleurica è ambito di ricerca scientifica e ad oggi non può essere considerato un approccio terapeutico routinario. In letteratura esistono numero serie (retrospettive e prospettiche) con casistiche molto eterogenee (5-11).

Per identificare gli studi rispondenti al quesito, è stata eseguita una ricerca bibliografia che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 111 studi. Sono stati esclusi: revisioni narrative della letteratura, studi retrospettivi e studi o abstracts non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, un solo studio di fase II multicentrico, randomizzato SAKK 17-04 (12) ha valutato l'approccio di chemioterapia neo-adiuvante più chirurgia con o senza radioterapia. Lo studio è stato condotto in 14 centri e ha arruolato 151 pazienti di cui 113 sono stati poi sottoposti a EPP. Di questi, 74 pazienti sono risultati eleggibili per la randomizzazione che poi è stata effettuata in soli 54 pazienti (27 in ogni gruppo); solo 23 pazienti hanno infine ricevuto il trattamento radiante. La sopravvivenza libera da ripresa locale dopo chirurgia è stata migliore nel gruppo sottoposto a radioterapia (9.4 mesi verso 7.6 mesi) pur non raggiungendo la significatività statistica. Sfortunatamente questo studio rappresenta un altro esempio di studio randomizzato che deve essere considerato inconclusivo.

Limiti: L'unico studio prospettico randomizzato di radioterapia successiva all'intervento chirurgico di EPP (SAKK 17-04) non può essere considerato conclusivo per l'elevato numero di pazienti persi prima della randomizzazione nonché dell'attrition bias nel gruppo sperimentale (4 su 27 pazienti non sottoposti a radioterapia adiuvante). Il disegno statistico richiedeva almeno 37 pazienti nel gruppo sperimentale per poter dimostrare un incremento della median 1-year locoregional relapse-free survival a 28 mesi rispetto ai 16 mesi del controllo storico con una potenza pari a 80%. Lo studio italiano (7) potrebbe essere caratterizzato da selection bias. Inoltre, le tecniche e schedulae radioterapiche così come la somministrazione o meno di trattamento chemioterapico (neoadiuvante, adiuvante, entrambi, nessuno) variano molto all'interno della casistica. Infine, come già sottolineato, l'attuale tendenza ad una chirurgia più conservativa (P/D o e P/D), rende questi dati meno trasferibili alla pratica clinica.

Bilancio beneficio/danno: Il bilancio beneficio/danno non è stimabile in modo preciso sulla base dei dati di letteratura disponibili. Tuttavia, in considerazione della gravità della prognosi della patologia in esame, in pazienti accuratamente selezionati (condizioni generali, comorbidità ed istologia) e sottoposti a EPP, un trattamento radioterapico adiuvante mediante tecniche IMRT-IGRT può essere preso in considerazione a fronte del possibile beneficio in termini di riduzione delle recidive locoregionali e della buona tollerabilità riportata.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Per i pazienti con mesotelioma pleurico reseccabile sottoposti a pleuro-pneumectomia extrapleurica e precedentemente discussi nell'ottica di un trattamento trimodale, la radioterapia adiuvante abitualmente può essere presa in considerazione in pazienti selezionati (buon PS, istologia epitelioide) al fine di migliorare il controllo locale (11).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

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

La presenza del polmone in sede dopo P/D, comporta che la RT postoperatoria sia gravata dall'insorgenza di tossicità polmonari severe. Anche con l'impiego dell'IMRT, la proporzione di tossicità G2-G3 resta elevata,

intorno al 20% (13-16). E' importante sottolineare che tra gli effetti collaterali non vi sono solo eventi polmonari (polmonite atinica severa), ma anche pericardite, esofagite severa, dolore toracico, eventi trombo embolici.

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 bibliografia che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 111 studi. Sono stati esclusi: revisioni narrative della letteratura, studi retrospettivi e studi o abstracts 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. End point dello studio erano il tasso di controllo locoregionale (LCR), l'intervallo libero da progressione e la sopravvivenza globale. Tutti gli end-point 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 outcomes 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 HZV. E' stato riportato che i pazienti trattati con radioterapia emitoracica radicale hanno avuto un controllo locale a due anni del 65%, e il pattern principale di ricaduta è risultato essere a distanza.

Successivamente, lo stesso gruppo di ricercatori, ha pubblicato i risultati di uno studio randomizzato monocentrico, in cui si è dimostrato che la radioterapia emitoracica radicale aumenta la sopravvivenza in modo significativo nei pazienti trattati con chirurgia lung-sparing non radicale. Sono stati randomizzati 108 pazienti affetti da mesotelioma pleurico non metastatico a ricevere radioterapia emitoracica radicale o radioterapia

palliativa, dopo intervento di (e)P/D (n:46) o sola biopsia (n:72) e chemioterapia. Con un follow-up mediano di 14 mesi, la sopravvivenza globale a due anni è risultata essere del 58% nel gruppo di pazienti trattati con radioterapia emitoracica radicale vs. 28% nei pazienti trattati con radioterapia palliativa (HR, 0.54; 95% CI, 0.31-0.95; p=0.031). Nel gruppo di pazienti sottoposti a radioterapia emitoracica, 11 hanno manifestato tossicità acuta di Grado ≥ 3 , 17 pazienti hanno manifestato tossicità tardiva di Grado ≥ 3 , 9 pazienti hanno sviluppato polmonite di grado ≥ 2 , incluso un evento fatale (18).

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 (19). 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 (16/27) le recidive sono avvenute all'interno del campo di irradiazione.

Un ulteriore studio monocentrico retrospettivo (20) 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, 95% CI, 1.22-7.26, p=0.017 e HR 1.95, 95% CI 1.27-2.99, 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 prospettico di fase 3 di confronto tra radioterapia emitoracica a scopo radicale e radioterapia palliativa ha randomizzato pazienti con residuo macroscopico dopo chirurgia (eP/D e P/D) o sottoposti a sola biopsia pleurica (18). Tale studio, non essendo in cieco, potrebbe soffrire di performance e detection bias. Inoltre, essendo il braccio di controllo diverso dall'osservazione clinica e trattandosi di uno studio monocentrico che utilizza tecniche avanzate di radioterapia ed expertise specifico, vi è un rischio di non trasferibilità dei risultati. Lo studio IMPRINT soffre di un importante attrition bias (19). 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 e colleghi monocentrico e retrospettivo, soffre di selection bias, dell'assenza di un gruppo di controllo e della scarsa numerosità del campione (20).

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. Tale trattamento potrebbe anche essere proposto dopo intervento non radicale e chemioterapia in pazienti con residuo macroscopico, seppure 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 e chemioterapia platinum-based può essere presa in considerazione in pazienti selezionati ed in centri ad elevato expertise (17-20).	Condizionata a favore
COI: M Trovò (autore o co-autore negli studi 17 e 18)		

Quesito 13: *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 due 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 come il 47% dei pazienti trattati ha riportato un beneficio significativo valutato a 5 settimane dal termine della radioterapia, con scomparsa completa della sintomatologia in 1 paziente su 8 (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 pleurítico 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 quello 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 2 di McLeod e colleghi (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 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 dagli estensori		

Bibliografia

1. Bayman N, Ardron D, Ashcroft L, et al. Protocol for PIT: a phase III trial of prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma following invasive chest wall intervention. *BMJ Open* 2016;6:e010589.
2. 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.
3. 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):1094-1104.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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 Nov;101(2):311-5
8. 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.
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.
10. 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.
 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. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Minatel E, Trovò M, Bearz A, et al. Radical radiation therapy after lung-sparing surgery for malignant pleural mesothelioma: survival, pattern of failure, and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(3):606-13.
 18. 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. *IJROBP* 2020
 19. 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.
 20. 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.
 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.

11. Trattamenti sistemici nel mesotelioma

Quesito 14: *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 abstracts 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 end-point primario la sopravvivenza globale confrontando ASC versus 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 più 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; 95% CI 0.72-1.10, p=0.29). Analizzando il solo sottogruppo dei 129 pazienti che avevano ricevuto vinorelbina e confrontandolo con il gruppo ASC, si è osservata una sopravvivenza superiore (9.5 vs 7.6 mesi, HR 0.80; 95% CI 0.63-1.02, p=0.08), seppure non in misura statisticamente significativa, per i pazienti trattati con vinorelbina. Va tuttavia rilevato che nessuno dei regimi chemioterapici utilizzati può essere considerato

standard e che la bassa potenza statistica dello studio (dovuta anche alla modificazione del disegno) potrebbe aver contribuito alla mancata dimostrazione dell'efficacia della chemioterapia, e si può concludere che l'utilizzo di un farmaco potenzialmente attivo, come la vinorelbina, possa migliorare la sopravvivenza.

Un altro studio di fase II che ha arruolato 29 pazienti non pretrattati, ha evidenziato una probabilità di risposta del 24% alla vinorelbina e una sopravvivenza mediana di 10.6 mesi con miglioramento della qualità della vita e dei sintomi respiratori nel 41% dei pazienti (3).

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

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'end-point 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 15: *In pazienti affetti da mesotelioma pleurico, asintomatici e candidabili a trattamento chemioterapico esclusivo, il trattamento al momento della diagnosi è da preferirsi rispetto al trattamento a comparsa dei sintomi?*

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

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 bibliografia che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 799 studi. Sono stati esclusi: revisioni narrative della letteratura e studi o abstracts 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 nel braccio 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 II 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 e colleghi 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 I linea attualmente disponibili e dei farmaci di supporto (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 16: *Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e candidabili a chemioterapia di I linea uno schema contenente cisplatino e pemetrexed/raltitrexed è raccomandabile rispetto alla monochemioterapia 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 I 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 abstracts non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, solo 2 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

I due studi randomizzati hanno fornito l'evidenza che regimi di combinazione con cisplatino e antifolati di terza generazione (pemetrexed o raltitrexed) sono superiori al cisplatino in monoterapia in termini di sopravvivenza, contribuendo inoltre al miglioramento dei sintomi senza effetti peggiorativi sulla qualità della vita (6-7). La combinazione di cisplatino e pemetrexed rispetto al cisplatino da solo, valutata nello studio di fase III EMPHACIS su 456 pazienti, ha dimostrato un prolungamento della sopravvivenza (12.1 vs 9.3 mesi, $p=0.02$), un incremento del tasso di risposta (41.3% vs 16.7%, $p<0.0001$) e un aumento dell'intervallo libero da progressione (5.7 vs 3.9 mesi, $p=0.001$). 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 più cisplatino rispetto al cisplatino da solo, ha incluso 250 pazienti, di cui 213 con malattia misurabile, evidenziando un incremento della probabilità di

risposta (24% vs 14%, $p=0.06$) e un prolungamento della sopravvivenza mediana ai limiti della significatività statistica (11.4 vs 8.8 mesi, HR 0.76, 95% CI,0.58-1.00, $p=0.048$). 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).

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

Limiti: Tra i limiti dello studio EMPHACIS vi è 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 (seppure il sample size sia stato modificato), l'esclusione di pazienti terapia con anti-infiammatori non steroidei, l'imaging esclusivamente toracico alle ristadiazioni. Tra i limiti dello studio di van Meerbeek e colleghi, 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 di 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 I linea nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e candidabili ad un trattamento sistemico (6-7).	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 17: *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 abstracts 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 contro la migliore terapia di supporto (best supportive care- BSC) in pazienti che in prima linea avevano ricevuto una chemioterapia non contenente pemetrexed (20). Lo studio ha incluso 243 pazienti, utilizzando un algoritmo di randomizzazione al fine di bilanciare in base ad istotipo (epitelioide vs altri), precedente terapia con raltitrexed, Karnofsky performance status (KPS), sesso, conta dei globuli bianchi, centro clinico. L'obiettivo principale dello studio era la sopravvivenza complessiva (OS). Per evidenziare un incremento di 2 mesi della sopravvivenza globale nel braccio sperimentale con una potenza statistica dell'80% era richiesto un campione di 240 pazienti. Gli obiettivi secondari comprendevano il tempo mediano alla progressione di malattia, la qualità di vita (valutata mediante il Lung Cancer Symptom Scale) e la tossicità. Lo studio non ha dimostrato differenze in OS tra braccio sperimentale e BSC (8.4 vs 9.7 mesi, HR

0.95; 95% CI, 0.71-1.27). Si è evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in PFS (3.6 vs 1.5 mesi, $p=0.0148$), TTF (time to treatment failure - 3.6 vs 1.5 mesi, $p<0.0001$) e TTP (time to progression - 3.7 vs 1.5 mesi, $p=0.0002$) e nel tasso di risposte obiettive (18.7% vs 1.7%, $p<0.0001$). Nel braccio sperimentale si è osservata una maggiore tossicità, con tossicità di grado 3 o 4 prevalentemente ematologiche. Non sono stati riportati decessi legati al trattamento, mentre 3 pazienti hanno interrotto la terapia nel braccio sperimentale di cui 2 per eventi avversi.

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 III generazione). Inoltre, un numero superiore di pazienti ha ricevuto alla progressione un trattamento chemioterapico nel braccio di BSC rispetto a quello sperimentale (51.7% vs 28.5%, $p=0.0002$) e, di questi, il 18.3% vs il 3.3% ha ricevuto pemetrexed come successivo trattamento. Tale dato potrebbe aver contribuito all'assenza di vantaggio in termini di sopravvivenza.

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

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In pazienti non sottoposti ad un trattamento chemioterapico di I linea contenente pemetrexed, il trattamento con il solo pemetrexed può essere preso in considerazione come prima opzione (19).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 18: *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, studi o abstracts 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 (21). Cinquantanove pazienti sono stati arruolati, per il 90% circa affetti da mesotelioma pleurico ad istologia epitelioide e nel 71.2% dei casi con un buon score prognostico secondo la scala EORTC. Il controllo complessivo della malattia (disease control rate –DCR) della prima linea di trattamento era dell'83.1% e circa il 56% dei pazienti aveva una PFS dalla prima linea > 6 mesi. Il trattamento con vinorelbina rappresentava la seconda linea in 34 pazienti, mentre per i restanti 25 si trattava di una terza (o successiva) linea di trattamento. Il DCR ottenuto con la vinorelbina è stato pari a 49.1% (PR 15.2%, SD 33.9%); la mPFS è stata di 2.3 mesi con una mOS di 6.2 mesi. PFS ed una OS superiori sono stati osservati in pazienti con un ECOG PS di 0 ed una PFS dalla prima linea superiore a 6 mesi. La tossicità del farmaco era maneggevole con pochi eventi di grado 3-4, per lo più ematologici e nessun caso di neutropenia febbrile.

Un secondo studio di fase II ha arruolato 63 pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia di I linea e trattati con vinorelbina secondo una somministrazione settimanale (22). La maggior parte dei pazienti era affetto da mesotelioma epitelioide (61.9%) in stadio III o IV (64%) e con buon PS (ECOG 0-1: 78%); inoltre il tempo mediano dalla fine del trattamento di I linea e l'inizio della seconda linea era di 6 mesi, indicando pertanto una popolazione con malattia relativamente indolente. Lo studio ha evidenziato un tasso di risposte pari al 16%, mentre il 68% dei pazienti presentava stabilità di malattia; la mOS è stata di 9.6 mesi (95% CI 7.3-11.8 mesi). Le principali tossicità sono state la neutropenia (55% G3-4), l'anemia (17% G3-4), la stipsi (11% G3-4), la neuropatia (8% G3-4) e le flebiti (5% G3-4). Sfortunatamente in questo studio non è noto quali e quanti pazienti avessero già ricevuto un trattamento chemioterapico di I linea contenente antifolati.

All'ASCO Meeting 2021 sono stati presentati i risultati dello studio VIM, trial randomizzato di fase 2 che ha confrontato vinorelbina versus terapia di supporto attiva (ASC) in pazienti affetti da mesotelioma pleurico pretrattati con chemioterapia platinum-based (23). I pazienti venivano randomizzati 2: 1 a vinorelbina orale (60 mg/m² settimanale con incremento a 80mg/m² dal 2° ciclo) o ASC. End point 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, 95% CI 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 due studi suggeriscono una possibile modesta attività della vinorelbina come agente singolo in pazienti trattati alla recidiva della malattia.

La gemcitabina in monoterapia è un altro farmaco comunemente utilizzato come terapia di II linea in pazienti pretrattati con schemi basati su pemetrexed e derivati del platino. La attività di questo farmaco è stata evidenziata per la prima volta in uno studio di fase II su 27 pazienti pretrattati in cui la probabilità di risposta è stata del 7% e la sopravvivenza mediana di 8 mesi (24). La analisi post hoc dello studio che ha portato alla approvazione di pemetrexed e cisplatino ha mostrato una maggiore sopravvivenza per i pazienti che hanno ricevuto chemioterapia di II linea e il trattamento più utilizzato è stato la gemcitabina (25).

Uno studio di fase 2 randomizzato ha confrontato gemcitabina in associazione a ramucirumab (anticorpo monoclonale anti VEGFR2) versus gemcitabina in associazione a placebo in pazienti affetti da mesotelioma pleurico pre-trattati con chemioterapia a base di platino (26). Lo studio aveva come end-point principale la sopravvivenza globale. Lo studio ha arruolato 165 pazienti, 161 dei quali sono stati randomizzati. L'età mediana era pari a 69 anni, $\frac{3}{4}$ 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, 70% CI 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. Attualmente ramucirumab non è approvato né rimborsato da EMA ed AIFA, in associazione a gemcitabina, per il trattamento dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico.

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% (2729).

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

La attività di gemcitabina in serie retrospettive è paragonabile a quella della vinorelbina (31).

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 I linea contenente pemetrexed, il trattamento di II linea con vinorelbina o gemcitabina può essere preso in considerazione come prima opzione (21-22).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 19: *In pazienti affetti da mesotelioma pleurico già trattati con schemi contenenti pemetrexed, un rechallenge con pemetrexed può essere preso in considerazione?*

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

Per identificare gli studi che hanno valutato l'efficacia di un trattamento di rechallenge con pemetrexed in pazienti affetti da mesotelioma pleurico trattati con schemi contenenti pemetrexed in prima linea, è stata eseguita una ricerca bibliografia che ha identificato complessivamente, dopo rimozione dei duplicati, 832 studi. Sono stati esclusi: revisioni narrative della letteratura, studi o abstracts non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, solo 4 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 (32). Nove dei pazienti in studio non erano mai stati sottoposti a chirurgia di alcun tipo e 20 pazienti avevano un mesotelioma in stadio III o IV secondo la classificazione IMIG. Il re-challenge con pemetrexed (in 9 pazienti in monoterapia) ha indotto stabilità di malattia in 15 pazienti e risposte parziali in altri 5 pazienti con mTTP di 5.1 mesi ed una mOS di 13.6 mesi.

Uno studio osservazionale ha invece valutato la strategia del re-challenge in pazienti affetti da mesotelioma pleurico che avevano ottenuto un controllo di malattia di almeno 3 mesi con il precedente trattamento di I linea con platino e pemetrexed (33). Lo studio ha valutato 31 pazienti, 18 dei quali trattati in seconda linea, per la maggior parte affetti da mesotelioma epitelioide e trattati in prima linea con l'associazione carboplatino-pemetrexed (n:27). Diciotto pazienti hanno ricevuto il re-challenge in seconda linea, e in 15 pazienti su 31 totali tale trattamento consisteva nella monoterapia. Il tasso di risposte obiettive e il tasso di controllo della malattia sono stati pari a 19% e 48%, rispettivamente. Le tossicità di grado 3-4 sono state prevalentemente ematologiche. La mPFS è stata pari a 3.8 mesi e la mOS 10.5 mesi. In pazienti con una rilevante durata di risposta alla terapia di prima linea (>12 mesi) si è osservata una sopravvivenza statisticamente superiore (1 year PFS 16.7% vs 0%, p=0.004, 1 year OS 71% vs 18.8%, p=0.077).

Uno studio retrospettivo multicentrico ha analizzato gli outcomes di 30 pazienti affetti da mesotelioma avanzato, già trattati con platino e pemetrexed e che avessero avuto un controllo di malattia di almeno 6 mesi (34). L'end-point primario era descrivere il tempo alla progressione e la sopravvivenza globale dopo re-challenge con pemetrexed. L'età mediana dei pazienti era 64 anni, l'istologia prevalente era epitelioide (93%), metà dei pazienti aveva ottenuto una stabilità di malattia come miglior risposta alla terapia di I linea ed il tempo mediano alla progressione era pari a 13 mesi (range 6-57.5 mesi). I pazienti avevano ricevuto, al momento del rechallenge, carboplatino e pemetrexed (53%), pemetrexed (30%) o cisplatino e pemetrexed (17%). La durata mediana del rechallenge era pari a 4.7 mesi e metà dei pazienti otteneva una stabilità di malattia come miglior risposta, mentre il 17% una risposta parziale. La sopravvivenza globale risultava pari a 13.6 mesi.

Un quarto studio a carattere retrospettivo ha valutato l'impatto dei trattamenti di seconda linea in 181 pazienti

seguiti in 8 diversi centri italiani (35). Centoventi pazienti erano già pre-trattati con pemetrexed e, di questi, 42 avevano ricevuto un re-challenge. In questi pazienti si è osservato un controllo di malattia superiore (70.7% vs 52%; $p=0.050$) così come una migliore sopravvivenza rispetto a coloro che avevano ricevuto altri farmaci (PFS: 6.2 vs 2.8 mesi, $p=0.006$; OS: 10.6 vs 7 mesi, $p=0.028$). All'analisi multivariata l'associazione di un derivato del platino con pemetrexed si è associata con un incremento di sopravvivenza rispetto al re-challenge con il solo pemetrexed. In ragione della natura retrospettiva dello studio non è possibile trarre conclusioni definitive in quanto i pazienti trattati con la combinazione in seconda linea erano più giovani, in migliori condizioni generali e avevano avuto una migliore risposta al trattamento di prima linea rispetto ai pazienti sottoposti a monoterapia. Poiché il re-challenge con pemetrexed è stato valutato in studi clinici principalmente retrospettivi che hanno coinvolto un numero limitato di pazienti, tale opzione terapeutica in seconda linea è da considerarsi unicamente per quei pazienti che hanno ottenuto un controllo di malattia di almeno 6 mesi dopo il trattamento di prima linea. Va rilevato come non vi sia alcuna evidenza proveniente da studi clinici controllati di tipo prospettico a supporto di questa strategia.

Limiti: l'assenza di studi prospettici randomizzati di confronto con altri agenti chemioterapici (es vinorelbina o gemcitabina) o con placebo è il limite maggiore circa le evidenze in questo setting. Un altro limite è l'utilizzo di un derivato del platino (specialmente carboplatino) o meno 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 mono-terapia.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti sottoposti a chemioterapia di I linea con pemetrexed, un re-challenge con lo stesso farmaco, associato o meno ad un derivato del platino, può essere preso in considerazione come prima opzione specie in pazienti con intervallo libero da progressione di almeno 6 mesi e buon PS (32-35).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

12. Trattamenti sistemici: prospettive future

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

Numerosi studi hanno valutato e stanno valutando i possibili benefici di terapie a bersaglio molecolare in questo setting, ma ad oggi non vi è alcuna evidenza che questo approccio possa essere vantaggioso (36). In uno studio di fase III randomizzato che ha incluso 661 pazienti pretrattati con terapia standard, il vorinostat, un inibitore dell'istone deacetilasi, non ha dimostrato rispetto al placebo alcun impatto sulla sopravvivenza complessiva, né sulla risposta obiettiva, né sulla capacità vitale forzata, né sulla dispnea (37). In seguito a due piccoli studi di fase II monocentrici che ne hanno fornito una iniziale evidenza di attività (38-39), tremelimumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il check-point immunitario CTLA4, è stato confrontato con placebo in uno studio di fase II randomizzato 2:1 che ha incluso 571 pazienti (382 nel braccio sperimentale e 189 nel braccio di controllo). Lo studio non ha evidenziato alcun vantaggio né sull'intervallo libero da progressione, né sulla sopravvivenza (40).

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 1b e 2 non randomizzati) con pembrolizumab, nivolumab ed avelumab hanno dimostrato probabilità di controllo globale di malattia (inteso come somma di stazionarietà e risposte) piuttosto promettenti (41-45). Per quanto riguarda le combinazioni, lo studio di fase 2 NIBIT-Meso 1 ha valutato l'associazione di tremelimumab (anticorpo monoclonale anti CTLA-4) e durvalumab (anticorpo monoclonale anti PD-L1) nel trattamento di pazienti affetti da mesotelioma maligno non resecabile (sia pleurico che peritoneale) già sottoposti a chemioterapia a base di derivati del platino o che avessero rifiutato tale trattamento (46). L'end-point principale era la proporzione di pazienti con risposta obiettiva parziale secondo i criteri immuno-RECIST modificati. Lo studio ha arruolato 40 pazienti, 38 dei quali con mesotelioma pleurico e, nel 80% dei casi con istologia epitelioide. Il 30% dei pazienti non aveva

ricevuto alcun trattamento precedente ed il 75% risultava avere un buon EORTC prognostic score (appendice 1). La probabilità di risposta obiettiva (utilizzando i criteri immuno-RECIST modificati) è stato 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 2 MAPS-2 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) (47). Lo studio, non comparativo, prevedeva come end-point 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 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 4.0 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 3 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 maligno pre-trattati con una linea di chemioterapia (46). L'end-point principale dello studio era l'intervallo libero da progressione (PFS) valutata centralmente, mentre obiettivi secondari erano sopravvivenza globale, PFS valutata dagli sperimentatori, tasso di risposta, e incidenza di eventi avversi. Era permessa 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, 95% CI 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 ed 11.7 mesi nel braccio sperimentale ed in quello di controllo, rispettivamente (HR 1.04, 95% CI 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 3 che ha confrontato nivolumab (anticorpo monoclonale anti PD-1) versus placebo in pazienti affetti da mesotelioma pleurico pre-trattati con almeno una linea di chemioterapia (48). End-point principali dello studio erano la sopravvivenza globale e la PFS valutata dallo sperimentatore. Lo studio ha arruolato 332 pazienti, quasi tutti affetti da mesotelioma ad istologia epitelioide (88%) e più della metà sottoposti a 2 precedenti linee terapeutiche. Nivolumab ha incrementato in modo statisticamente significativo la sopravvivenza globale (mOS 9.2 vs 6.6 mesi, HR 0.72, 95% CI 0.55-0.94; $p=0.018$) così come la PFS (mPFS 3.0 vs 1.8 mesi, HR 0.61, 95% CI 0.48-0.77, $p<0.001$). Seppure a 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 immuno checkpoint inhibitor è approvato e rimborsato da EMA ed AIFA per il trattamento dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico pre-trattati con chemioterapia. Per quanto concerne i pazienti naive da trattamento, lo studio di fase III randomizzato CheckMate 743 ha confrontato la chemioterapia standard con cisplatino + pemetrexed vs ipilimumab+nivolumab con OS come endpoint primario (50). Lo studio ha arruolato oltre 605 pazienti, con una età mediana pari a 69 anni, in prevalenza di sesso maschile (77%) ed affetti da mesotelioma ad istologia epitelioide (76%). Nivolumab è stato somministrato al dosaggio di 3 mg/kg ogni 2 settimane, mentre ipilimumab al dosaggio di 1 mg/kg ogni 6 settimane, entrambi per un massimo di 2 anni. Lo studio è risultato positivo, in quanto la combinazione di agenti immunoterapici ha dimostrato di incrementare in modo significativo l'OS (mOS 18.1 vs 14.1 mesi, HR 0.74, 96.6% CI 0.60-0.91, $p=0.0020$). All'analisi per sottogruppi, tale beneficio risultava evidente soprattutto per l'istologia non-epitelioide (mOS 18.1 vs 8.8 mesi, HR 0.46, 95% CI 0.38-0.68). Di contro, il beneficio del trattamento sperimentale sembrava meno netto nei pazienti affetti da mesotelioma epitelioide (mOS 18.7 vs 16.5 mesi, HR 0.86, 95% CI 0.69-1.08), sebbene tali dati vadano valutati con cautela, trattandosi di analisi per sottogruppi. Non vi erano invece differenze in termini di mPFS né di tasso di risposte obiettive tra i due trattamenti. Il tasso di eventi avversi era sovrapponibile nei due gruppi. Attualmente la combinazione di nivolumab ed ipilimumab non è approvata da EMA né da AIFA per il trattamento del mesotelioma pleurico. Uno studio di fase II/III randomizzato (NCT02784171) ha confrontato in pazienti affetti da MPM non pretrattato la chemioterapia standard con cisplatino + pemetrexed vs chemioterapia standard + pembrolizumab

vs pembrolizumab monoterapia. La analisi ad interim ha evidenziato inferiorità del braccio di monoterapia con pembrolizumab che è pertanto stato chiuso e lo studio sta proseguendo l'arruolamento nella fase III con endpoint primario PFS.

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. Van den Bogaert DP, Pouw EM, van Wijhe G, et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006;1(1):25-30.
9. NCT01085630. Pemetrexed disodium or observation in treating patients with malignant pleural mesothelioma without progressive disease after first-line chemotherapy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01085630> (first received 11 March 2010).
10. Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD, et al. Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):543-51.
11. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1443-8.
12. Castagneto B, Botta M, Aitini E et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 2008;19(2):370-3.
13. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the international expanded access program. *J Thorac Oncol*. 2008; 3(7):756-63.
14. Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, et al. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer* 2008;99(1):51-6.
15. Ceresoli GL, Grosso F, Zucali PA, et al. Prognostic factors in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: results of a multicenter survey. *Br J Cancer* 2014;111(2):220-6.
16. 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.
17. 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
18. Scagliotti G, Gaafar R, Nowak A, et al. Nintedanib in combination with pemetrexed and cisplatin for chemotherapy-naïve patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Resp Med*. 2019;7(7):569-80.

19. Grosso F, Aerts J, Madrzak J, et al. STELLAR- Final results of a phase 2 trial of TTFIELDS with chemotherapy for first line treatment of pleural mesothelioma. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/STELLAR-Final-results-of-a-phase-2-trial-of-TTFIELDS-with-chemotherapy-for-first-line-treatment-of-pleural-mesothelioma>
20. 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.
21. Zucali PA, Perrino M, Lorenzi E, et al. Vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;84(3):265-70
22. 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
23. Fennell DA, Casbard AC, Porter C, et al. A randomized phase II trial of oral vinorelbine as second-line therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. Presented at 2021 ASCO Annual Meeting
24. van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, et al. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer.* 1999;85(12):2577-82.
25. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, et al. Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2005;16(6):923-92.
26. 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 Online ahead of print
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Bearz A, Talamini R, Rossoni G, et al. Re-challenge with pemetrexed in advanced mesothelioma: a multi-institutional experience. *BMC Res Note* 2012;5:482
35. 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(3):360-7.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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

43. 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
44. 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
45. 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
46. 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.
47. 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.

48. 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):1734-1745
49. Fennell D, Ottensmeier C, Califano R, Hanna GG, Ewings S, Kayleigh H, Wilding S, Danson S, Nye M, Steele N. Nivolumab versus placebo in relapsed malignant mesothelioma: preliminary results from the CONFIRM phase 3 trial. In2020 World Conference on Lung Cancer Singapore 2021 Jan 28 (Vol. 30).
50. 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.

13. Interventi psicosociali, terapia di supporto e palliativa

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

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

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

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

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

Bibliografia

1. Arber A, Spencer L. 'It's all bad news': the first 3 months following a diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Psychooncology*. 2013;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;25:62-67.
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*. 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. *Frontiers in Psychology* 2018;9:205.
6. Granieri A. The Drive for Self-Assertion and the Reality Principle in a Patient with Mesothelioma: the History of Giulia. *American Journal of Psychoanalysis* 2017;77(3):285-94.
7. Guglielmucci F, Franzoi IG, Barbasio CP, et al. Helping traumatized people survive: a psychoanalytic intervention in a contaminated site. *frontiers in psychology*. 2014;5:1419.
8. Hughes N, Arber A. (2008). The lived experience of patients with pleural mesothelioma, in *Int J Palliat Nurs*, 14(2):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.

14. Follow-up

Quesito 20: *E' 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 maligno.

La sopravvivenza varia dai 7-9 mesi in assenza di trattamento attivo (1) ai 12 mesi nei pazienti sottoposti a chemioterapia (2) per arrivare anche ai 30 mesi in pazienti selezionati dopo trattamento multimodale secondo quanto riportato 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 (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. E' importante eseguire ulteriori accertamenti nel caso in cui l'esame clinico suggerisca una possibile recidiva/progressione di malattia, in modo da mettere in atto eventuali trattamenti palliativi sia di tipo interventistico (toracentesi, pleurodesi, paracentesi) che medico (chemioterapia di II linea). In tal senso è consigliato istruire i pazienti e/o i loro caregiver circa la necessità di rivolgersi al proprio medico al momento dell'insorgere di potenziali sintomi correlabili con la malattia di base.

In pazienti per i quali non vi è indicazione a un trattamento chemioterapico sistemico, è indicato effettuare un follow-up clinico basato sul controllo dei sintomi; non vi è indicazione all'esecuzione di esami radiologici

routinari. In questi pazienti sarebbe altresì indicata una valutazione multidisciplinare precoce con il medico palliativista e lo specialista in psico-oncologia.

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

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

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.

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

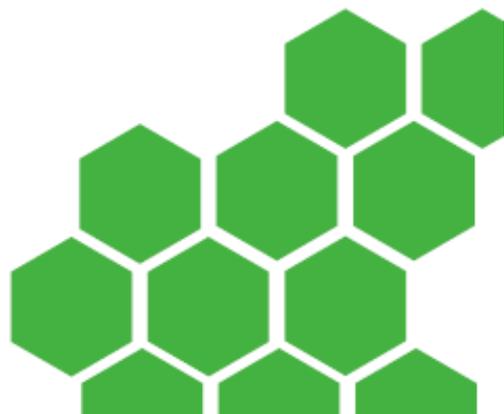
Lo score deriva dall'analisi retrospettiva delle curve di sopravvivenza dei 181 pazienti arruolati in 5 studi di fase 2 pubblicati negli anni '90. Alla regressione multipla di Cox, la prognosi peggiore si associava ad un peggior performance status (PS) (+ 0.60, se PS 1 o 2), alti livelli di globuli bianchi (WBC) (+ 0.55 se WBC >8.3 x 10⁹/L), sesso maschile (+0.6), diagnosi di mesotelioma pleurico probabile o possibile (+0.52) ed istotipo sarcomatoide (+0.67). Sommando i punteggi per ciascun parametro, i pazienti venivano divisi in due gruppi: buona prognosi (score ≤ 1.27; da 0 a 2 fattori prognostici negativi) e cattiva prognosi (score > 1.27, più di 2 fattori prognostici negativi).

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

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

Bibliografia

1. Curran D, Sahnoud 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: Evidence profile - 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							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	neoadjuvant chemotherapy	adjuvant chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
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 et 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							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	neoadjuvant chemotherapy	adjuvant chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
9	observational studies	serious ^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
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes		



<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #4F81BD; color: white;"> <th rowspan="2" style="width: 15%;">Outcomes</th> <th colspan="2" style="width: 35%;">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">№ of participants (studies)</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">Comments</th> </tr> <tr style="background-color: #D9D9D9;"> <th style="width: 15%;">Risk with adjuvant chemotherapy</th> <th style="width: 20%;">Risk with Q1 Neoadjuvant chemotherapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall survival - neoadjuvant chemotherapy</td> <td colspan="2">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</td> <td>-</td> <td>(19 observational studies)</td> <td>⊕○○○ ○ VERY LOW^{a,b}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Overall survival - adjuvant chemotherapy</td> <td colspan="2">The OS ranged from 11 months (in a subgroup of patients who underwent surgery associated to HIOC) to 54.6 months</td> <td>-</td> <td>(15 observational studies)</td> <td>⊕○○○ ○ VERY LOW^{a,c}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Progression free survival - not reported</td> <td colspan="2"></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Compliance - not reported</td> <td colspan="2"></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ 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			-	-	-		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ 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)					
	Study population						



Non-haematologic toxicities due to adjuvant chemotherapy - Lucchi et al. 2007 (grade 3/4 - number of events out of number of administered chemotherapy cycles)	236 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	259 (1 observational study)	⊕○○○ ○ VERY LOW ^{a,c}	
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}	
<p>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</p> <p>b. A predominance of epithelial histology and advanced stages (III-IV) was evident. Chemotherapt 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.</p> <p>c. A total of 751 patients underwent adjuvant CT with different schemes (the most common were cisplatin and pemetrexed), 388 patients underwent hypertermic intraoperative chemotherapy and 680 received also adjuvant radiotherapy. For surgical treatment, 831 patients underwent EPP, 585 P/D and 11 only explorative thoracotomy. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness</p>						



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_e of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
		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				
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				



	<p>Number of patients that never started adjuvant chemotherapy</p>	<p>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</p>	<p>-</p>	<p>(2 observational studies)</p>	<p>⊕○○○ ○ VERY LOW^{a,c}</p>		
<p>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</p> <p>b. A predominance of epithelial histology and advanced stages (III-IV) was evident. Chemotherapt 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.</p> <p>c. A total of 751 patients underwent adjuvant CT with different schemes (the most common were cisplatin and pemetrexed), 388 patients underwent hypertermic intraoperative chemotherapy and 680 received also adjuvant radiotherapy. For surgical treatment, 831 patients underwent EPP, 585 P/D and 11 only explorative thoracotomy. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness</p>							

Certainty of evidence
What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>See table above</p>	<p>Certainty of evidence was considered VERY LOW for the following limitations:</p> <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.



		<p>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</p>
--	--	--

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 	<p>no evidence found</p>	



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
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies 	no evidence found	



○ Don't know		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ 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



JUDGEMENT							
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 ○
---	--	--	---



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



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

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2020)

((("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 Luglio 2020)

#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 13 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 Luglio 2020)

((("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 Luglio 2020)

#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 complicanze rispetto ad una toracentesi con repere clinico/anatomico?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2020)

((((("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 Luglio 2020)

#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 nei quali sia indicata la pleurodesi, il talco è superiore ad altri agenti sclerosanti?**MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2020)**

((("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 Luglio 2020)**

#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 Luglio 2020)**

(("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 Luglio 2020)

#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 maligno candidabili a chirurgia, un intervento di pleuro-pneumectomia (EPP) è superiore ad un intervento di pleurectomia/decorticazione (P/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 Luglio 2020)

((("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 Luglio 2020)

#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 Luglio 2020)

((("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 Luglio 2020)

#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 #5

Records: 66

selezionati 0 record

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

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2021)

((("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 Luglio 2020)

#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 1 record

Q10: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e sottoposti a procedura diagnostica, l'irradiazione profilattica dei tramiti chirurgici è superiore alla sola osservazione nel ridurre le recidive locali?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2020)

((("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 Luglio 2020)

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

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

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2020)

(((((("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 Luglio 2020)

#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 4 records (Q11:1 record; Q12:4 record)

Q13: 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 Luglio 2020)

(((((("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 Luglio 2020)

#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

Q14: 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?

Q15: 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 Luglio 2020)

((((((("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 Luglio 2020)

#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 (Q14:1 record; Q15:1 record)

Q16: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e candidabili a chemioterapia di I linea uno schema contenente cisplatino e pemetrexed/raltitrexed è superiore alla monochemioterapia con cisplatino?

Q17: 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 Luglio 2020)

((((((("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 Luglio 2020)

#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 (Q16:2 record; Q17:1 record)

Q18: 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?

Q19: In pazienti affetti da mesotelioma pleurico già trattati con schemi contenenti pemetrexed, un rechallenge con pemetrexed può essere preso in considerazione?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2020)

((((((((("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 Luglio 2020)

#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

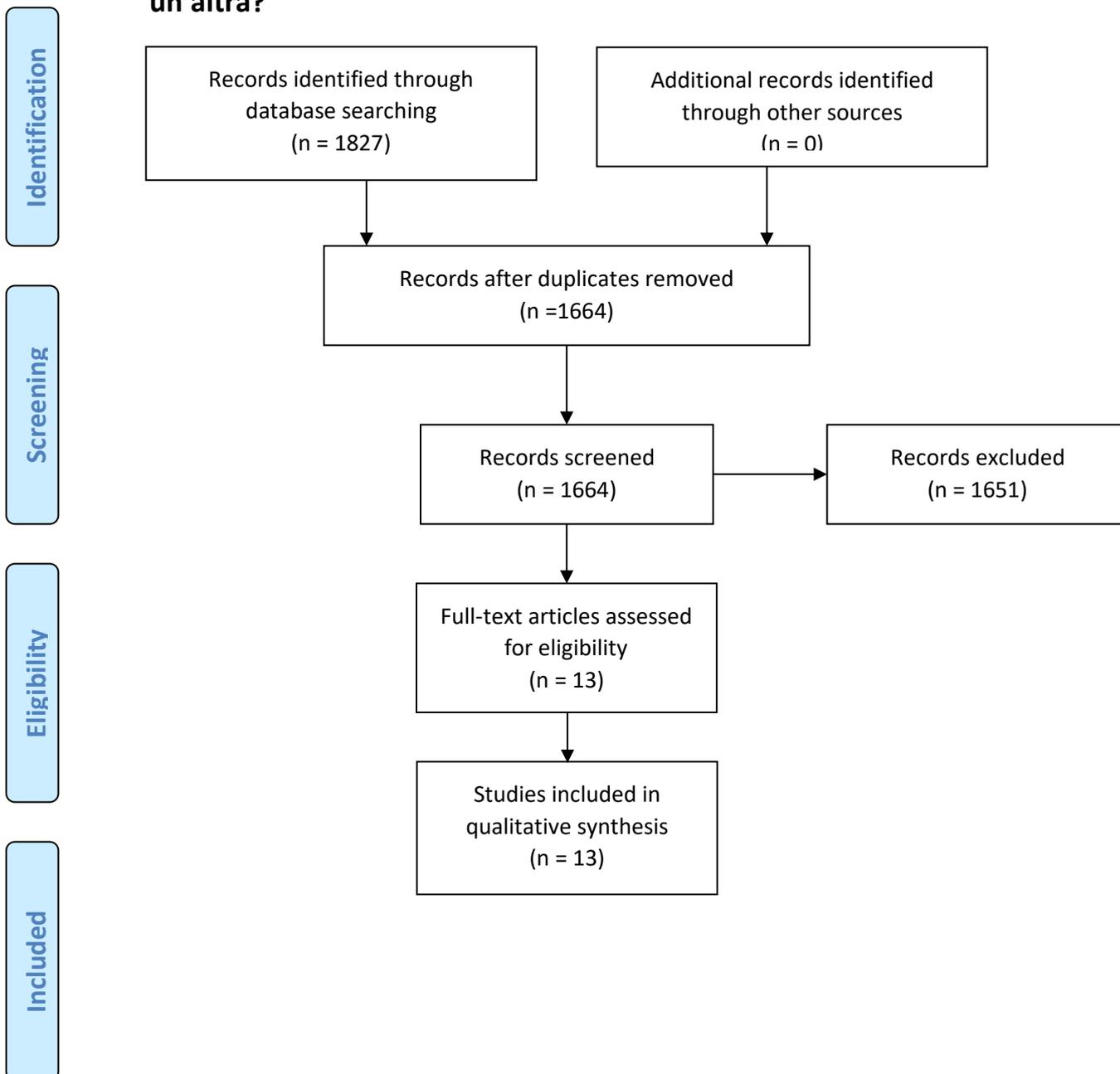
#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 270

selezionati 6 records Q18:2 record; Q19:4 record)

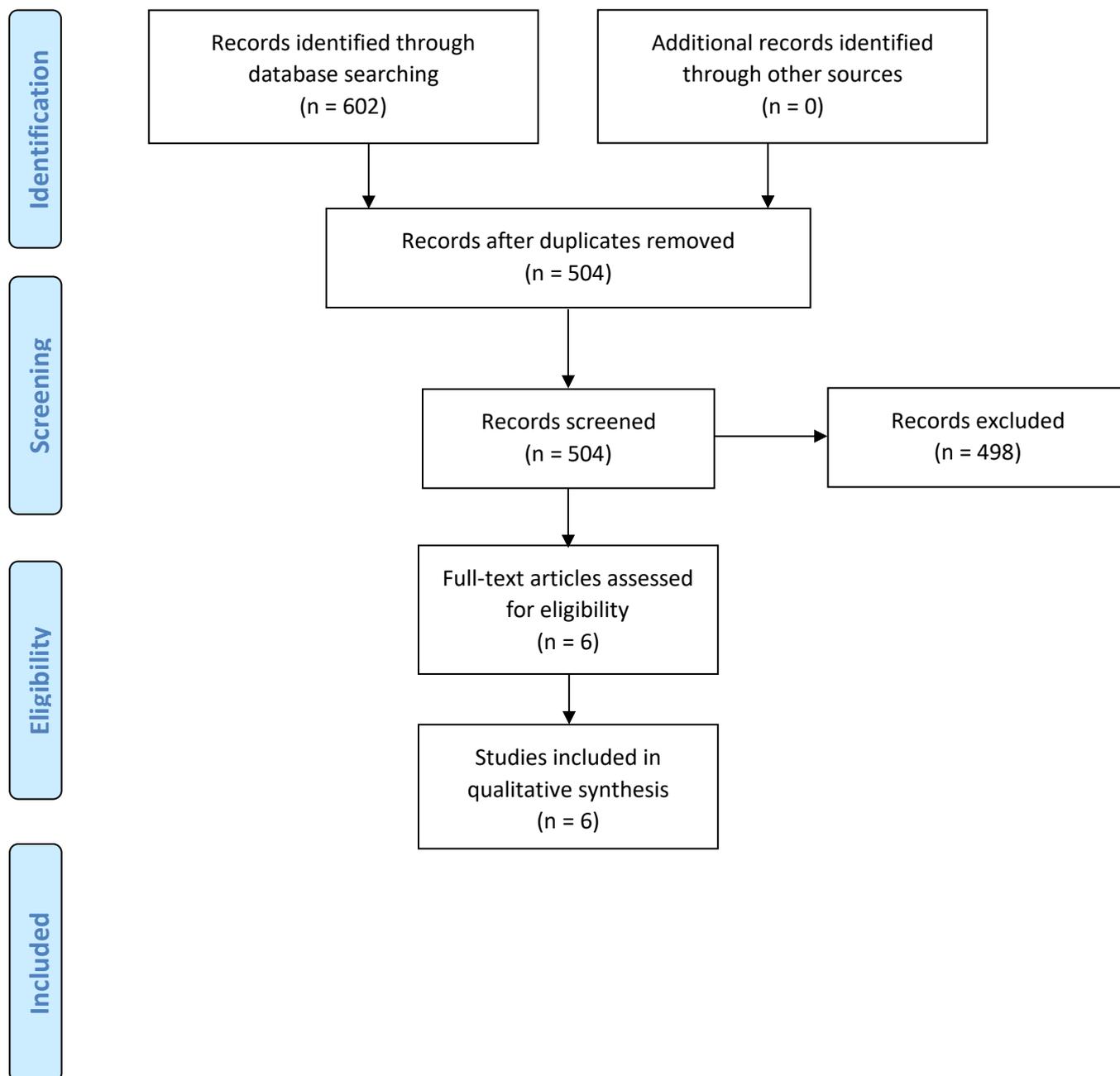


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1: Nel paziente con sospetto mesotelioma pleurico esiste una metodica diagnostica invasiva preferibile rispetto ad un'altra?



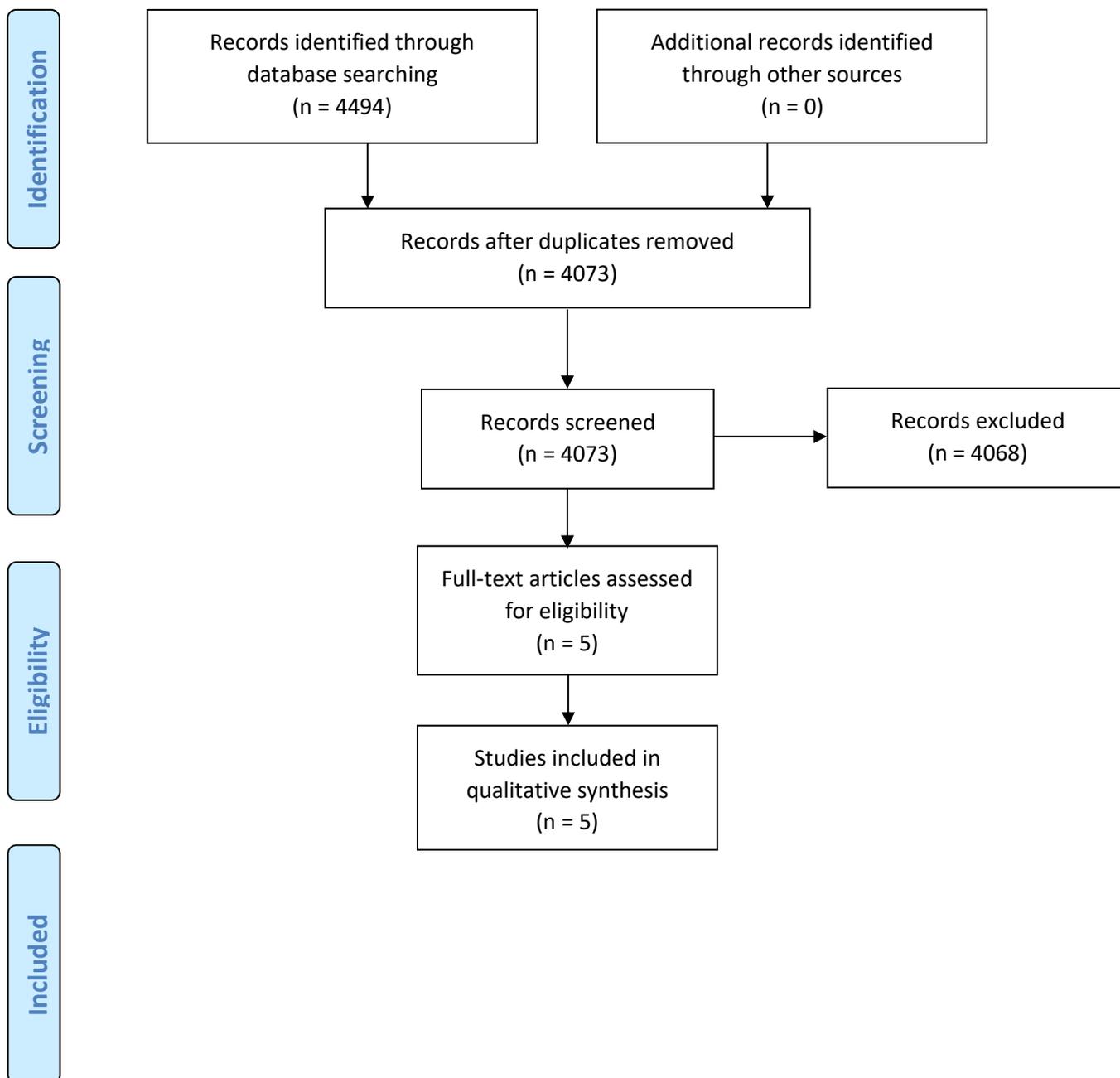


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2: Nel paziente con mesotelioma pleurico potenzialmente operabile con sospetto coinvolgimento linfonodale mediastinico, una stadiazione linfonodale mediastinica invasiva è raccomandata?



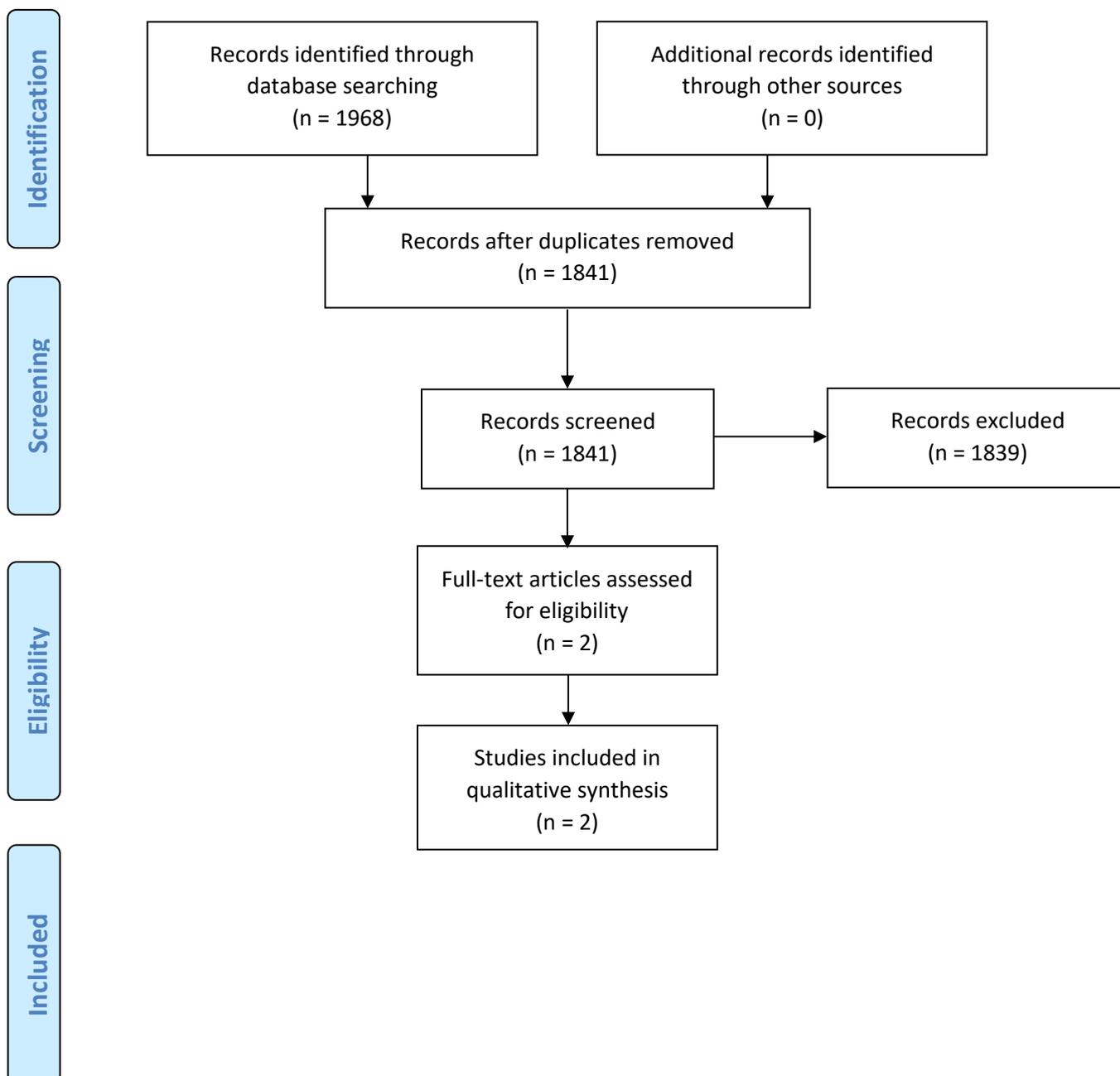


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3: Nel paziente con versamento pleurico maligno, la toracentesi eco-guidata è superiore in termini di tasso di complicanze rispetto ad una toracentesi con repere clinico/anatomico?



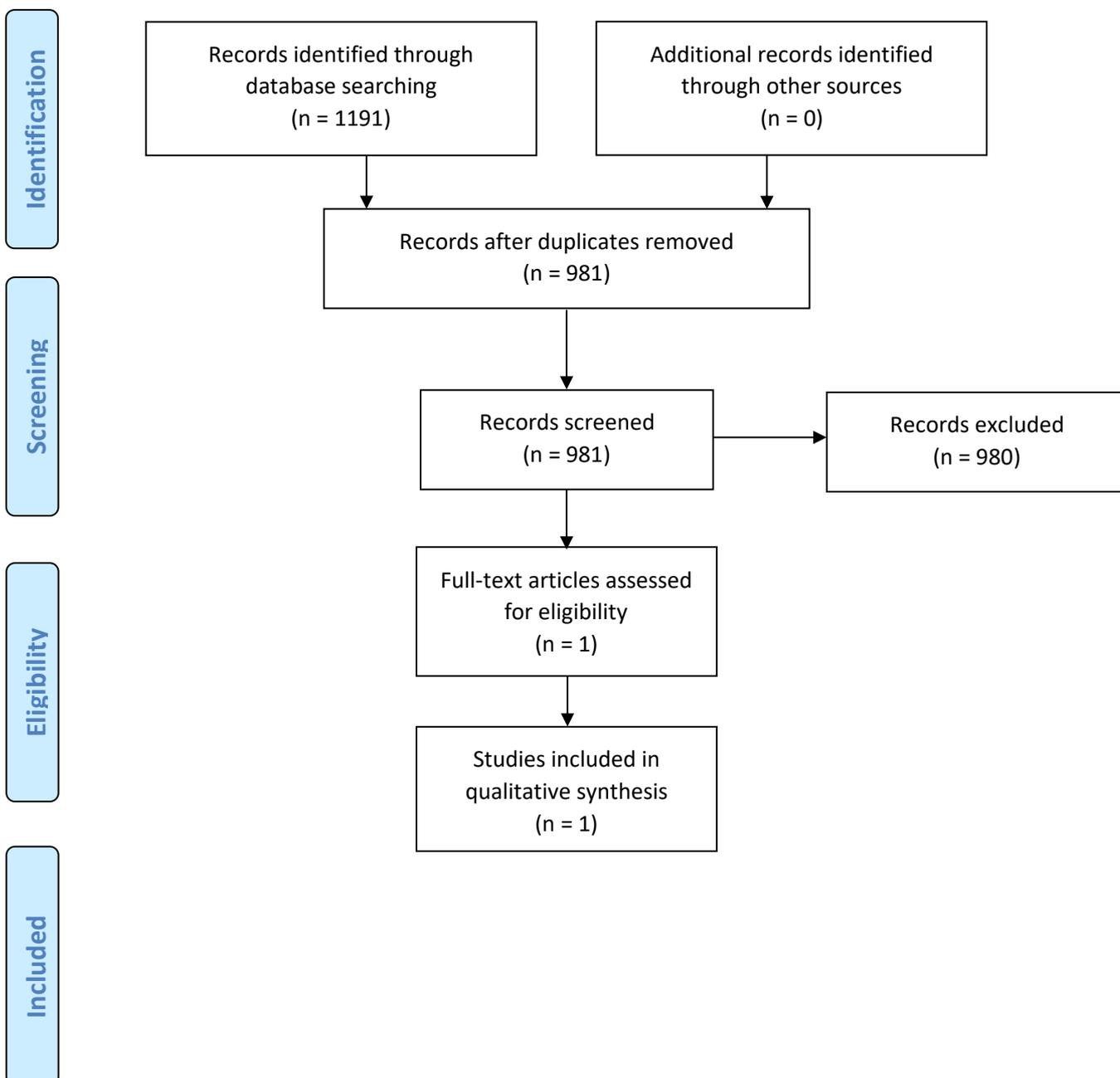


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4: Nel paziente affetto da versamento pleurico maligno recidivato e nei quali sia indicata la pleurodesi, il talco è superiore ad altri agenti sclerosanti?



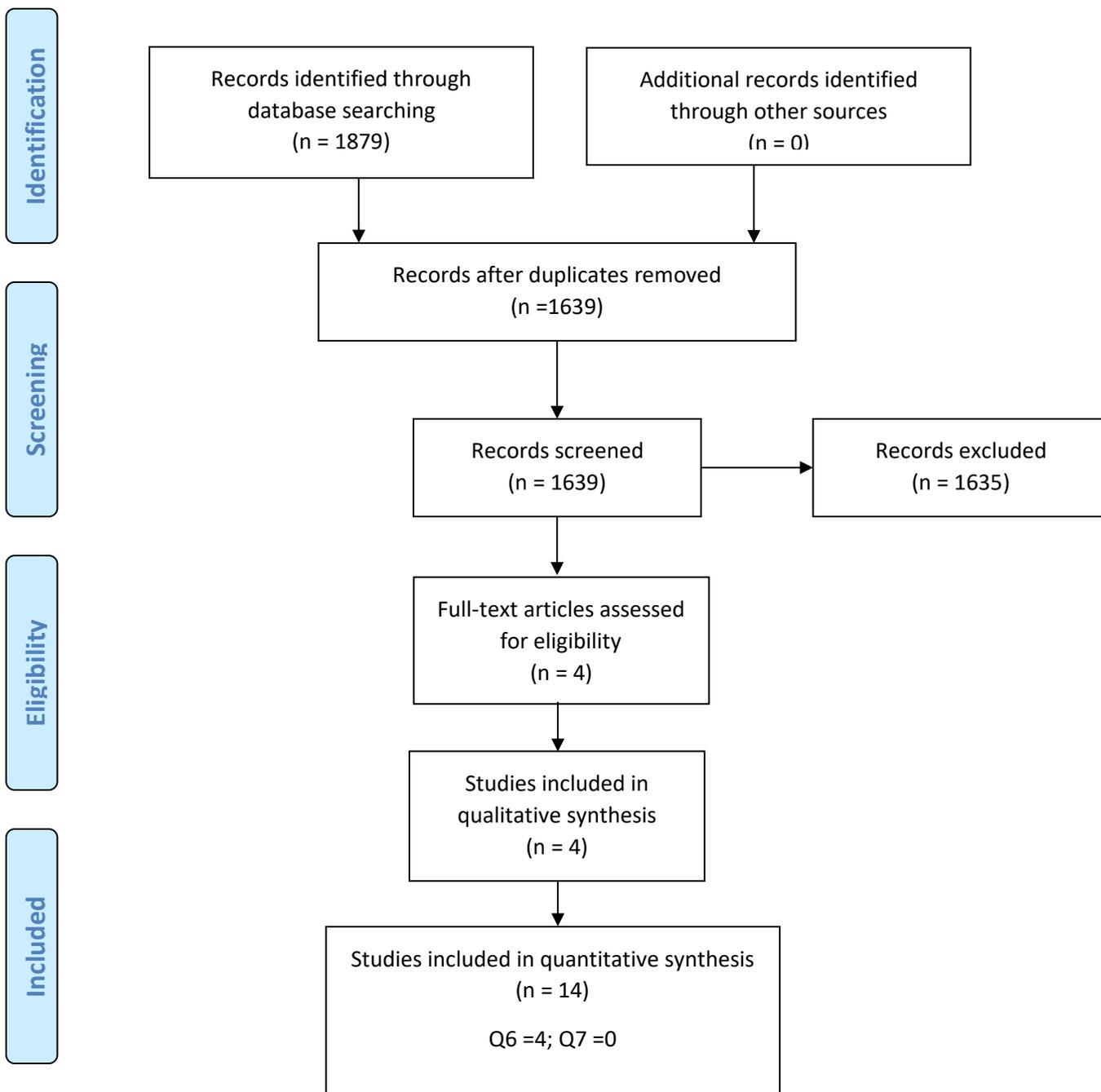


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5: Nel paziente affetto da mesotelioma pleurico maligno con versamento pleurico una chirurgia parziale toracoscopica va preferita alla pleurodesi con talco?



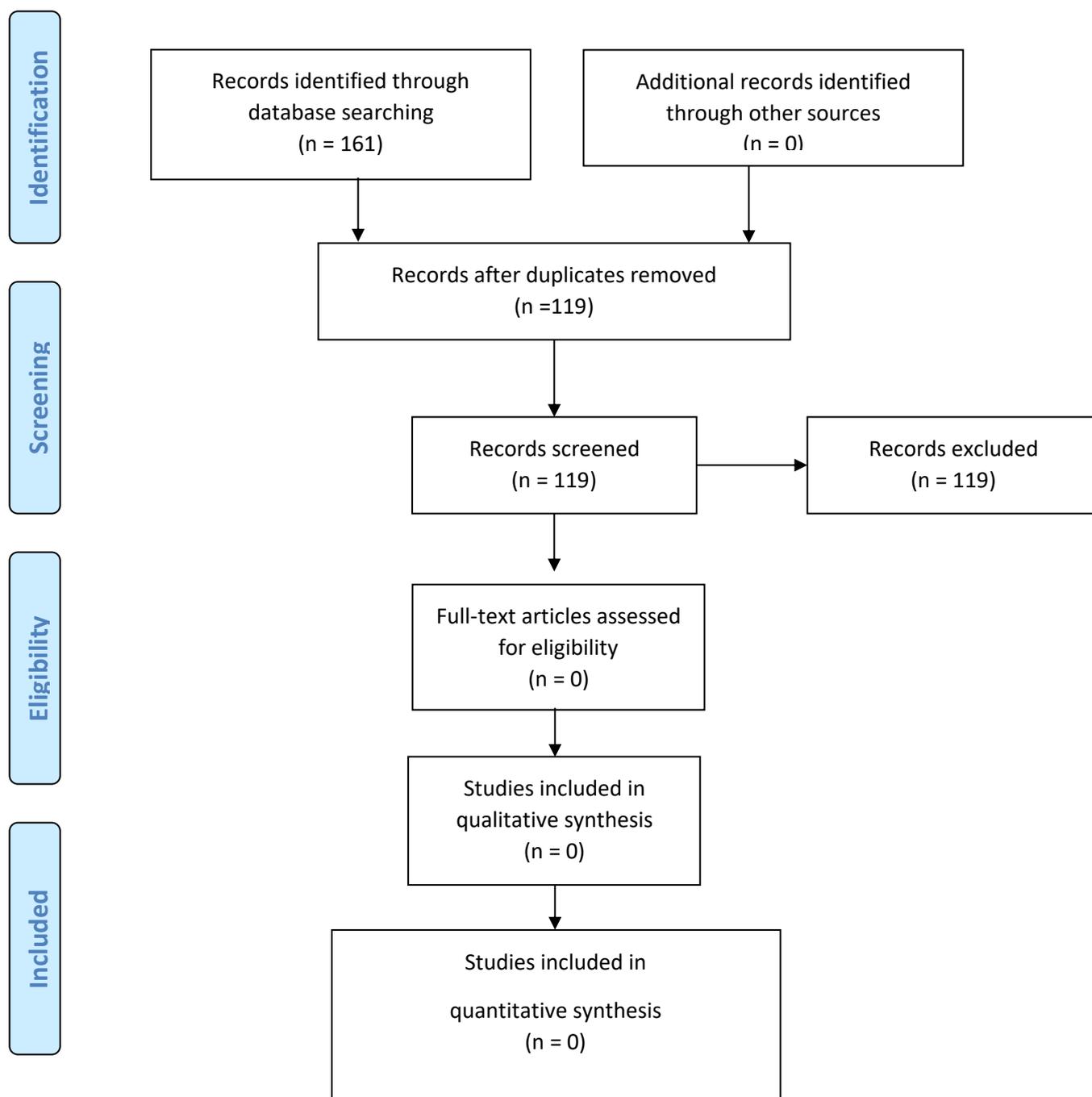


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6 & Q7



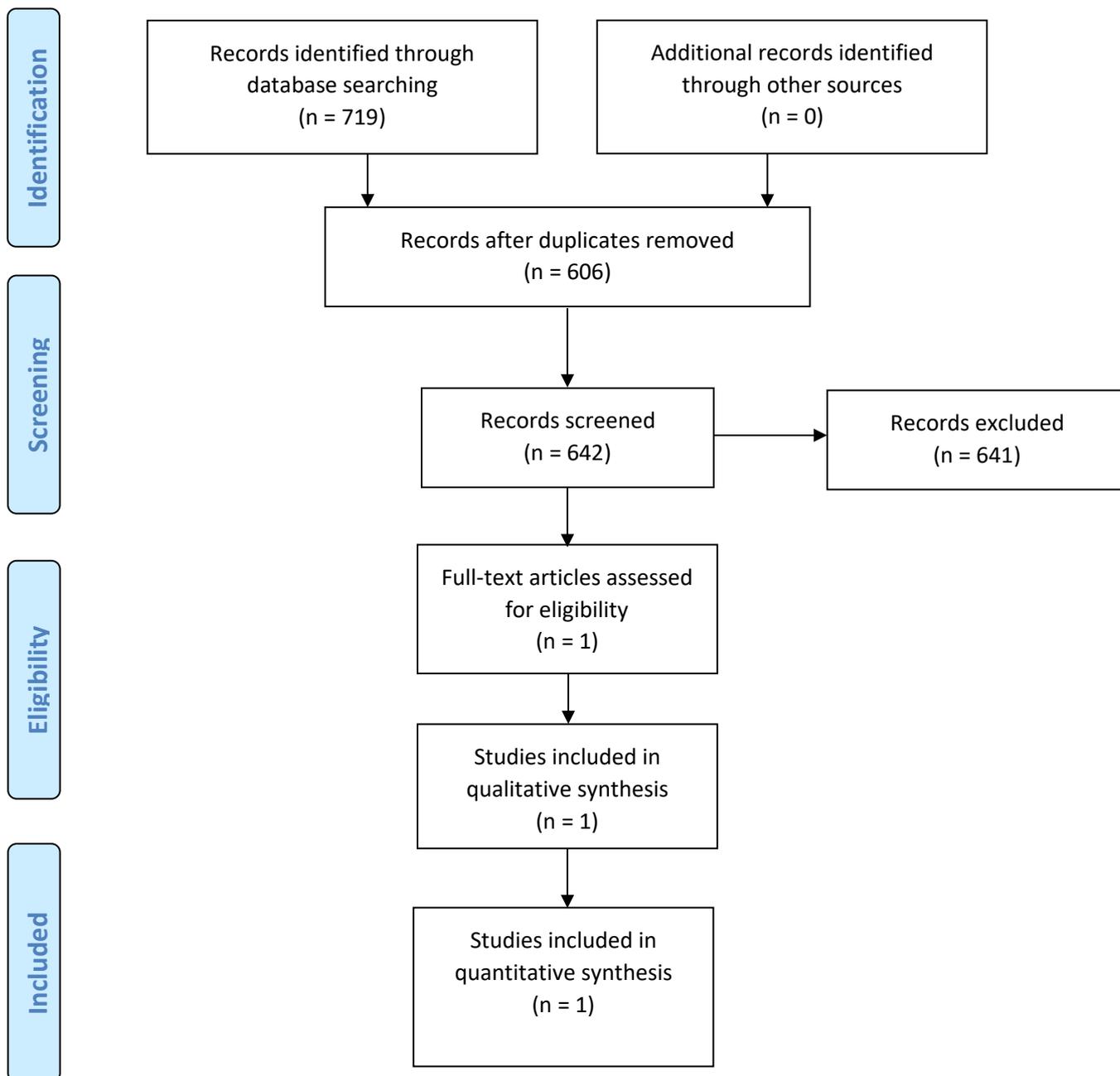


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico candidabili a chirurgia con dubbio interessamento linfonodale N2 (secondo l'ottava edizione TNM) alla stadiazione pre-operatoria (TC e/o PET-TC), l'accertamento istologico mediante metodiche invasive (EUS, EBUS-TBNA/mediastinoscopia)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



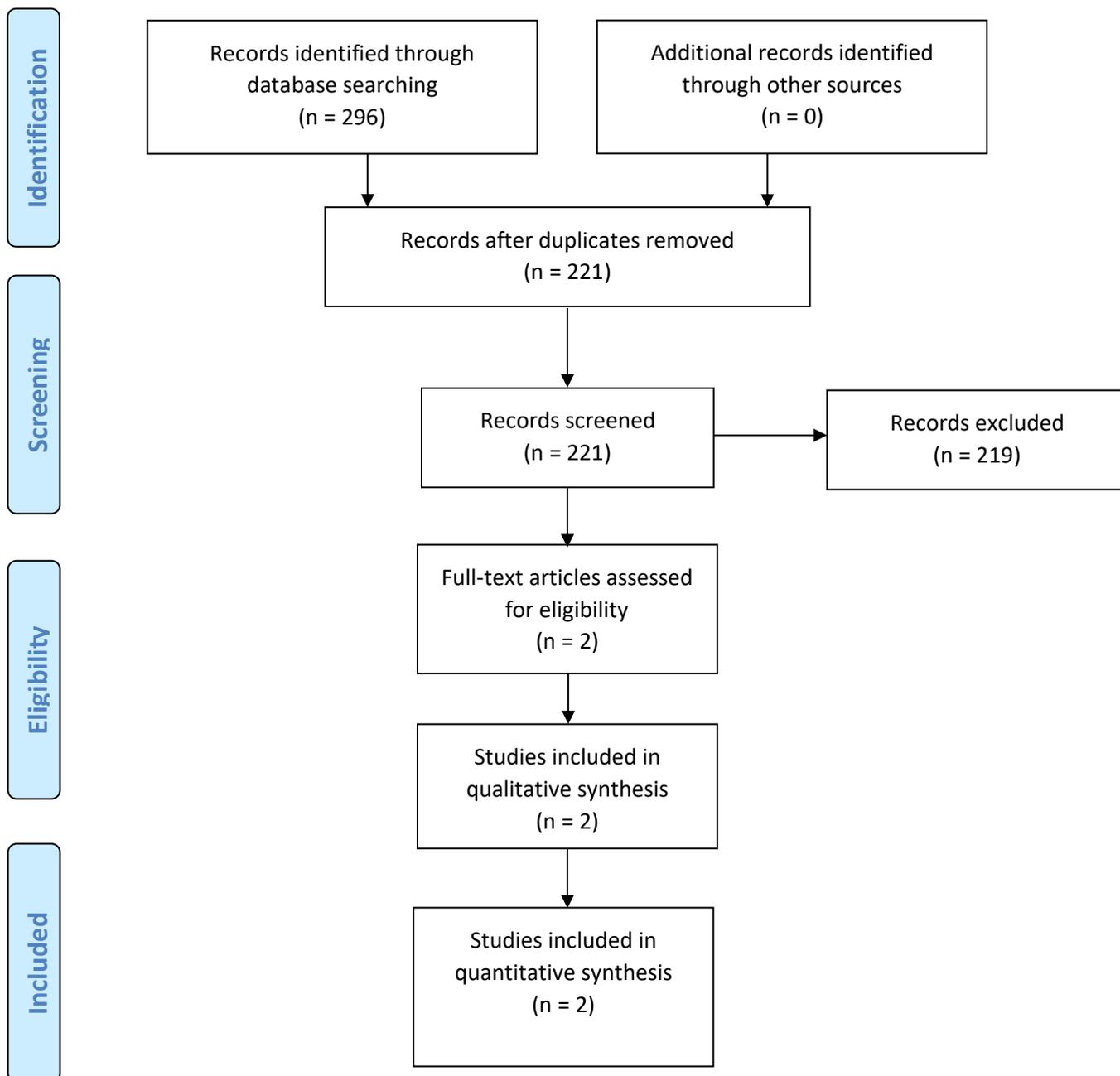


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico ad istologia epitelioide in stadio I e candidabili ad intervento chirurgico è preferibile la somministrazione di chemioterapia neoadiuvante rispetto a chemioterapia adiuvante?



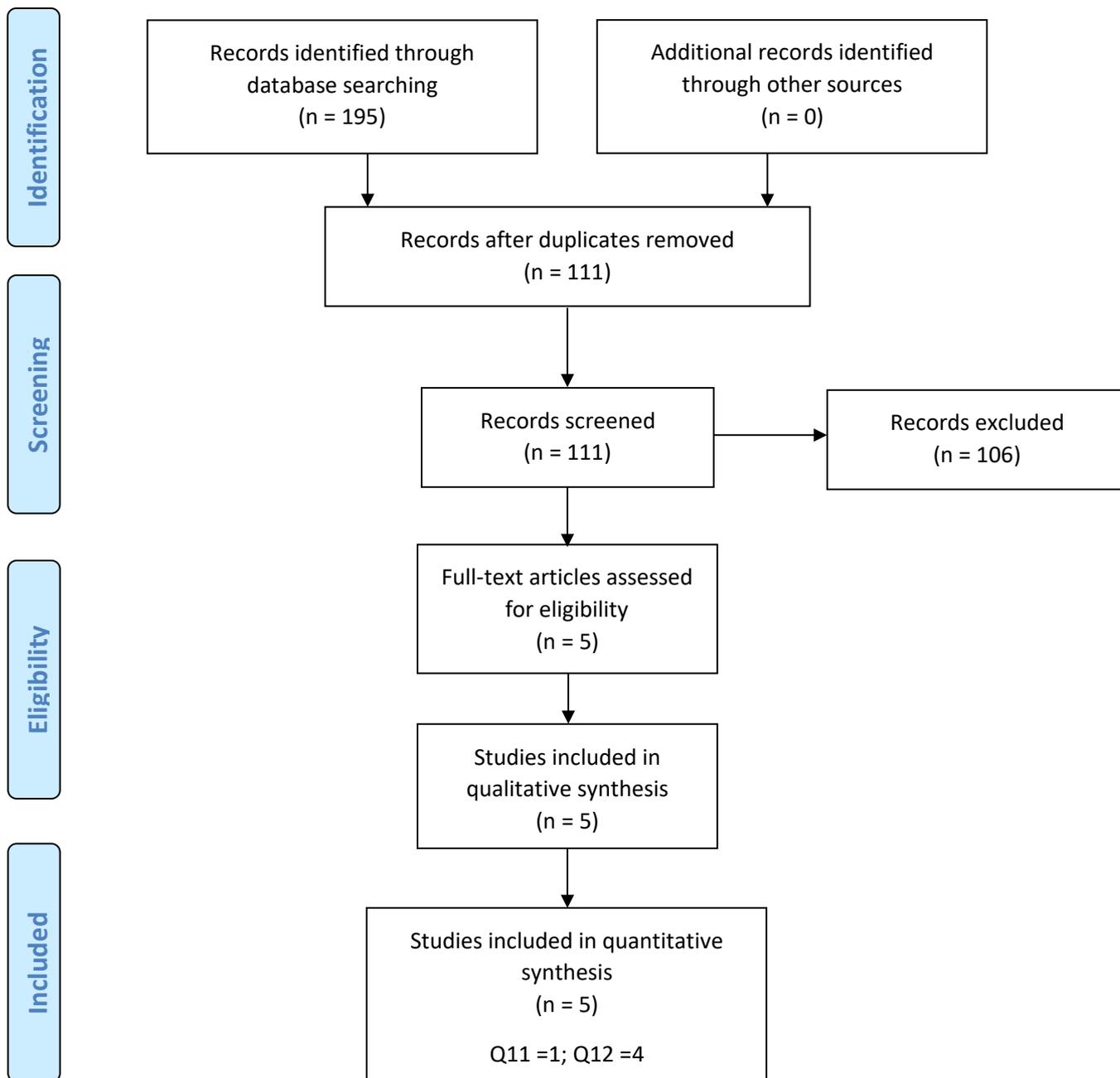


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10: Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e sottoposti a procedura diagnostica, l'irradiazione profilattica dei tramiti chirurgici è superiore alla sola osservazione nel ridurre le recidive locali?



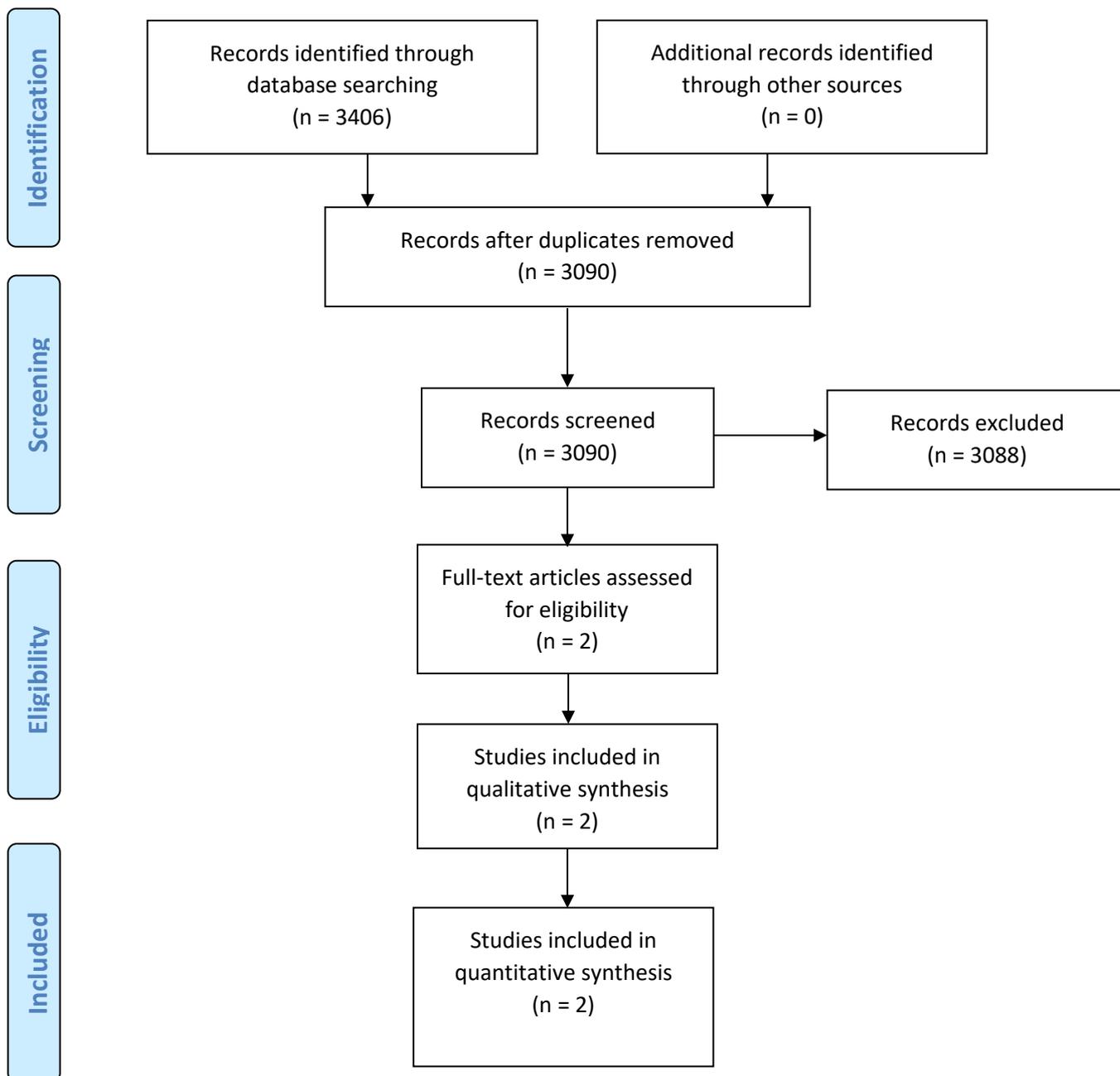


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11 & Q12



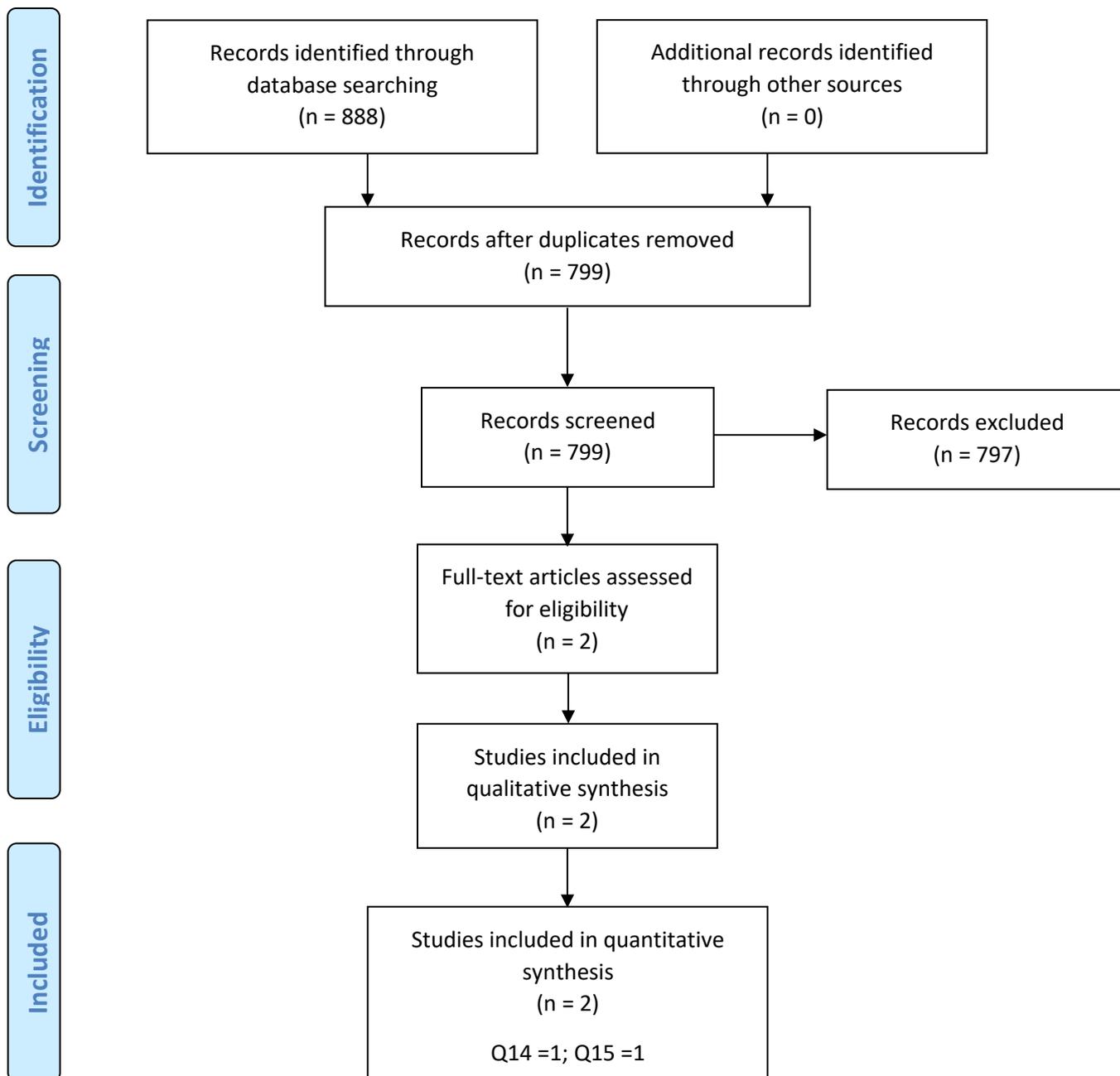


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13: In pazienti affetti da mesotelioma pleurico e con dolore da infiltrazione della parete toracica, la radioterapia palliativa ipofrazionata è efficace nel trattamento del dolore?



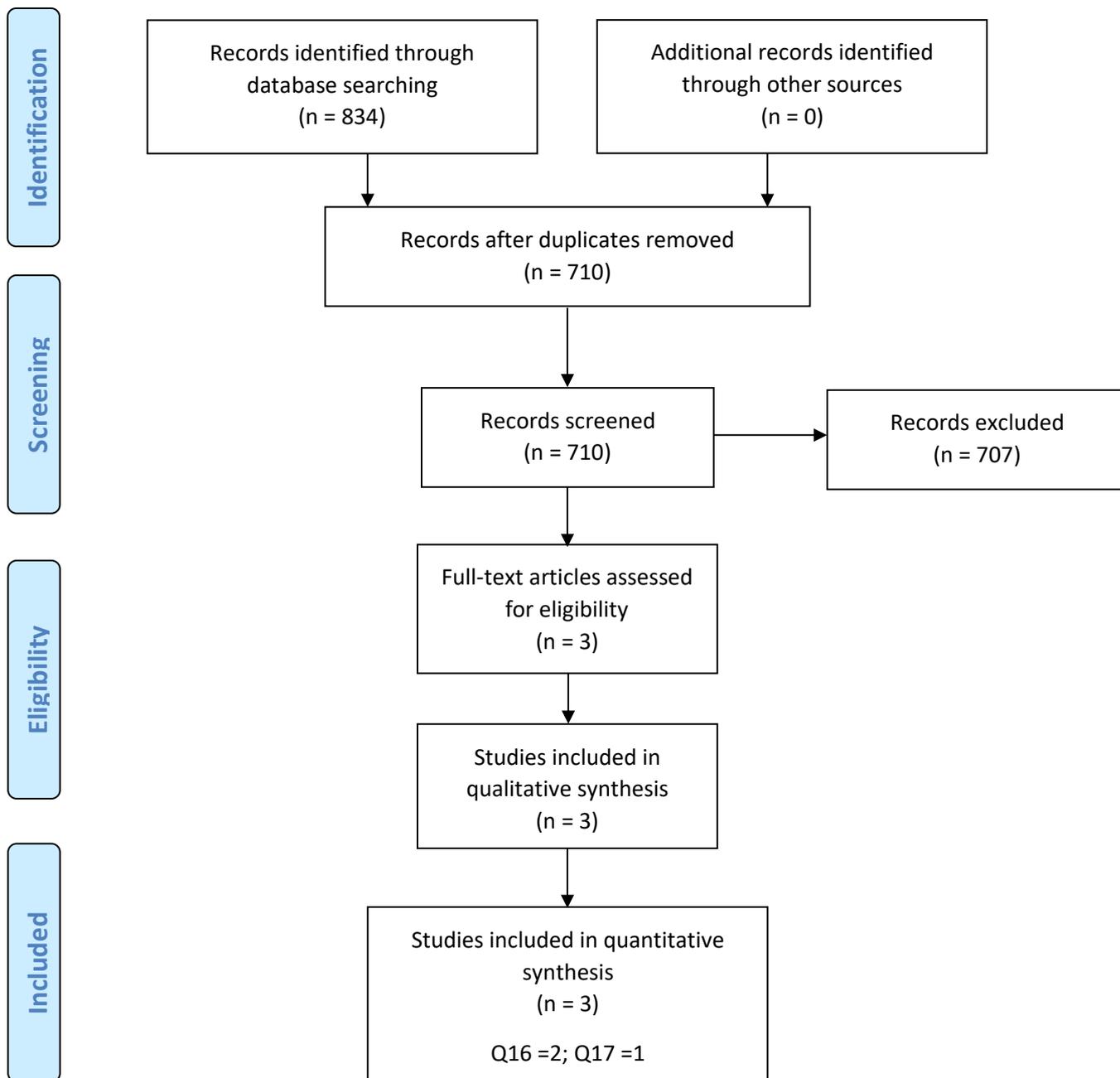


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q14 & Q15



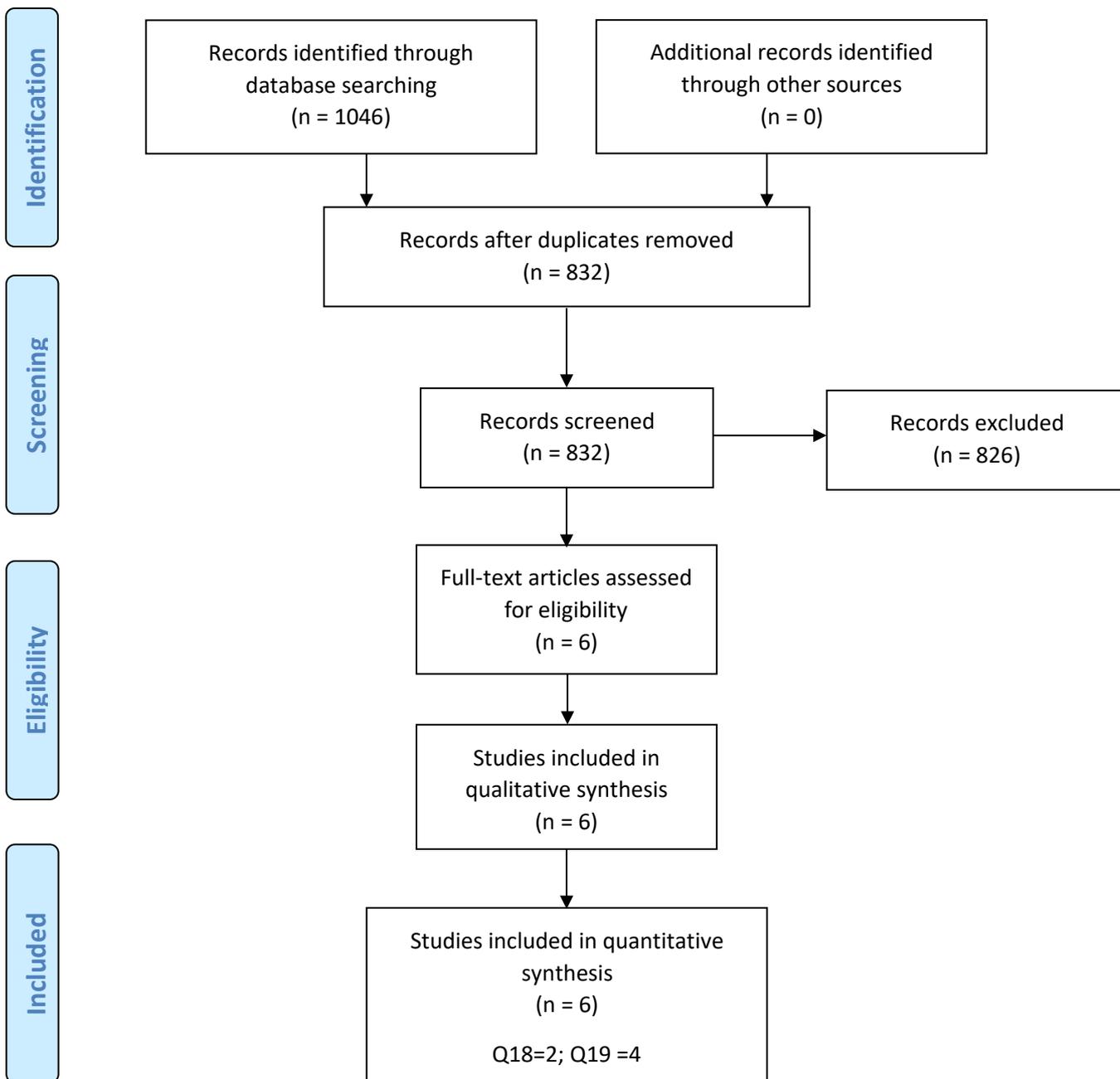


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16 & Q17





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q18 & Q19





Appendice 3: Manuale Metodologico AIOM





Associazione Italiana Oncologia Medica

LINEE GUIDA AIOM 2021.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	134
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	134
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM	134
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	134
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	135
C. METODOLOGIA	135
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	140
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	140
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	140
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	140
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	141
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	141
4. BIBLIOGRAFIA.....	144
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM.....	145
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	145
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	145
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	145
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	146
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	147
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	147
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	148
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	150
Qualità dell'evidenza (GRADE)	151
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	153
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	154
3. Raccomandazioni cliniche	154
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	155
3.2. GRADE-Adolopment	157
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA.....	157
5. CRITICAL APPRAISAL.....	158
6. Voci bibliografiche.....	161

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:

4. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
5. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
6. 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 basa 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, etc.
- 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	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)

	opzione terapeutica di prima intenzione”	
Condizionata favore	a “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 sfavore	a “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 in Tabella 3.

Tabella . 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.



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. 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 perfezionabili.

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 2. 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, etc.) 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, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) 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 3. 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, etc.) 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, etc.) inclusa	√ ^{&}	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) 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	√	√	√	√	√

[&]solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

7. 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 in **Tab.1**.

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

Tab.1: Classificazione degli outcome

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 etc., 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, etc), 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, etc. 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, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

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, etc.) 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.

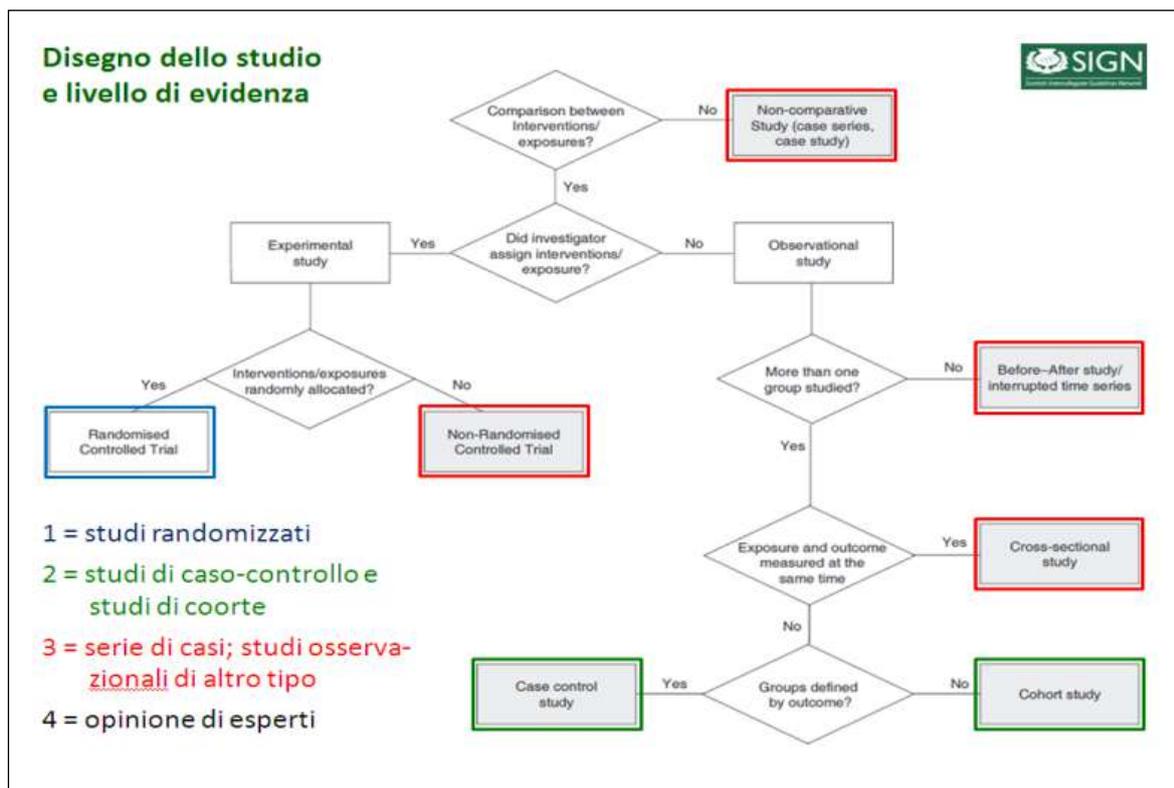


Fig.1

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 oppure
----------	--

	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

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

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).

In **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 in **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")	<ol style="list-style-type: none"> 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")	<ol style="list-style-type: none"> 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, etc. 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)

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

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
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:

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

Certezza delle Prove
La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove:
COI:

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 in **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, etc.). 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 sensibilità, 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	
Adeguatezza 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 (RAPSODY). *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 revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Dario Mirabelli	a) Suggesto inserimento di breve commento sugli studi epidemiologici con relative voci bibliografiche (note 24- 26) b) Modifiche stiliste ed editoriali relative al capitolo su Epidemiologia e Sanità Pubblica	a) Suggesto accettato con implementazione bibliografica b) Revisione accettata
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 VITTOLO.....
Cognome..... SCAGLIOLI.....
Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO.....
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' 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);

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

- 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.

..... ASTAZENACA, EL LILLY, MSD, PRATER, ROCHE, J & J, TAKEDA.....
..... BERGONI, BAYER.....
.....

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.

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

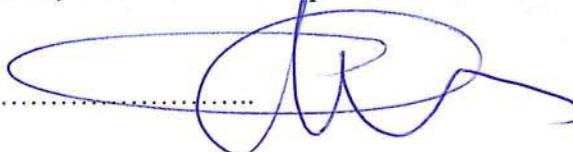
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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.....





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..... RICERCATORE A TEMPO DETERMINATO TIPO A
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' 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);

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

- 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.

.....
NONARARIA DA: BEIGENC, ASTA ZENECA, MSD, BPS, B.I., ROCHE
.....
.....

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:

JANSSEN (NONA BARIA)

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

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..... *P. L. Sciarra* Data..... *30/12/2020*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Corrado

Cognome Magnani

Qualifica già Professore Associato di Statistica Medica, in quiescenza

Ente di appartenenza Università del Piemonte Orientale

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

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..... 11 / 01 / 2021

INCARICO X
LG POLMONE e
LG MESOTELIOMA



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 UO ANATOMIA PATOLOGICA
Ente di appartenenza..... AUSL ROMAGNA RAVENNA e RIMINI

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.....

25/2/2021

Dott. ROSSI GIULIO
O.F. P.S.S. GIULIO E257L
Azienda USL della Romagna
Presidio Ospedaliero di Ravenna
ANATOMIA PATOLOGICA



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 **Direttore UOC Pneumologia Interventistica**

Ente di appartenenza Università Cattolica del sacro Cuore – Policlinico Gemelli, 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);

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:.....

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

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:

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 14.1.2021





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... PEA.....

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.

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

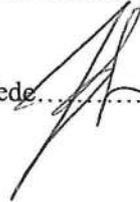
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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..... Data.. 27-09-2021.....





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..... TROVÒ
Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO II LIVELLO
Ente di appartenenza..... AZIENDA SANITARIA UNIVERSITARIA FRIULI CENTRALE

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 Mario Trovò Data 25/2/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... FERRICIA
Cognome..... GROSSO
Qualifica..... RESPONSABILE SSD NEUROTOLOGIA - DIRIGENTE MEDICO
Ente di appartenenza..... A.O. SS. ANTONIO E BIAIO E LE SANE ARZIZO DI 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);

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

- 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.....*Fadedo*.....Data.....07/01/2021.....



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..... BATTILORO
Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO PNEUMOLOGIA ONCOLOGICA
Ente di appartenenza..... AORN DEI COLLI - OROSCUOLI (NA)

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..... *Cino Belli* Data..... *08/03/2021*.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Andrea

Cognome Ardizzoni

Qualifica Professore Universitario

Ente di appartenenza Università di Bologna

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.

Emolumenti per partecipazione ad Advisory Board e/o letture da: MSD, BMS, Lilly, Roche, AZ, Helsinn

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
.....
.....
.....
- 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 6-10-20



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 ONCOLOGO.....

Ente di appartenenza.....HUMANITAS GAVAZZENI BERGAMO.....

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:

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 Dott. GIOVANNI LUCA CERESOLI



Data 14 MARZO 2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Manlio.....

Cognome...Mencoboni.....

Qualifica.....Dir Medico

Ente di appartenenza.....ASL 3 Genovese Ospedale Villa Scassi.....

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.

.....Spese per partecipazioni a Congressi da Roche, Pfizer, Takeda, Bristol Myers Squibb,

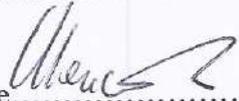
.....

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.....13/1/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Dario

Cognome...Mirabelli

Qualifica...Dirigente medico

Ente di appartenenza...Città della salute e della scienza, 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);

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: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:

consulente tecnico per la pubblica accusa in procedimenti per malattie da amianto in lavoratori

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 20 febbraio 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..... Enrico.....

Cognome..... Ruffini.....

Qualifica..... Dirigente medico II livello, Professore Ordinario, Chirurgia Toracica.....

Ente di appartenenza..... 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);

.....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:.....

.....

.....N.N.....

.....

.....

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

.....N.N.....

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....Onorario per evento (Astra Zeneca, Giugno 2021).....

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.....29 Settembre 2021.....



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.....DIRETTORE MEDICO 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);

.....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:.....
.....
.....
.....

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.

Congresso ESTRO partecipazione sponsorizzata nel 2019
Congresso ESOU Dublino partecipazione sponsorizzata nel 2020
Relatore o partecipante a 2 corsi WEB sponsorizzati nel 2020

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 08/03/2021



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.....**Ricercatrice di tipo B**.....

Ente di appartenenza.....**Università degli Studi G.D'Annunzio di Chieti**.....

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:

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..... *04/03/2021*

Frederic Terrell



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 Direttore UOC di Anatomia Patologica, Direttore Dipartimento Servizi

Ente di appartenenza Fondazione IRCCS 'Casa Sollievo della Sofferenza', San Giovanni Rotondo (FG)

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.
MSD, Eli Lilly, Pfizer, Roche, AstraZeneca, Novartis, Boehringer Ingelheim

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

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.

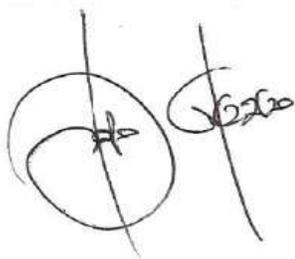
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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
Paolo Graziano

Data 1-03-2021

Handwritten signature of Paolo Graziano, consisting of a stylized 'P' and 'G' intertwined.



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.....

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.....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.

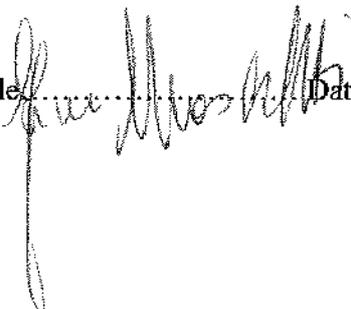
.....
.....
.....

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.....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.

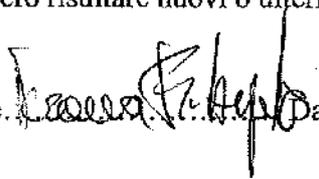
.....
.....
.....

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..



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 GARMÉLO

Cognome TRALONZO

Qualifica MEDICO SPECIALIZZANDO ONCOLOGIA MEDICA/METODOLOGO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI PAVIA / ISTITUTO MARIO NEGRI

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:

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:

..... 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. *Antoine Tzif* Data. *6/9/21*



Io sottoscritto, dott. Giordano Beretta, 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 completamento 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. Giordano Beretta
Presidente AIOM