

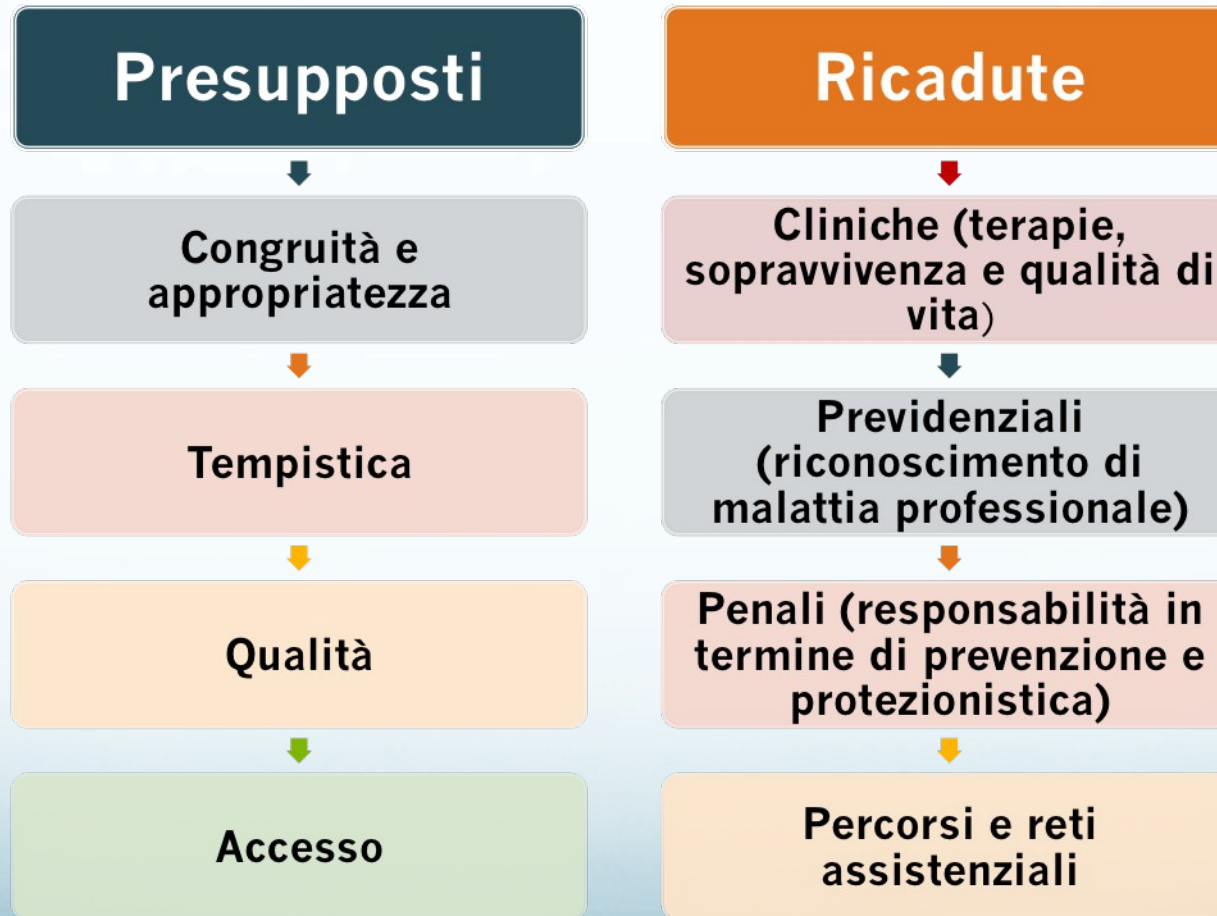
**I processi d'amianto un'odissea infinita**  
*Reggio Emilia, 1 Dicembre 2017*

# **La certezza della diagnosi di mesotelioma nella prospettiva del processo penale**

**Carmine Pinto**

*Clinical Cancer Centre  
UOC di Oncologia Medica  
IRCCS-Arcispedale S.Maria Nuova  
Reggio Emilia*

# Garantire la certezza della diagnosi





**Tabella 4** Numero di casi di mesotelioma segnalati al ReNaM per livello di certezza diagnostica e COR di segnalazione (Italia, 1993 - 2012, N=21.463)

COR di segnalazione	Diagnosi			Totale
	1. MM certo	2. MM probabile	3. MM possibile	
Piemonte	2.660 71,2%	689 19,4%	311 8,7%	3.660 100,0%
Valle d'Aosta	36 92,3%	2 5,1%	1 2,6%	39 100,0%
Lombardia	3.383 80,3%	392 9,3%	440 10,4%	4.215 100,0%
Veneto	1.541 88,4%	139 8,0%	63 3,6%	1.743 100,0%
Friuli-Venezia Giulia	858 85,3%	102 10,1%	46 4,6%	1.006 100,0%
Liguria	1.637 70,7%	281 12,1%	396 17,1%	2.314 100,0%
Emilia-Romagna	1.701 84,4%	140 6,9%	175 8,7%	2.016 100,0%
Toscana	1.114 85,0%	102 7,8%	95 7,2%	1.311 100,0%
Umbria	91 98,0%	1 1,1%	-	92 100,0%
Marche	426 92,0%	16 3,5%	21 4,5%	463 100,0%
Lazio	666 73,9%	85 9,4%	150 16,6%	901 100,0%
Abruzzo	130 92,0%	6 4,3%	4 2,9%	140 100,0%
Molise	17 100,0%	-	-	17 100,0%
Campania	922 80,9%	74 6,5%	143 12,6%	1.139 100,0%
Puglia	786 84,1%	53 5,7%	96 10,3%	935 100,0%
Basilicata	67 77,0%	10 11,5%	10 11,5%	87 100,0%
Calabria	41 82,0%	8 16,0%	1 2,0%	50 100,0%
Sicilia	876 75,8%	41 3,6%	224 19,6%	1.141 100,0%
Sardegna	154 95,0%	18 10,1%	7 3,9%	179 100,0%
Provincia autonoma Bolzano	21 95,5%	1 4,5%	-	22 100,0%
Provincia autonoma Trento	80 85,0%	6 6,5%	7 7,5%	93 100,0%
<b>Totale</b>	<b>17.107 79,7%</b>	<b>2.186 10,1%</b>	<b>2.190 10,2%</b>	<b>21.463 100,0%</b>

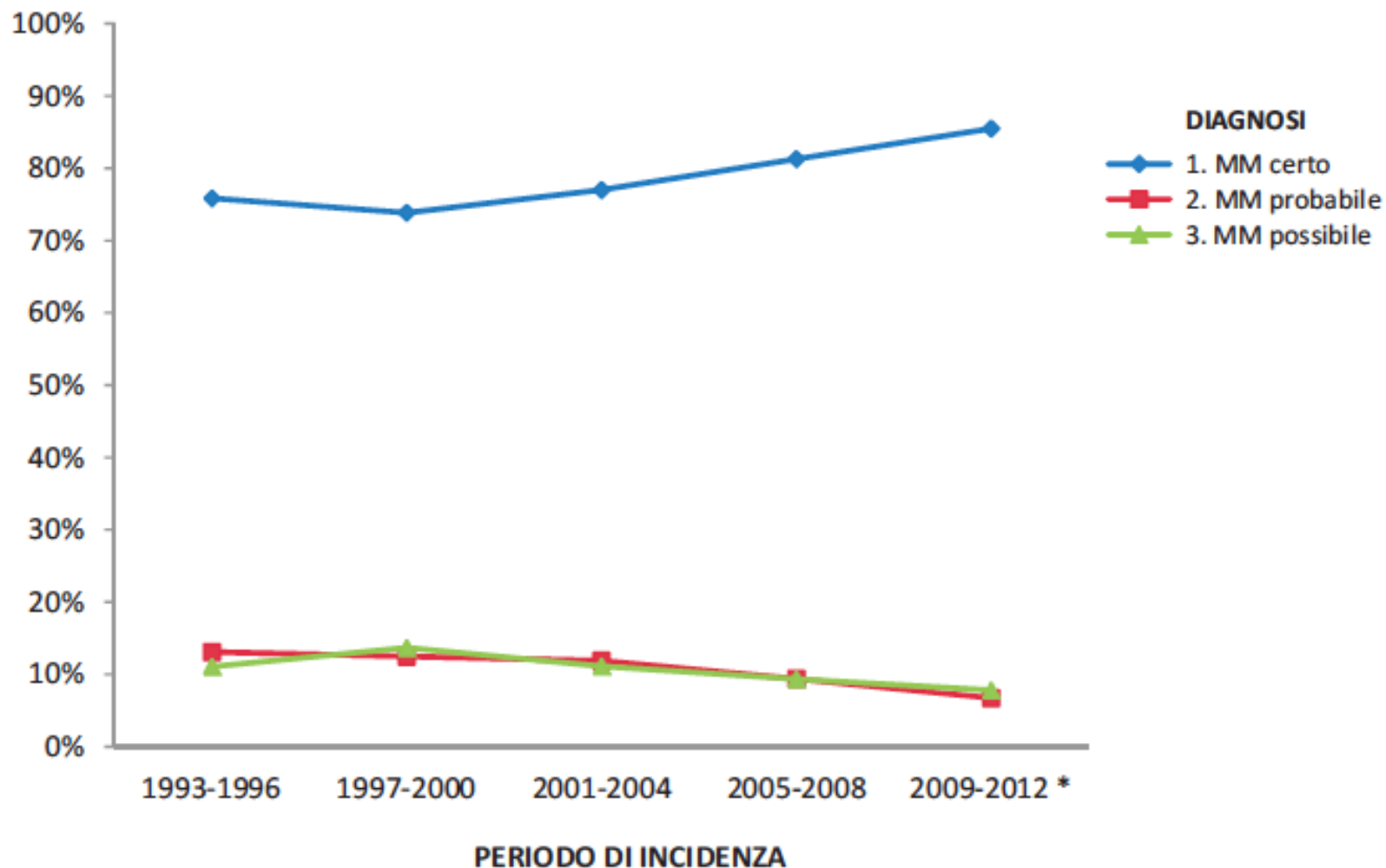
**Tabella 5** Numero di casi di MM certo, probabile o possibile segnalati al ReNaM per livello di certezza diagnostica e periodo di incidenza (1993 - 2012, N=21.463)

Certezza diagnostica	Periodo di incidenza					Totale
	1993-1996	1997-2000	2001-2004	2005-2008	2009-2012*	
1. MM certo	1.218 75,8%	2.481 73,8%	4.066 77,0%	4.765 81,3%	4.577 85,5%	17.107 79,7%
2. MM probabile	210 13,1%	419 12,5%	627 11,9%	550 9,4%	360 6,7%	2.166 10,1%
3. MM possibile	178 11,1%	460 13,7%	587 11,1%	548 9,3%	417 7,8%	2.190 10,2%
<b>Totale</b>	<b>1.606</b> <b>100,0%</b>	<b>3.360</b> <b>100,0%</b>	<b>5.280</b> <b>100,0%</b>	<b>5.863</b> <b>100,0%</b>	<b>5.354</b> <b>100,0%</b>	<b>21.463</b> <b>100,0%</b>

\* Dati anno 2012 parziali, in corso di aggiornamento.

**Figura 4**

**Percentuale del numero di casi di mesotelioma segnalati al ReNaM per livello di certezza diagnostica e periodo di incidenza (Italia, 1993 - 2012, N=21.463)**



\* Dati anno 2012 parziali, in corso di aggiornamento.

**Tabella 7**      **Numero di casi di MM certo, probabile o possibile segnalati al ReNaM per sede anatomica di insorgenza e livello di certezza diagnostica (1993 - 2012, N=21.463)**

Sede anatomica di insorgenza	Diagnosi			Totale
	1. MM certo	2. MM probabile	3. MM possibile	
Pleura	15.849 79,4%	1.989 10,0%	2.117 10,6%	19.955 100,0%
Peritoneo	1.158 83,2%	166 11,9%	68 4,9%	1.392 100,0%
Pericardio	39 76,5%	9 17,6%	3 5,9%	51 100,0%
Tunica vaginale del testicolo	61 93,8%	2 3,1%	2 3,1%	65 100,0%
<b>Totale</b>	<b>17.107 79,7%</b>	<b>2.166 10,1%</b>	<b>2.190 10,2%</b>	<b>21.463 100,0%</b>



**Tabella 11**      **Numero di casi di MM certo, probabile o possibile segnalati al ReNaM per livello di certezza diagnostica e classe di età (1993 - 2012, N=21.463)**

Classe di età (anni)	Diagnosi			Totale
	1. MM certo	2. MM probabile	3. MM possibile	
0-54	1.740 90,0%	118 6,1%	75 3,9%	1.933 100,0%
55-64	4.163 89,3%	303 6,5%	194 4,2%	4.660 100,0%
65-74	6.557 84,6%	718 9,3%	476 6,1%	7.751 100,0%
75-84	4.098 70,7%	787 13,6%	910 15,7%	5.795 100,0%
85+	549 41,5%	240 18,1%	535 40,4%	1.324 100,0%
<b>Totale</b>	<b>17.107 79,7%</b>	<b>2.166 10,1%</b>	<b>2.190 10,2%</b>	<b>21.463 100,0%</b>



Contents lists available at ScienceDirect

## Critical Reviews in Oncology/Hematology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/critrevonc](http://www.elsevier.com/locate/critrevonc)



### The Third Italian Consensus Conference for Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations

S. Novello<sup>a,\*</sup>, C. Pinto<sup>b</sup>, V. Torri<sup>c</sup>, L. Porcu<sup>c</sup>, M. Di Maio<sup>a</sup>, M. Tiseo<sup>m</sup>, G. Ceresoli<sup>d</sup>,  
C. Magnani<sup>e</sup>, S. Silvestri<sup>f</sup>, A. Veltri<sup>a</sup>, M. Papotti<sup>a</sup>, G. Rossi<sup>g</sup>, U. Ricardi<sup>a</sup>, L. Trodella<sup>h</sup>, F. Rea<sup>i</sup>,  
F. Facciolo<sup>j</sup>, A. Granieri<sup>k</sup>, V. Zagonel<sup>l</sup>, G. Scagliotti<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Oncology, University of Turin, Italy

<sup>b</sup> Medical Oncology Unit, IRCCS—Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy

<sup>c</sup> Department of Oncology, IRCCS—Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy

<sup>d</sup> Thoracic Oncology Unit, Humanitas Gavazzeni, Bergamo, Italy

<sup>e</sup> Cancer Epidemiology, University of Eastern Piedmont and CPO-Piemonte, Novara, Italy

<sup>f</sup> Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Florence, Italy

<sup>g</sup> Ospedale Policlinico, Division of Human Pathology, Modena, Italy

<sup>h</sup> Department of Radiotherapy, Campus Bio-Medico University, Rome, Italy

<sup>i</sup> Azienda Ospedaliera, Division of Thoracic Surgery, Padua, Italy

<sup>j</sup> Regina Elena Cancer Institute, Division of Thoracic Surgery, Rome, Italy

<sup>k</sup> University of Torino, Department of Psychology, Italy

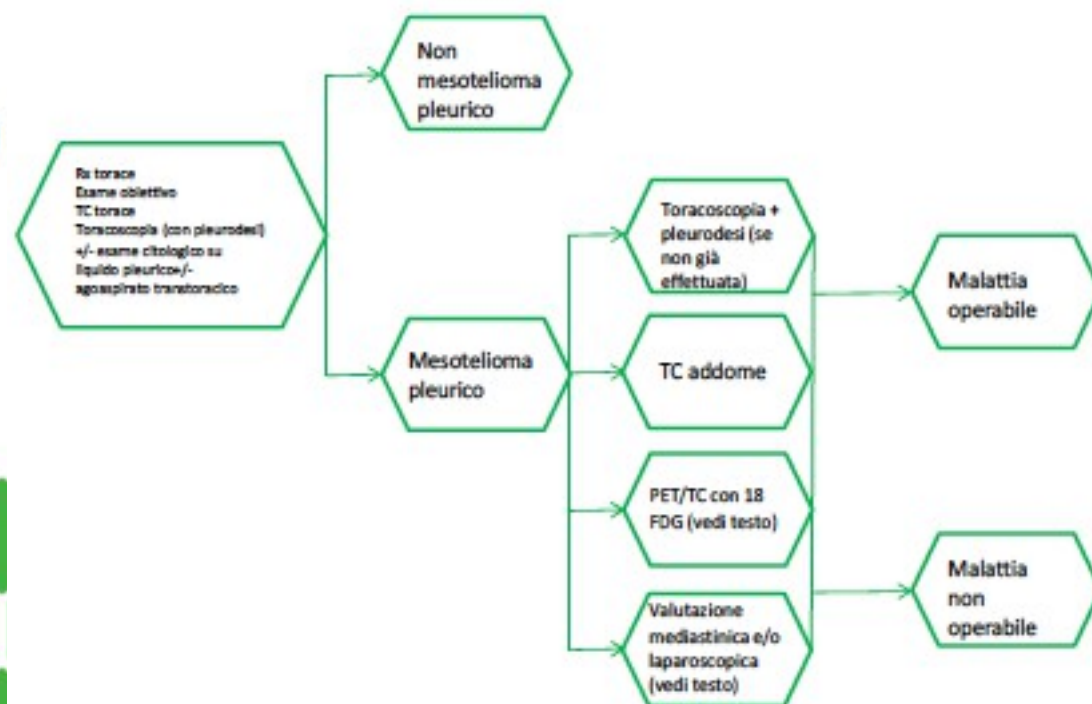
<sup>l</sup> Veneto Oncology Institute, IRCCS Padova, Italy

<sup>m</sup> Division of Medical Oncology, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, Italy



# Diagnosi e Stadiazione

## Linee guida MESOTELIOMA PLEURICO



Edizione 2017

# Percorso diagnostico

- Percorso definito
- Facilità di accesso
- Indicazioni e sequenze di esami (endoscopici, patologici, imaging)
- Accuratezza, appropriatezza e qualità della diagnostica
- Tempo alla diagnosi
- Informazione e comunicazione

# Riconoscimento dell'esposizione

- Esposizione professionale in aziende e mansioni note
- Individuazione di “nuove aree” a rischio professionale e ambientale
- Ricostruzione diretta della storia lavorativa
- Registrazione e ruolo del ReNaM

# MPM da esposizione occupazionale e non-occupazionale ad amianto

*Studio caso/controllo condotto in Francia dal 1998 al 2002  
437 casi di MPM incidenti e 874 controlli*

	Maschi	Femmine
Rischio attribuibile di esposizione ad amianto		
Occupazionale (437 Casi, M 362, F 75)	83,1% (99%CI 74,5-91,7%)	41,7% (99%CI 25,3-58,0%)
Non occupazionale (45 Casi, M 9, F 36)	20,0% (99%CI 33,5-73,5%)	38,7% (99%CI 8,4-69,0%)
Tutte le esposizioni (437 Casi, M 362, F 75)	87,3% (99%CI 78,9-95,7%)	64,8% (99%CI 45,4-84,3%)

**Tabella 15**

**Numero di casi di MM certo, probabile o possibile segnalati al ReNaM con esposizione definita per tipo di esposizione e genere (1993 - 2012, N=16.511)**

Tipo di esposizione	Genere		Totale
	Uomini	Donne	
1. Esposizione professionale certa	7.152 58,9%	740 16,9%	7.892 47,8%
2. Esposizione professionale probabile	1.150 9,5%	145 3,3%	1.295 7,8%
3. Esposizione professionale possibile	1.720 14,2%	572 13,1%	2.292 13,9%
4. Esposizione familiare	111 0,9%	675 15,4%	786 4,8%
5. Esposizione ambientale	301 2,5%	393 9,0%	694 4,2%
6. Esposizione extra lavorativa	109 0,9%	159 3,6%	268 1,6%
7. Esposizione improbabile	234 1,9%	270 6,2%	504 3,1%
8. Esposizione ignota	1.360 11,2%	1.420 32,5%	2.780 16,8%
<b>Totale</b>	<b>12.137 100,0%</b>	<b>4.374 100,0%</b>	<b>16.511 100,0%</b>



# sopravvivenza dei pazienti con MMP in Italia

## Fattori associati con più lunga sopravvivenza

Sesso femminile

Età più giovanile

Diagnosi definitiva

Istotipo epiteliale

Anno di diagnosi dopo il 1998

Diagnosi in ospedali con unità di  
chirurgia toracica

Residenza in alcune regioni

TABLE II - CHARACTERISTICS OF ALL CASES AND OF LONG-TERM SURVIVORS (SURVIVAL TIME  $\geq 48$  MONTHS).

Characteristics	All cases		Long-term survivors		p*
	Number	(%)	Number	(%)	
Gender					
Men	2,995	(73)	175	(67)	0.024
Women	1,105	(27)	86	(33)	
Age at diagnosis					
<55	560	(14)	64	(25)	<0.001
55-64	1,129	(27)	86	(33)	
65-74	1,436	(35)	79	(30)	
$\geq 75$	975	(24)	32	(12)	
Calendar period					
1990-1992	326	(8)	12	(5)	0.004
1993-1995	732	(18)	45	(17)	
1996-1998	1,338	(33)	70	(27)	
1999-2001	1,704	(41)	134	(51)	
Diagnosis					
Definite	3,432	(84)	230	(88)	0.046
Probable	668	(16)	31	(12)	
Morphology					
Epithelioid	2,199	(54)	174	(67)	<0.001
Mixed	554	(13)	18	(7)	
Fibrous	353	(9)	19	(7)	
Unspecified	994	(24)	50	(19)	
Asbestos exposure					
Yes	2,204	(54)	146	(56)	0.757
No	122	(3)	7	(3)	
Unknown	1,774	(43)	108	(41)	
Hospital					
With thoracic surgery	2,083	(51)	163	(63)	<0.001
Without thoracic surgery	1,458	(35)	69	(26)	
Unspecified	559	(14)	29	(11)	
COR (residence)					
Piemonte	1,177	(29)	49	(19)	<0.001
Veneto	637	(15)	44	(17)	
Liguria	664	(16)	34	(13)	
Emilia Romagna	452	(11)	38	(15)	
Toscana	435	(11)	58	(22)	
Marche	113	(3)	12	(5)	
Puglia	264	(6)	1	(1)	
Sicilia	192	(5)	14	(5)	
Brescia (province)	166	(4)	11	(4)	
Total	4,100	(100)	261	(100)	

p\*: Cases surviving  $\geq 48$  months versus cases surviving  $< 48$  months.

Montanaro et al, Int J Cancer, 2009

# Raccomandazioni per la diagnosi cito e isto-patologica

## Diagnosi citologica

- Diagnosi affidabile per citopatologi esperti
- Preferibilmente con caratterizzazione immunocitochimica
- **La conferma istologica è sempre consigliabile**

# Raccomandazioni per la diagnosi cito e isto-patologica

## Diagnosi istopatologica

- La toracosopia rappresenta la migliore tecnica per biopsia
- Un minimo di 5 biopsie sono raccomandate, quando possibili, per campioni quali/quantitativamente adeguati
- Panel di anticorpi devono essere considerati in immunoistochimica separatamente per il sottoistotipo di mesotelioma epitelioideo/misto e sarcomatoide

# Raccomandazioni per la diagnosi cito e isto-patologica

- **Mesotelioma epitelioideo/misto:** due marker positivi per mesotelioma, comprendono sempre la calretinina e due marcatori per il fenotipo carcinoma, uno dei quali è il CEA
- **Mesotelioma sarcomatoide:** l'utilizzo di una citocheratina ad ampio spettro è raccomandato come anticorpo di prima linea, rappresentando calretinina, WT1 e D2-40 la scelta ottimale nella seconda linea
- **Diagnosi differenziale:** con malattie pleuriche benigne da asbesto e con metastasi pleuriche di adenocarcinoma (più frequentemente del polmone o della mammella)





## Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a review and update

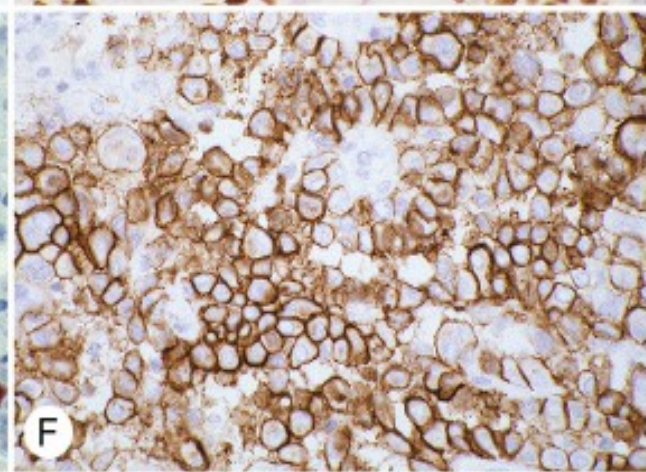
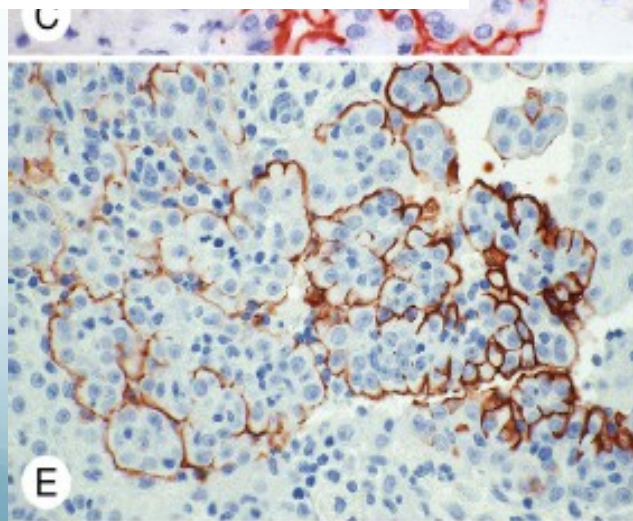
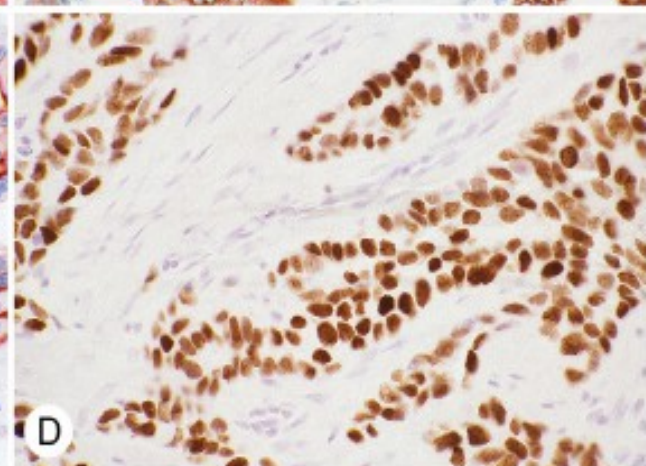
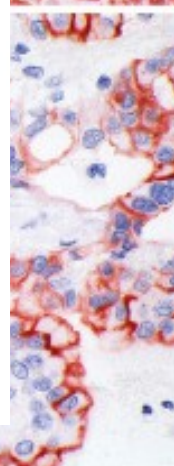
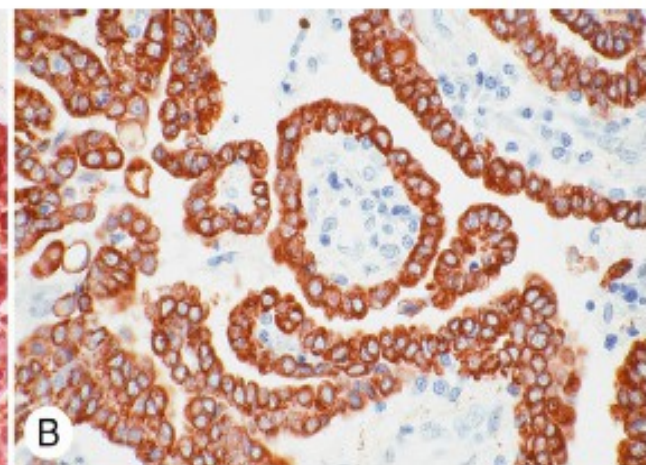
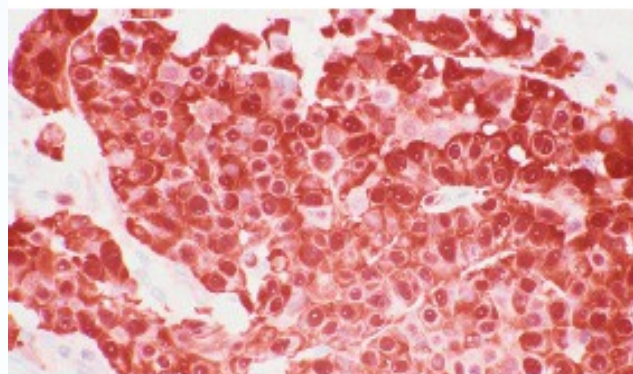
Nelson G. Ordóñez MD

*The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Department of Pathology, Houston, TX 77030*

Received 2 May 2012; revised 14 May 2012; accepted 16 May 2012

Human  
PATHOLOGY

[www.elsevier.com/locate/humpath](http://www.elsevier.com/locate/humpath)





# Raccomandazioni per la diagnostica strumentale - Procedure non-invasive

- **TC multi-slide** permette un'adeguata diagnostica nella maggioranza dei casi
- **TC multi-slide** stadia correttamente il parametro T fino al 60% dei casi, con una sottostadiazione rispetto alla RM più di frequente nella valutazione dell'estensione locale della malattia
- **RM** migliora la diagnosi differenziale tra patologia maligna benigna della pleura e la valutazione del coinvolgimento della parete toracica e del diaframma
- **FDG-PET** è utile nel differenziare lesioni benigne da quelle maligne e nella stadiazione

# Raccomandazioni per la diagnostica strumentale - Procedure non-invasive

## Iter diagnostico sulla base della valutazione TC

- **Ispessimenti pleurici** limitati irregolari (con o senza versamento) possono essere valutati con TC-PET
- **Versamenti pleurici** senza alcuna anomalia visibile alla TC richiedono direttamente una **toracosopia**
- **Nodulazioni/masse pleuriche** irregolari (senza versamento) richiedono **biopsia** US o TC guidata
- **Nodulazioni/masse pleuriche** irregolari (con versamento) richiedono **biopsia** US o TC guidata o in corso di toracosopia

# Raccomandazioni per la diagnostica strumentale - Procedure invasive

- **La toracoscopia** è la tecnica di elezione in presenza di versamento pleurico con una resa diagnostica superiore al 90%. Permette di
  - eseguire biopsie multiple e mirate per la diagnosi
  - definire l'estensione della malattia e di formulare una corretta stadiazione (TNM)
  - interventi di pleurodesi
- **La laparoscopia** dovrebbe essere eseguita nei pazienti candidati per chirurgia (EPP) se l'estensione trans-diaframmatica della neoplasia al peritoneo non può essere esclusa dopo attenta valutazione delle tecniche di imaging

# Adeguate stadiazione della malattia

- Valutazione e “rischio” prognostico
- Definizione del percorso
- Impatto della tempistica e della qualità del processo di cura
- Definizione della strategia terapeutica nell’ambito di un trattamento multimodale

# Sopravvivenza dei pazienti con MMP in Italia

*Sopravvivenza di 4.100 casi di MPM in 9 registri regionali italiani (1990-2001)*

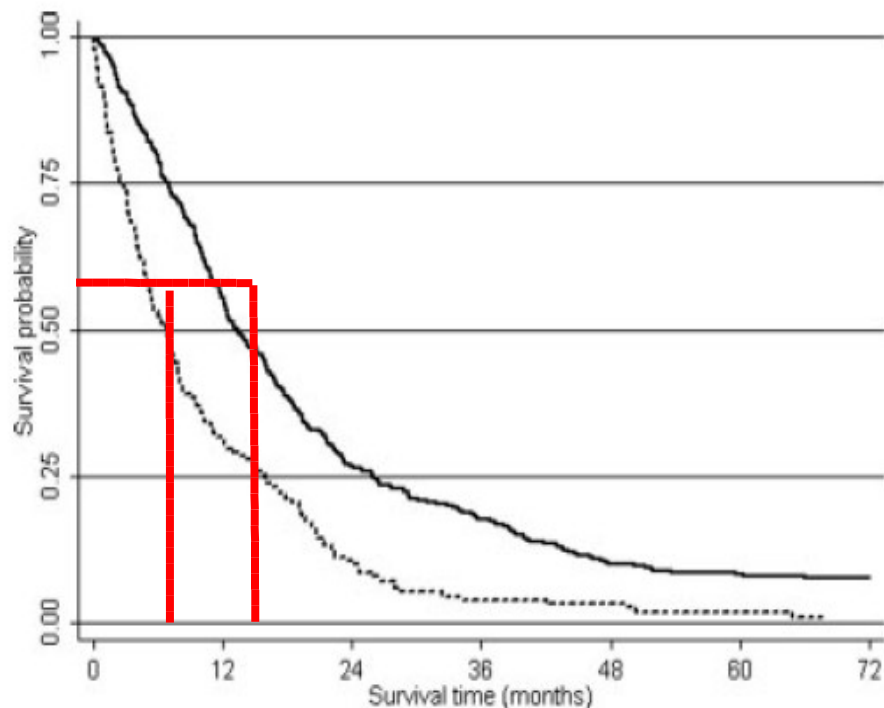


FIGURE 3 – Survival (Kaplan-Meier) by treatment group (see text for explanation). Treatment group: ever treated, solid line (—); never treated, short-dashed line (- - -).

Sopravvivenza	
Mediana	9,8 mesi
3 anni	<10%
5 anni	5%



# Impatto della “cura”

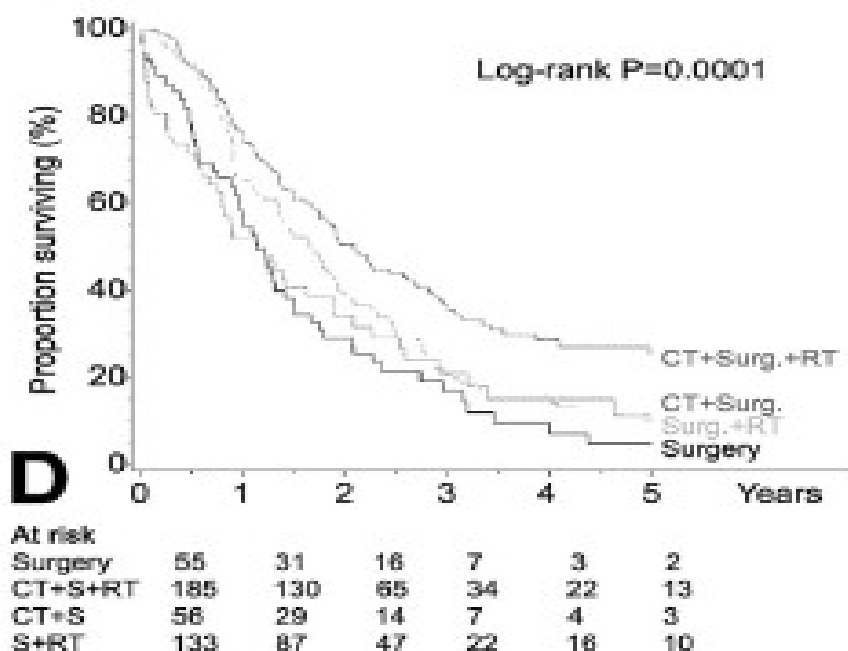
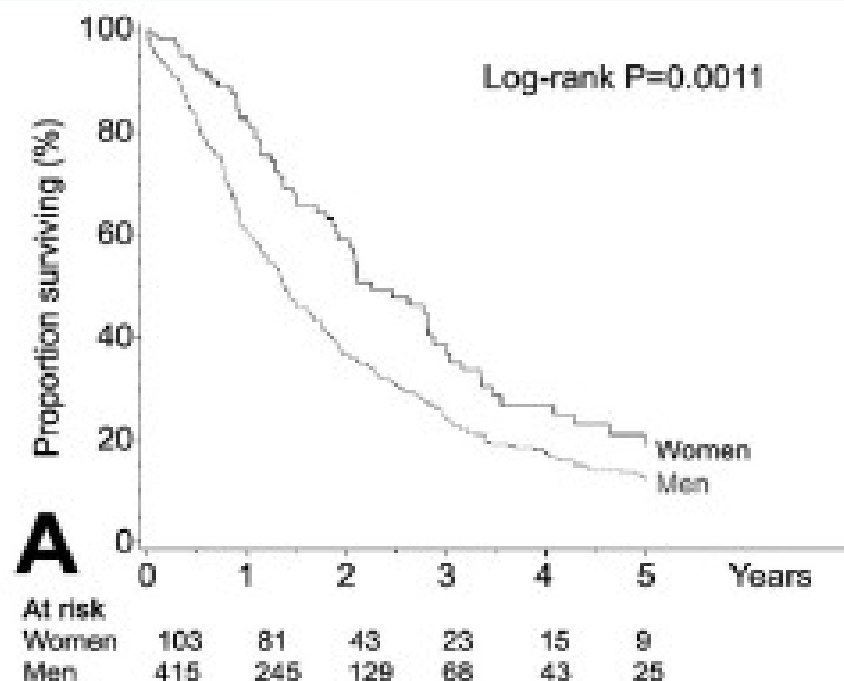
- Necessità di standardizzare la chirurgia
  - Pleurectomia/Decorticazione
  - Terapia trimodale
- Riconosciuto il ruolo della chemioterapia (platino/antifolati)
  - Impatto su OS, controllo dei sintomi
  - Possibilità di II linea di chemioterapia
- Nuove evidenze per i farmaci anti-angiogenetici
- Promettenti risultati dell'immunoterapia con anticorpi anti-PD1 e anti PD-L1

# Extrapleural Pneumonectomy for Malignant Mesothelioma: An Italian Multicenter Retrospective Study

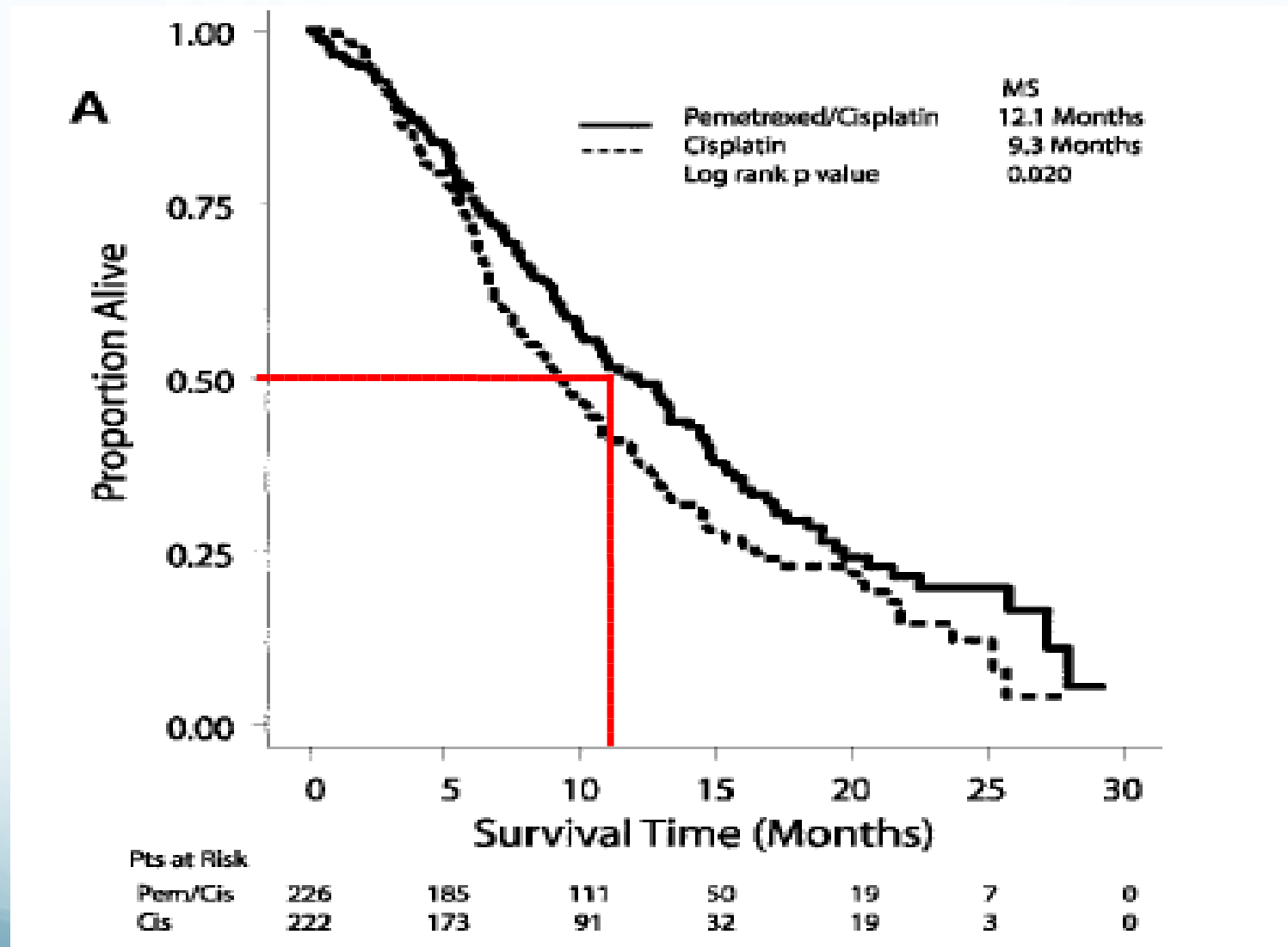
Ann Thorac Surg  
2014;97:1859-66

Lorenzo Spaggiari, MD, PhD, Giuseppe Marulli, MD, Pietro Bovolato, MD, Marco Alloisio, MD, Vittore Pagan, MD, Alberto Oliaro, MD, Giovanni Battista Ratto, MD, Francesco Facciolo, MD, Rocco Sacco, MD, Daniela Brambilla, MS, Patrick Maisonneuve, Eng, Felice Mucilli, MD, Gabriele Alessandrini, MD, Giacomo Leoncini, MD, Enrico Ruffini, MD, Paolo Fontana, MD, Maurizio Infante, MD, Gian Luca Pariscenti, MD, Monica Casiraghi, MD, and Federico Rea, MD, PhD

**Postsurgical survival of 518 patients underwent extrapleural pneumonectomy (EPP) in 9 Italian referral centers between 2000 and 2010**

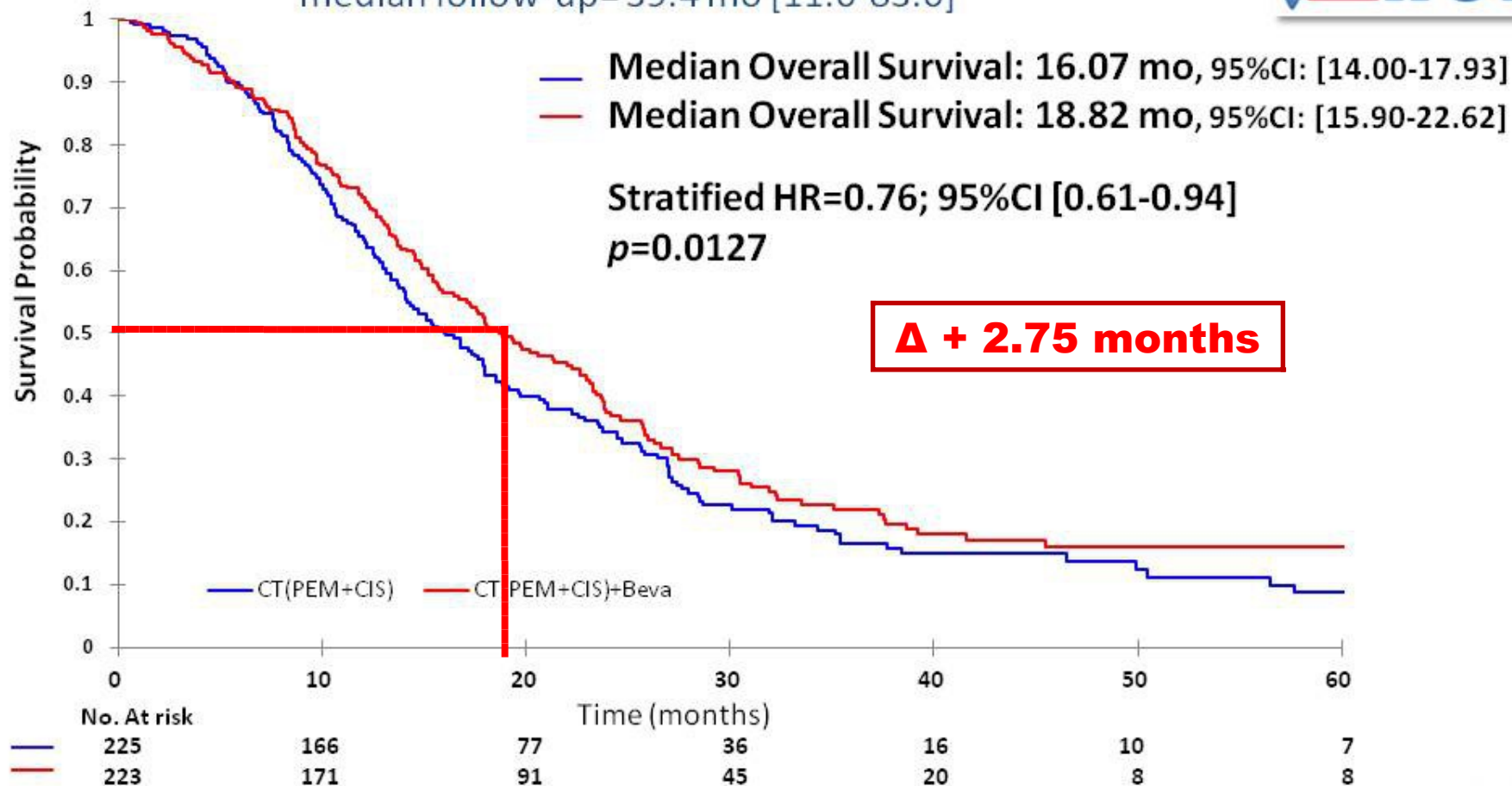


## Phase III Study CDDP vs CDDP/Pemetrexed



## Efficacy: ITT Overall Survival (OS)

median follow-up= 39.4 mo [11.0-83.0]

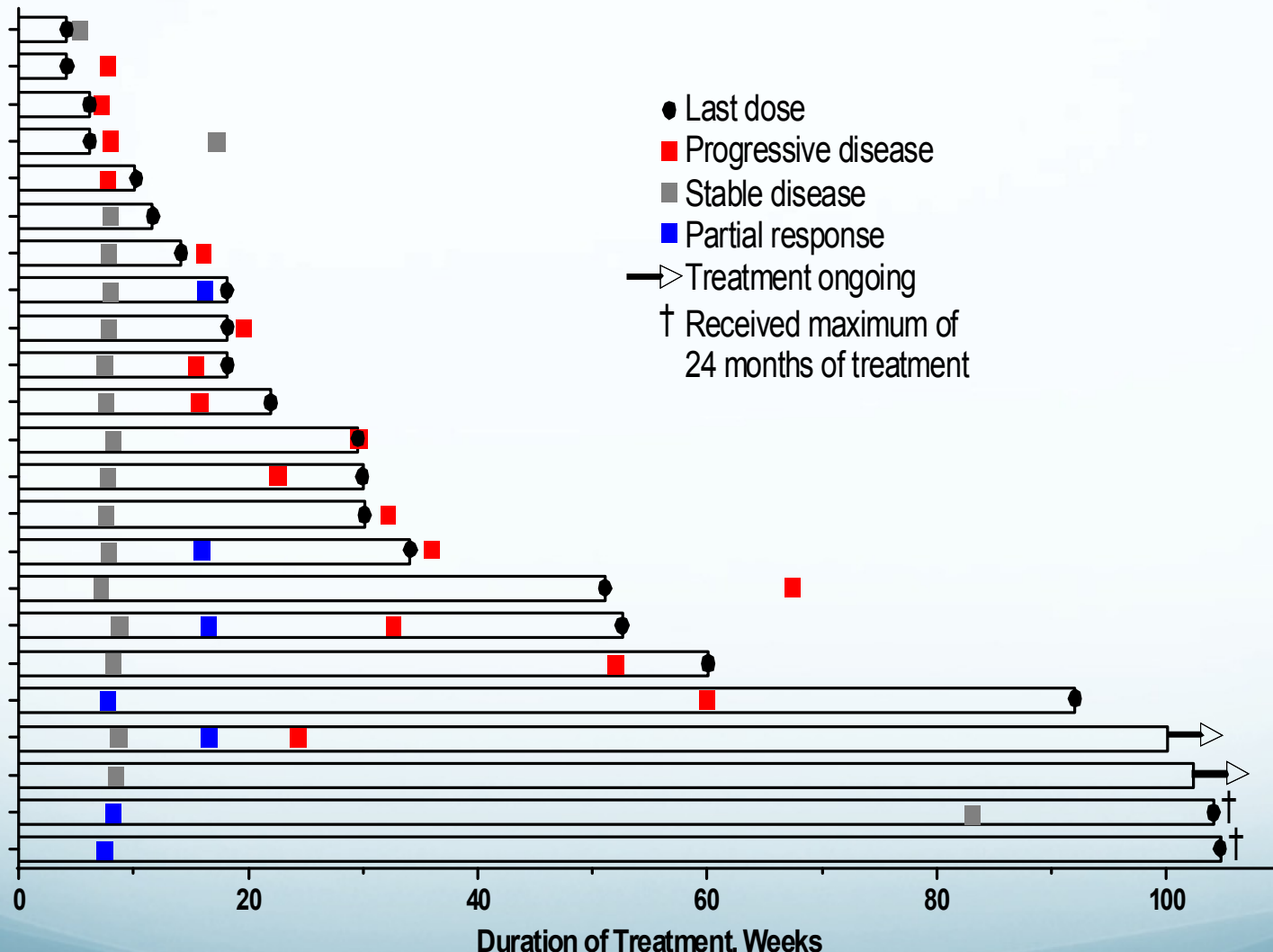


IFCT0701 'MAPS' randomized phase 3 trial

PRESENTED AT: ASCO Annual 15 Meeting

# KEYNOTE-028 (NCT02054806): Phase 1b Multicohort Study of Pembrolizumab for PD-L1+ Advanced Solid Tumors

## Treatment Duration and Duration of Response





# Overall Survival

OS	N = 25
Events, n (%)	14 (56.0)
OS, median (95% CI), months	18.0 (9.4-not reached)

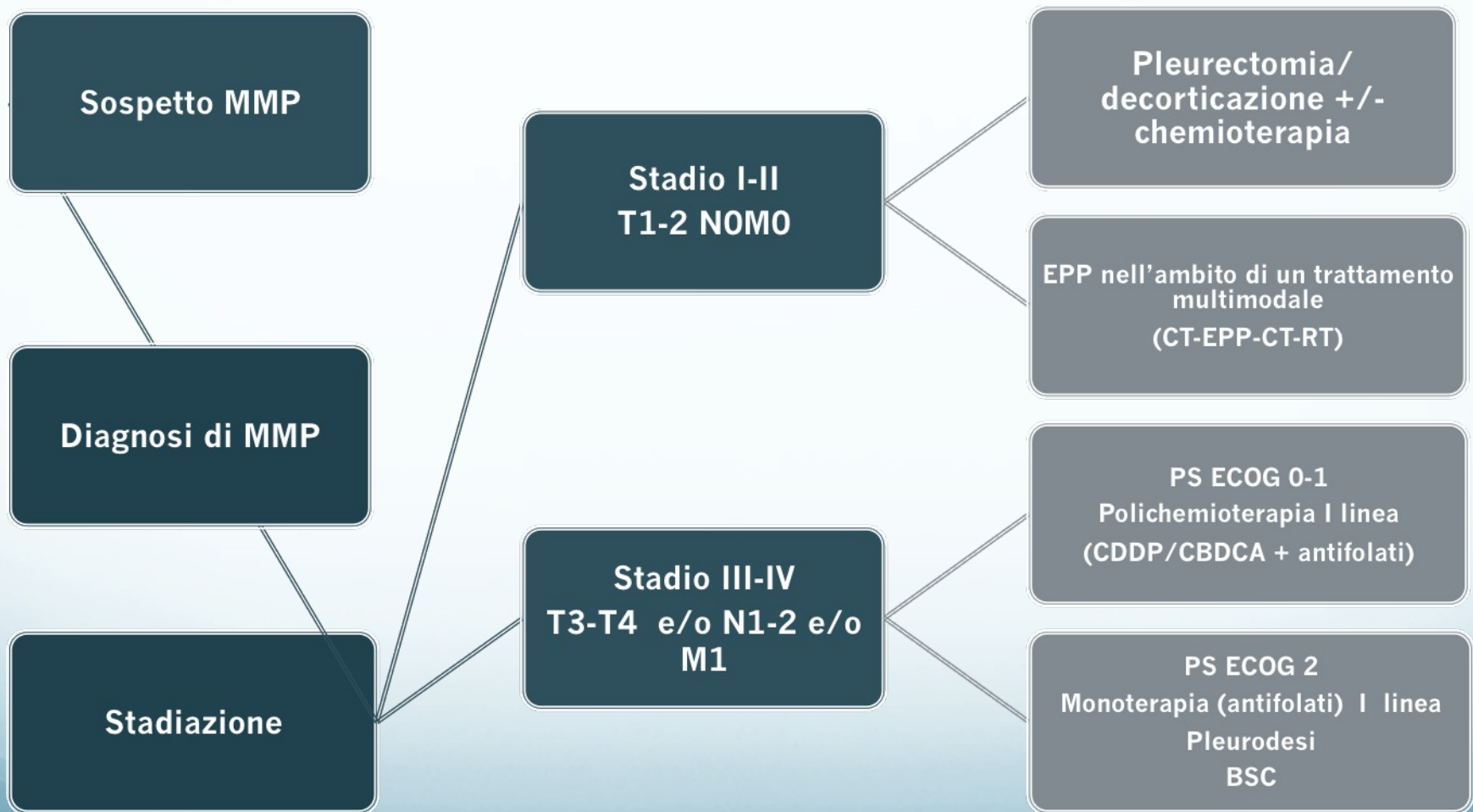
# Controllo dei sintomi e qualità di vita

Study	Regimen	Pts No.	Results	Authors
Phase II	MVP	39	↑ Symptoms 62%, in all pts , 100% in PR	Middleton et al, 1998
Phase II	MVP vs BSC → CHT	43	Symptoms progression time 25 vs 11 weeks	O' Brien et al, 2006
Phase II	CDDP/GEM	21	↑ Symptoms 90% in PR , 33% in SD	Byrne et al, 1999
Phase II	MMM	22	↑ Dyspnea 64%, pain 33%	Pinto et al, 2001
Phase II	CDDP/GEM → MMM	54	↑ Dyspnea 53%, pain 48%	Pinto et al, 2006
Phase II	Oxaliplatin/ Raltitrexed	70	↑ Dyspnea 36%, pain 30%	Fizazi et al, 2003
Phase III	CDDP vs CDDP/Pemetrexed	456	↑ Respiratory tests in responder pts	Paoletti et al, 2003
Phase III	CDDP vs CDDP/Raltitrexed	250	↑ Dyspnea in both arms especially in CDDP/Raltitrexed	Bottomley et al, 2006
Phase III	ASC + MVP vs ASC + N vs ASC	409	= Dyspnea, QoL ↑ Pain	Muers et al, 2008
Phase II	CT vs BSC	73	= HRQoL ↑ Dyspnea , ↑ Pain	Arnold et al, 2015

```

graph LR
    SospettoMMP[Sospetto MMP] --> VersamentoPresente[Versamento presente]
    SospettoMMP --> VersamentoAssente[Versamento assente]
    
    VersamentoPresente --> CitologiaVersamento[Citologia versamento]
    VersamentoPresente --> BiopsiaTCUSGuidata1[Biopsia TC-US guidata]
    VersamentoPresente --> ToracoscopiaConBiopsia[Toracoscopia con biopsia]
    
    CitologiaVersamento --> DiagnosiMMP1[Diagnosi MMP]
    BiopsiaTCUSGuidata1 --> DiagnosiMMP1
    ToracoscopiaConBiopsia --> DiagnosiMMP1
    
    DiagnosiMMP1 --> Stadiazione1[Stadiazione]
    Stadiazione1 --> TCTPET1[TC-PET]
    
    VersamentoAssente --> BiopsiaTCUSGuidata2[Biopsia TC-US guidata]
    VersamentoAssente --> TCToraceAddome[TC torace-addome]
    VersamentoAssente --> TCTPET2[TC-PET]
    
    BiopsiaTCUSGuidata2 --> DiagnosiMMP2[Diagnosi di MMP]
    TCToraceAddome --> DiagnosiMMP2
    TCTPET2 --> DiagnosiMMP2
    
    DiagnosiMMP2 --> Stadiazione2[Stadiazione]
    Stadiazione2 --> TCTPET3[TC-PET]
  
```

# Percorso diagnostico e strategia terapeutica





# **Proposta di Rete assistenziale per il mesotelioma maligno della pleura nella Regione Emilia Romagna**



# Obiettivi della Rete Regionale

- Garanzia delle qualità e degli standard assistenziali
- Appropriatezza diagnostica e terapeutica
- Riconoscimento ai fini previdenziali e legali
- Razionalizzazione dei servizi
- Integrazione dei PDTA
- Razionalizzazione delle risorse tecnologiche
- Ottimizzazione della spesa
- Implementazione della ricerca

# Definizione del percorso

Livello	Settore	Funzioni	Sede
I	Sospetto mesotelioma	Accertamenti per diagnosi Denuncia/Riconoscimento Assistenza psico-sociale	Provinciale
II	Diagnosi certa	Completamento stadiazione e caratterizzazione Programma terapeutico	Provinciale Macro-aree (AVEN, AVEC, Romagna)
Cure palliative	Gestione sintomi	Controllo dolore, dispnea, nutrizione e altri sintomi	Provinciale
Ricerca	Programmi di ricerca	Biobanca Rete nazionale Studi traslazionali Studi clinici	IRCCS, AOU

# Aree della rete assistenziale

Area	Settori professionali coinvolti
Registrazione Definizione rischio espositivo	Registro Mesoteliomi Medicina del Lavoro Medicina Legale
Diagnostica	Anatomia Patologica Pneumologia Radiologia Medicina nucleare Chirurgia toracica Chirurgia addominale
Terapia	Oncologia Medica Chirurgia toracica Chirurgia addominale Radioterapia Pneumologia
Cure palliative	Psico-Oncologia Cure palliative ospedaliere e territoriali MMG

# Impatto della certezza diagnostica e ricadute penali

- Strategia di cura
  - Ricadute sulla sopravvivenza
  - Ricadute sulla qualità di vita
- Riconoscimento di esposizioni ad amianto
  - Occupazionali note e non note
  - Ambientali note e non note
- Riconoscimento di malattia professionale
- Riconoscimento e responsabilità in termini di protezione e sicurezza in ambito industriale e ambientale