

Workshop AIRTUM-RENAM
Come registrare i mesoteliomi ed analizzare i dati
Reggio Emilia, 23 Settembre 2016

Inquadramento clinico

Carmine Pinto

Oncologia Medica
IRCCS-Arcispedale S.Maria Nuova, Reggio Emilia



Un bilancio nel 2016

- L'impatto epidemiologico e clinico
- Bonifica e programmi di sorveglianza
- Il percorso e la rete regionale
- Le potenzialità diagnostiche
- Il controllo clinico
- La ricerca
- Le associazioni

Nuovi casi di tumori polmonari e di mesotelioma stimati in Italia nel 2015



	Maschi	Femmine	Totale
Polmone	29.400	11.700	41.100
Mesotelioma	1.400	500	1.900

Rapporto 22 a 1

I numeri del MMP in Italia

Tassi di incidenza del MMP (per 100.000) negli anni 2005-2008

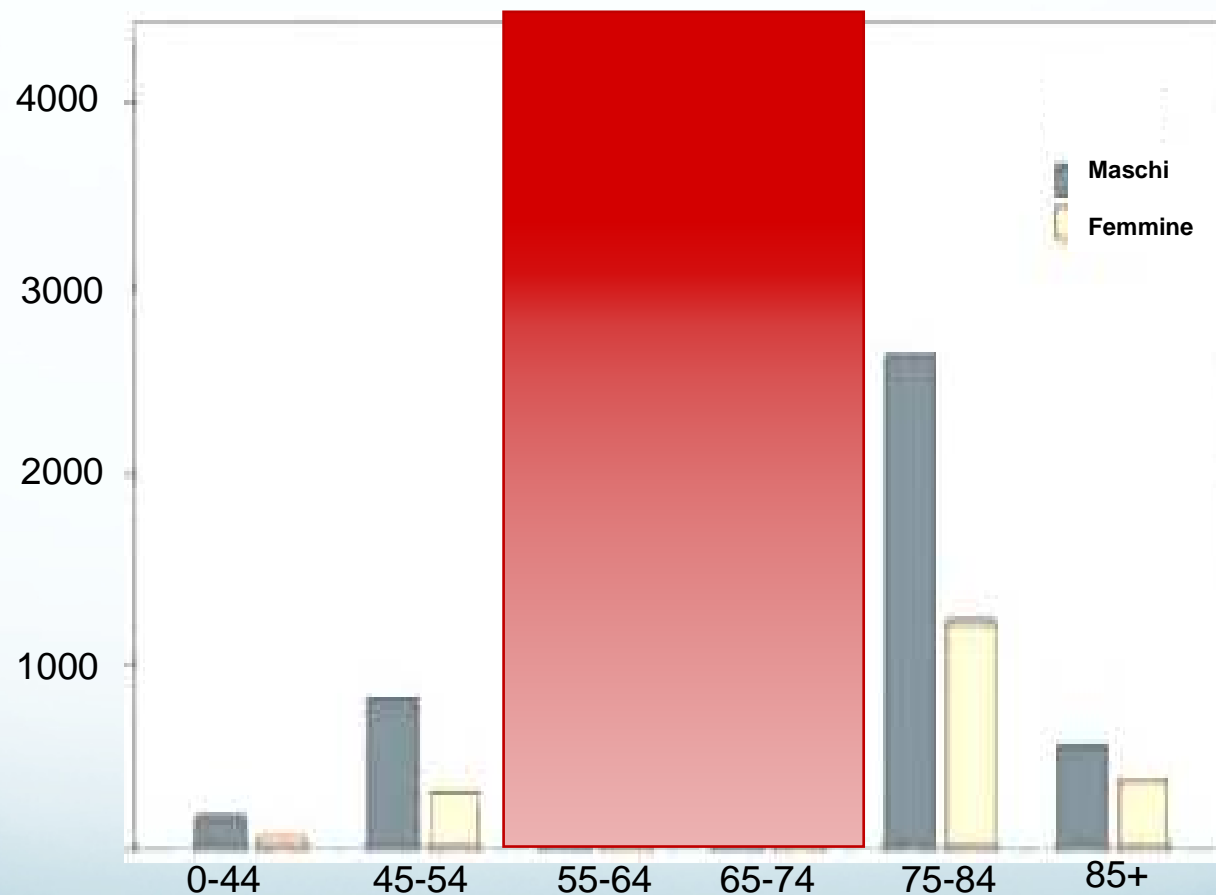
Sesso	2005	2006	2007	2008
M	3,85	3,42	3,73	3,84
F	1,27	1,45	1,31	1,45

N. Casi di mesotelioma nei due sessi negli anni 2005-2008 (93% MMP)

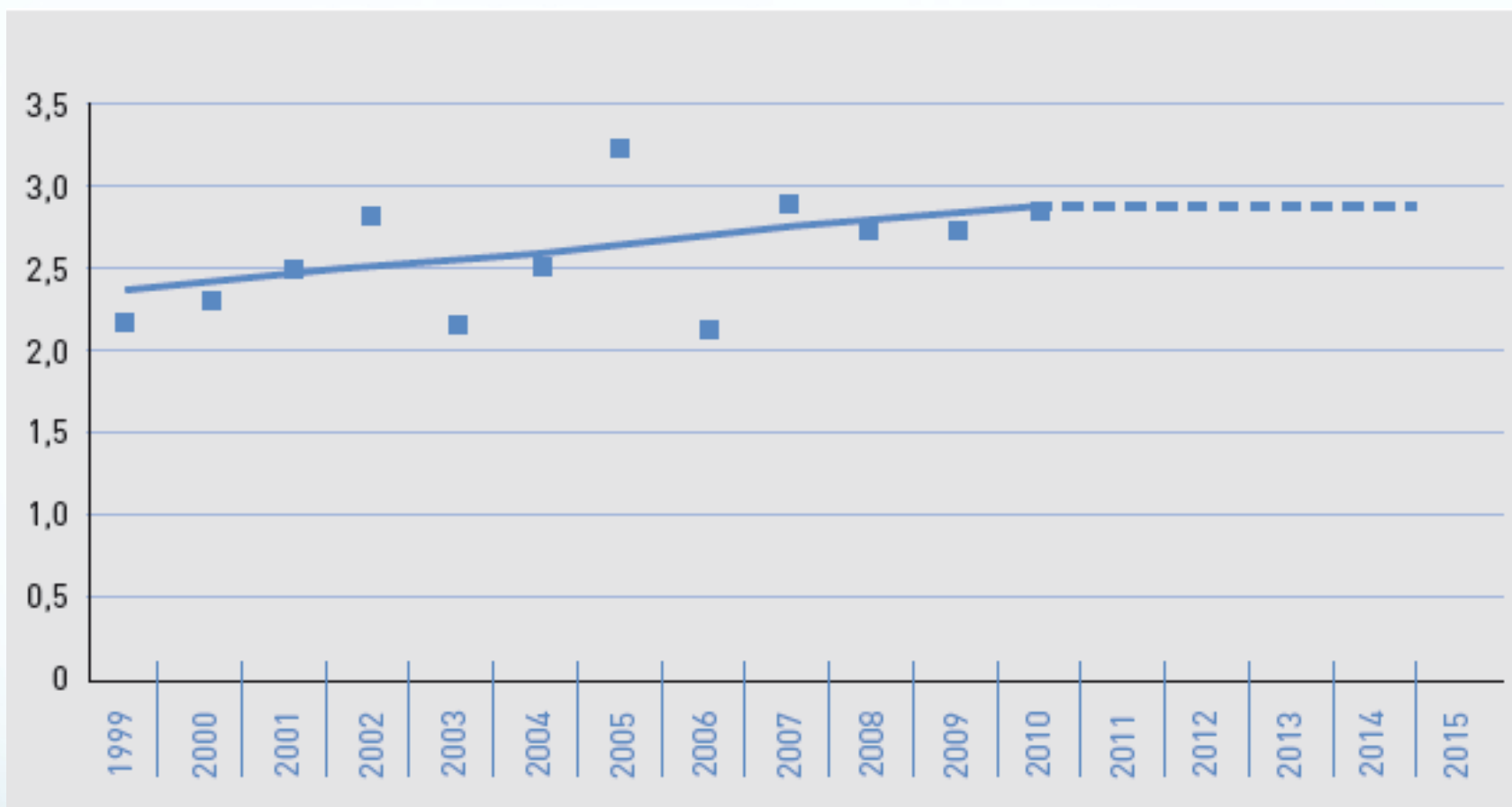
2005	2006	2007	2008
1.426	1.386	1.463	1.422

I numeri del MMP in Italia

Incidenza per età (1993-2008; Casi N. 14.736)



Andamento dell'incidenza del mesotelioma negli uomini



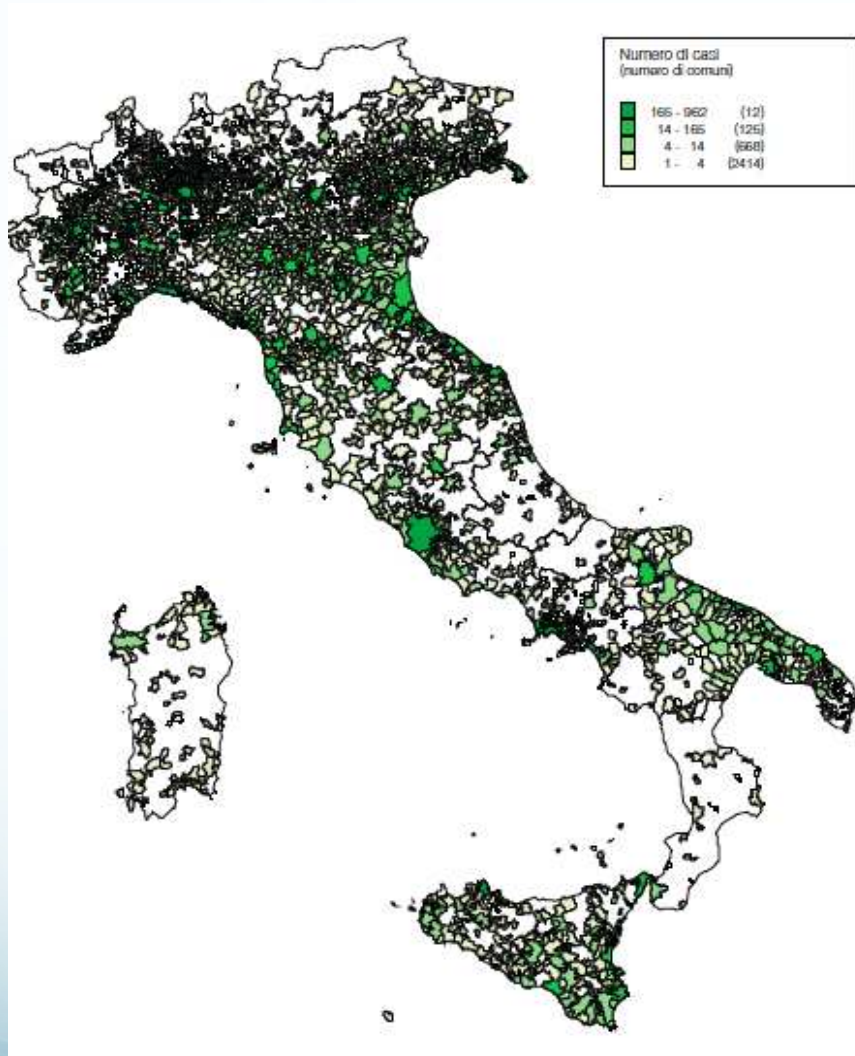
- **Lieve incremento dell'incidenza (tra il 1999 ed il 2010 +1,7% per anno)**
- **I nuovi casi sono concentrati nel Nord del Paese con un'incidenza inferiore al Centro (-42%) e al Sud (-26%)**
- **Stabile la mortalità (+ 0,2% per anno)**

Andamento dell'incidenza del mesotelioma nelle donne



- **Stabile l'incidenza (nessuna variazione annuale)**
- **I nuovi casi sono concentrati nel Nord del Paese con un'incidenza inferiore al Centro (-70%) e al Sud (-50%)**
- **Stabile la mortalità (+ 0,2% per anno)**

I numeri del MMP in Italia



Distribuzione per regione (1993-2008; Casi N. 14.736)

Regione	N.
Toscana	912
Campania	808
Sicilia	780
Puglia	757
Friuli VG	727
Lazio	504

MPM da esposizione occupazionale e non-occupazionale ad amianto

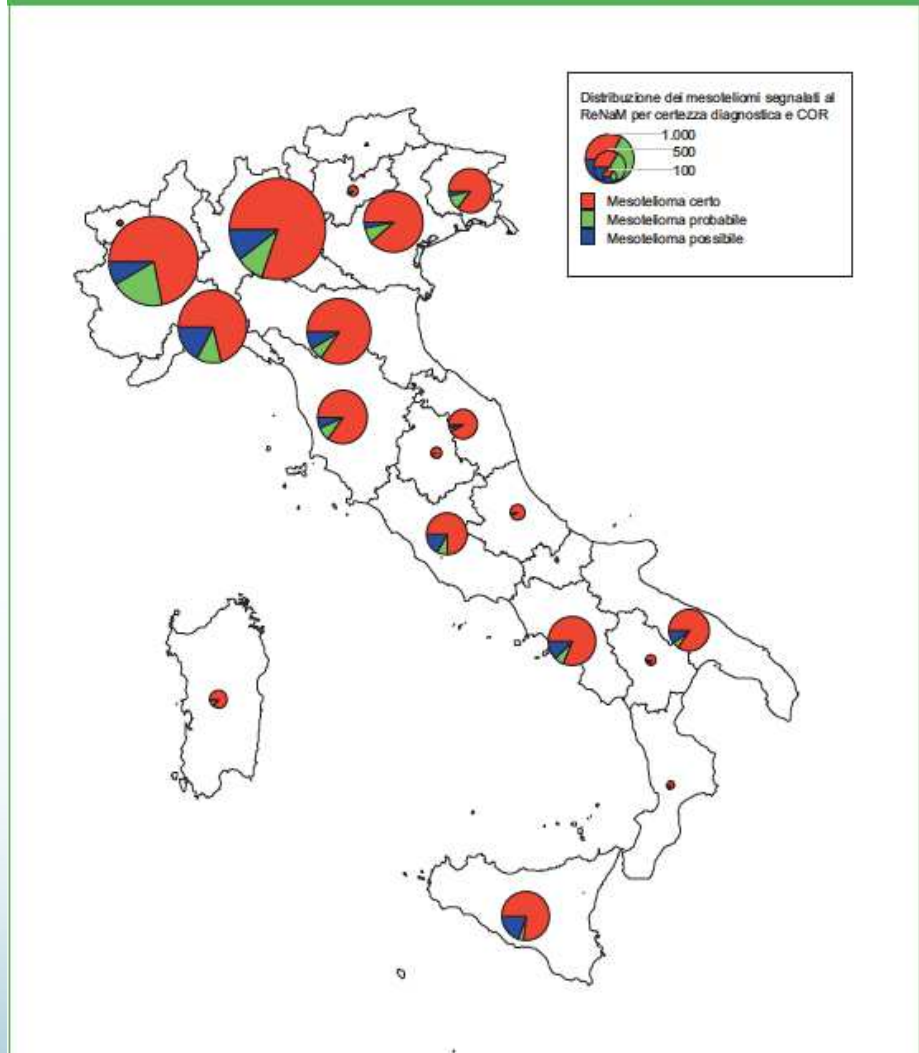
*Studio caso/controllo condotto in Francia dal 1998 al 2002
437 casi di MPM incidenti e 874 controlli*

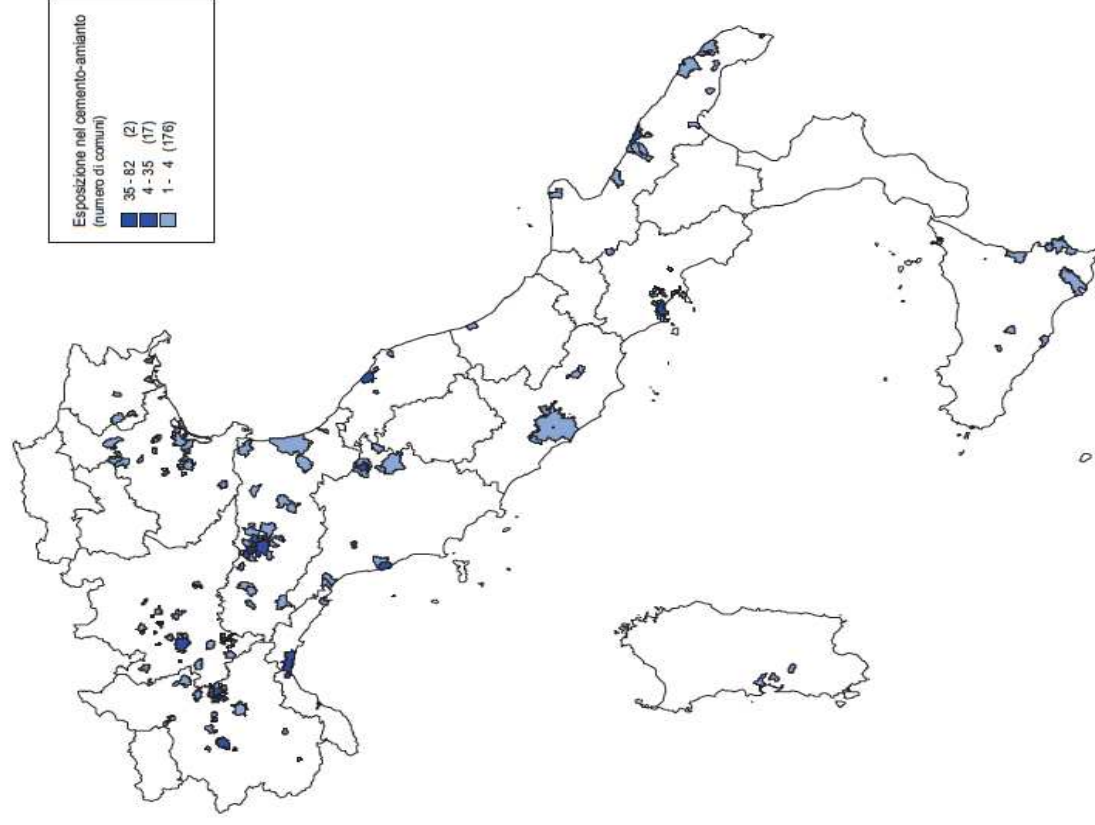
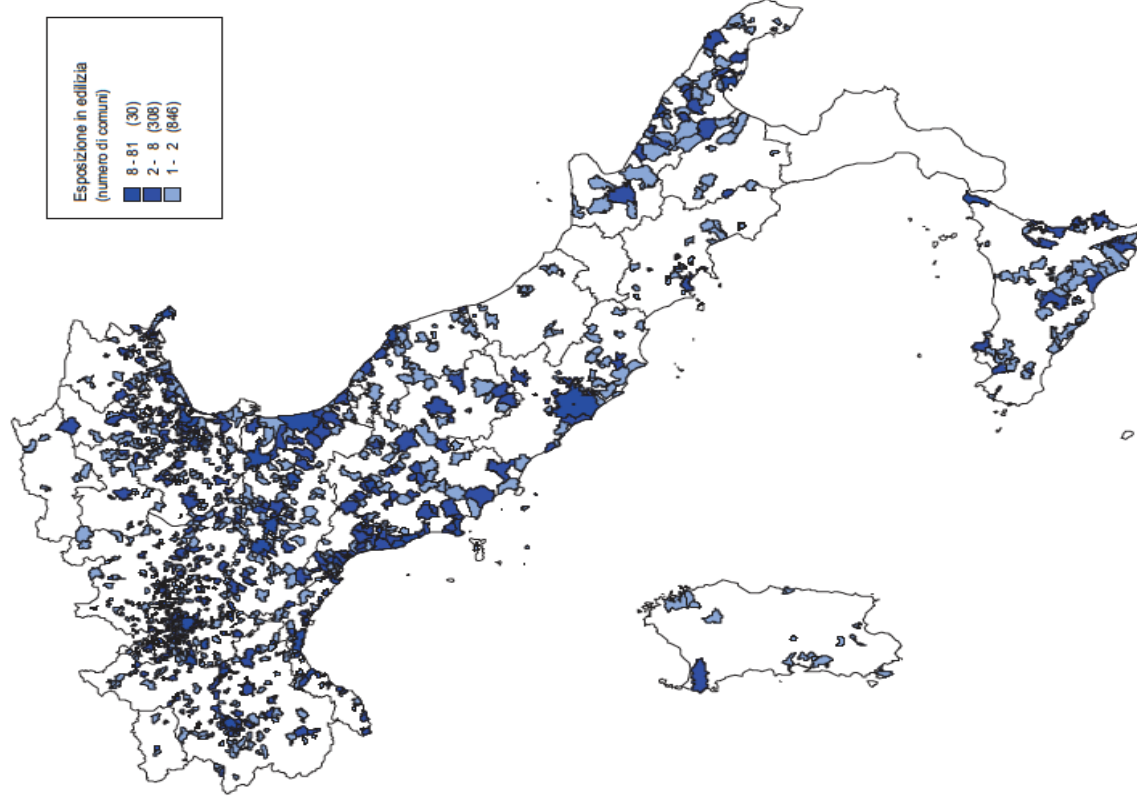
	Maschi	Femmine
Rischio attribuibile di esposizione ad amianto		
Occupazionale (437 Casi, M 362, F 75)	83,1% (99%CI 74,5-91,7%)	41,7% (99%CI 25,3-58,0%)
Non occupazionale (45 Casi, M 9, F 36)	20,0% (99%CI 33,5-73,5%)	
Tutte le esposizioni (437 Casi, M 362, F 75)	87,3% (99%CI 78,9-95,7%)	64,8% (99%CI 45,4-84,3%)

V Rappporto ReNaM - 2015



Figura 2 Numero di casi di mesotelioma segnalati al ReNaM per livello di certezza diagnostica e COR di segnalazione (Italia, 1993 - 2012, N=21.463)





Categoria 33

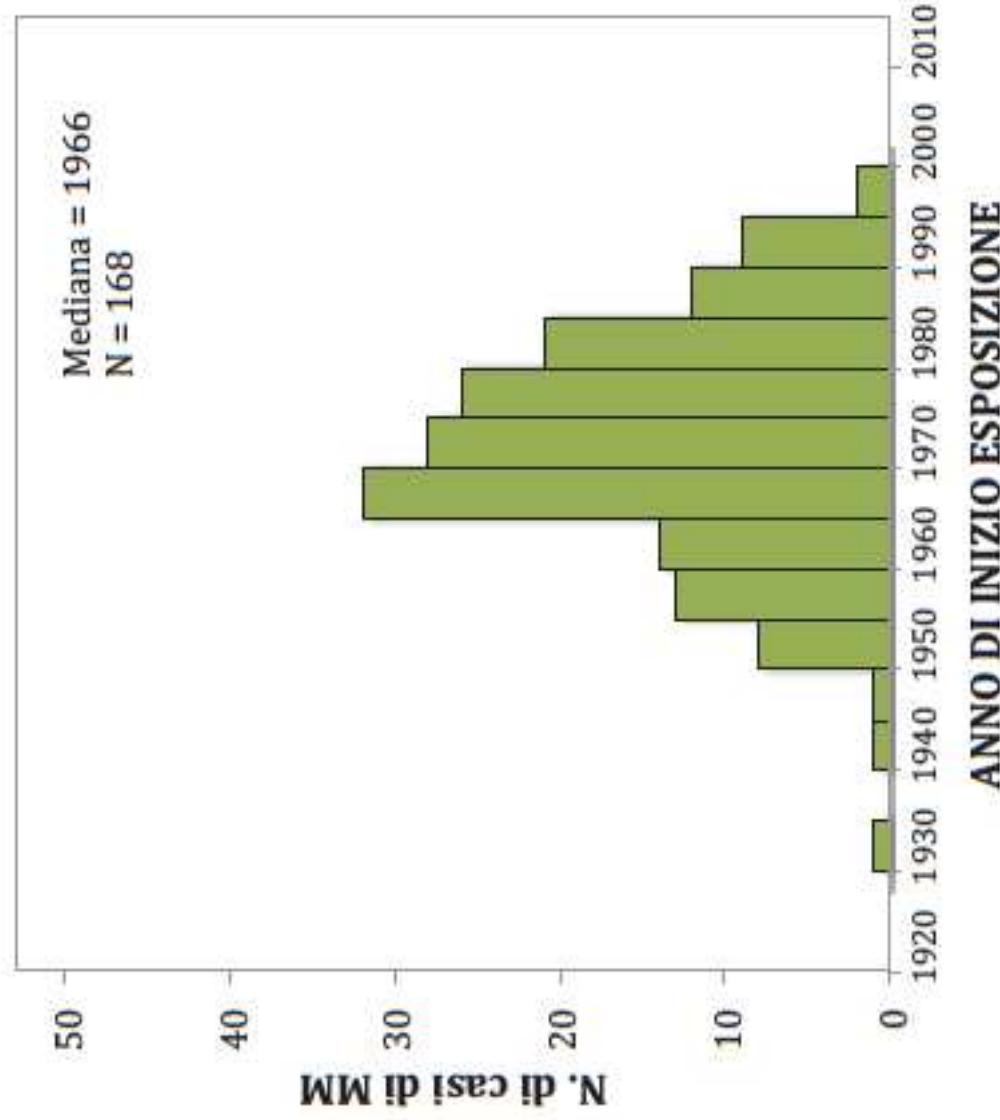
Pubblica Amministrazione

Codici ATEC091: 75* (Pubblica Amministrazione e difesa; assicurazione sociale obbligatoria), esclusi 75.22*; 99* (Organizzazioni e organismi extraterritoriali)

Casi di MM: n. 168 con almeno un periodo esclusiva nella categoria (M=72; F=5)

Caratteristiche di esposizione e mansioni m
frattari; impiegati di ufficio; idraulici e pos
I vigili del fuoco di carriera o quelli che lo
d'amianto in occasione di incendi di capi
o per conseguenza del danneggiament
fuoco, specie quelli che operavano come
perte spegni-fiamma in tessuto di amiant
RAI, edifici delle poste, cinema, piscine, |
alla manutenzione ordinaria dei fabbrica
stabilmente in ambienti confinati contami

Regioni con maggiore peso della categoria
Toscana n. 38 (4,2%); Sicilia n. 10 (3,6%)

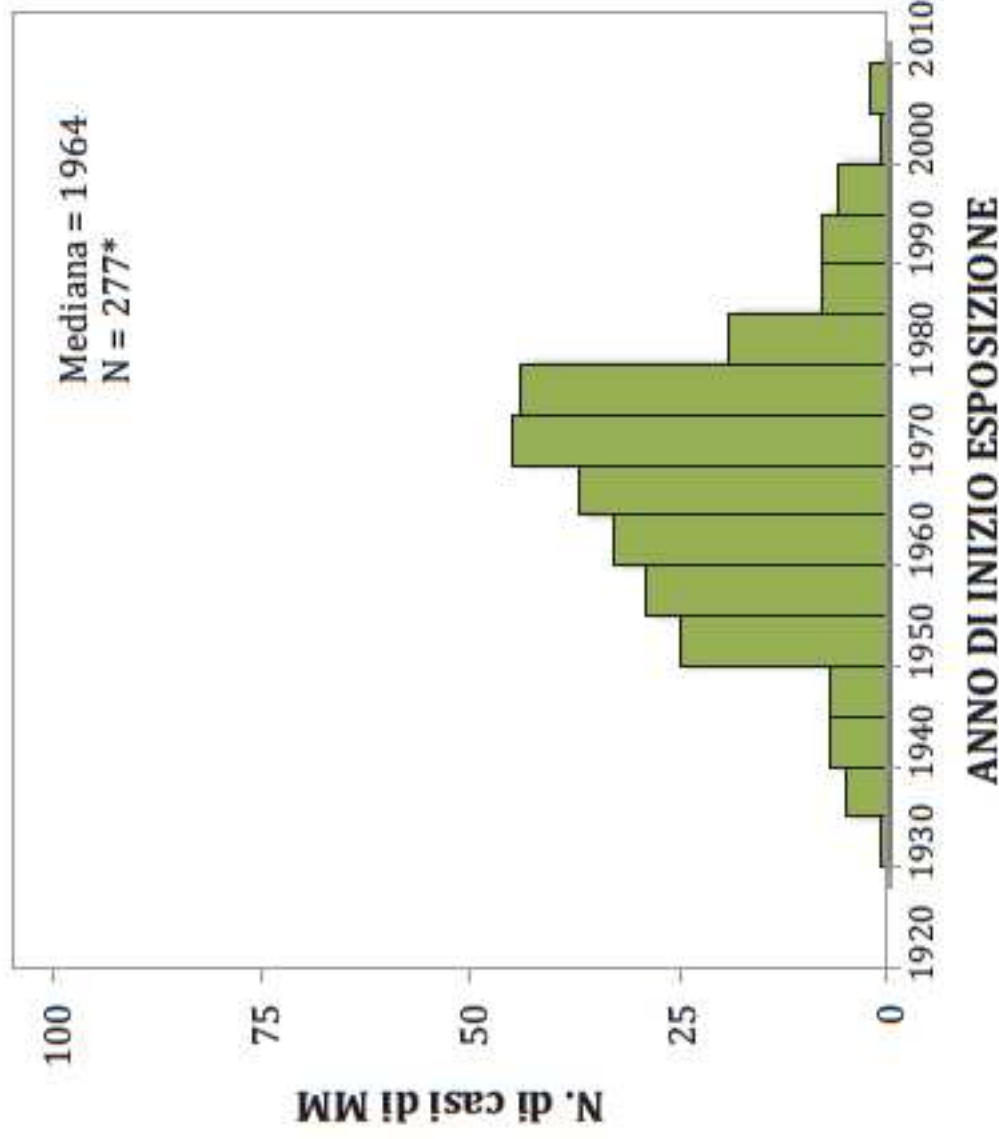


Codici ATECO91: 85* (Sanità e altri servizi sociali); 90* (Smaltimento dei rifiuti solidi, delle acque di scarico e simili); 91* (Attività di organizzazioni associative n.c.a.); 92* (Attività ricreative, culturali e sportive); 93* (Altre attività dei servizi)

Casi di MM: n. 280 con almeno un periodo di esposizione ad amianto (M=186; F=94), di cui n. 160 (57,1%) con esposizione esclusiva nella categoria (M=91; F=69)

Caratteristiche di esposizione e mansioni
personale addetto a lavanderie e tintorie; stiratrici; tecnici per la produzione; parrucchieri possono essere stati esposti inoltre segnalati casi di esposizioni che uscivano dal lavoro con capelli ed per comunità come quelle ospedaliere, degli assi da stiro e per la protezione degli amianto friabile potevano essere presenti in lavanderie industriali. Amianto a spruzzo e sui soffitti dei capannoni, specie nelle lavanderie. Inoltre amianto era presente

Regioni con maggiore peso della categoria
Toscana n. 60 (6,6%); Piemonte n. 49 (6,1%)



Andamento della sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi negli uomini

	1990-92 (%)	2005-07 (%)	Variazione (%)
Stomaco	25	34	+9
Colon-retto	50	64	+14
Pancreas	4	7	+3
Polmone	10	14	+4
Melanoma	70	84	+14
Prostata	62	91	+29
Rene	58	69	+11
Mesotelioma	8	10	+2

Andamento della sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi nelle donne

	1990-92 (%)	2005-07 (%)	Variazione (%)
Stomaco	32	36	+4
Colon-retto	51	63	+12
Pancreas	6	9	+3
Polmone	12	18	+6
Melanoma	83	89	+6
Mammella	78	87	+9
Rene	64	73	+9
Mesotelioma	8	10	+2

Fattori associati con la 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 ≥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)	
≥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 ≥48 months versus cases surviving <48 months.

Expert Opinions of the First Italian Consensus Conference on the Management of Malignant Pleural Mesothelioma

Carmine Pinto, MD,* Andrea Ardizzone, MD,† Pier Giacomo Betta, MD,‡ Francesco Facciolo, MD,§ Gianfranco Tassi, MD,¶ Sandro Tonoli, MD,|| Maurizio Zompatori, MD,** Gabriele Alessandrini, MD,§ Stefano Maria Magrini, MD,|| Marcello Tiseo, MD,† and Vita Mutri, MD*



Abstract: Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a very important public health issue. A large amount of data indicates a relationship between mesothelioma and asbestos exposure. The incidence has both considerably and constantly increased over the past 2 decades in the industrialized countries and is expected to peak in 2010–2020. In Italy, a standardized-rate incidence in 2002 among men was 2.98 per 100,000 and 0.98 per 100,000 among women, with wide differences from one region to another. Stage diagnosis and definition may be difficult. Management of patients with MPM remains complex, so an optimal treatment strategy has not yet been clearly defined. The First Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma was held Bologna (Italy) in May 20, 2008. The Consensus Conference was given the patronage of the Italian scientific societies AIOM, AIRO, AIPO, SIC, SICO, SICT, SIAPEC-IAP, ALOT, GOAM, and GIME. This Consensus did not answer all of the unresolved questions in MPM management, but the Expert Opinions have nonetheless provided recommendations, presented in this report, on MPM management for clinicians and patients.

Key Words: malignant pleural mesothelioma

(*Am J Clin Oncol* 2011;34: 99–109)

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a neoplasia that nowadays can no longer be considered uncommon, as the extensive use of asbestos since the 1950s has led to an important increase in both its incidence and mortality rates. The incidence has considerably and constantly increased over the past 2 decades in the industrialized countries and is expected to peak in 2010–2020.

In Italy, the incidence rate of MPM is nearly 1200 cases per year and, according to some estimates, the number of pleural cancer deaths has risen from 375 in 1970, 542 in 1980, 829 in 1990, reaching 998 in 1994. The standardized-rate incidence in the year 2002 among men was 2.98 per 100,000 and 0.98 per 100,000 among women. The analysis of the incidence rate has shown wide variations from one region to another, among men going from 10.4 per 100,000 in the Liguria to 1.05 per 100,000 in Puglia. The age with the highest incidence was between 55 and 74 years. From the Italian National Mesothelioma Register (ReNaM) analysis of 392 MPM

cases diagnosed in 1997, the median survival was 9.2 months (range, 8–10.3), with a 1-year survival rate of 35.3%. Recently, in a population-based study including 4100 cases of MPM, registered from 1990 to 2001 by 9 Italian regional mesothelioma registries, the median survival time was 9.8 months and 10% patients were alive 3 years after diagnosis.^{1–4}

The First Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma was held in Bologna (Italy) on May 20, 2008. Experts took part in the meeting and they drew up the consensus on the management of MPM. The Consensus Conference was given the patronage of the Italian Scientific Societies: AIOM (Italian Association of Medical Oncology), AIRO (Italian Association of Oncologic Radiotherapy), AIPO (Italian Association of Hospital Pneumology), SIC (Italian Society of Surgery), SICO (Italian Society of Oncologic Surgery), SICT (Italian Society of Thoracic Surgery), SIAPEC-IAP (Italian Division of International Academy of Pathology), ALOT (Italian Association of Thoracic Oncology), GOAM (Southern Italy Oncology Group), and GIME (Mesothelioma Italian Group).

The decision to publish the expert opinions was made because of the limited amount of available literature information on MPM. This Consensus did not answer all of the unresolved questions in the management of MPM, but the Expert Opinions provided recommendations on MPM management for clinicians, including the latest diagnostic or therapeutic tools available in 2008. This Consensus also aimed at promoting collaboration and an integration between the different actors involved in MPM management, including the research laboratories.

BIO-PATHOLOGICAL EVALUATION

Morphologic diagnosis requires an adequate amount of specimen tissue, which can be obtained exclusively by means of thoracoscopy by sampling multiple sites (parietal pleura, including mediastinal and costo-phrenic angle pleura). Ultrasound- or computed tomography (CT)-guided transparietal needle biopsy should be reserved only for cases unsuitable for thoracoscopy owing to preoperative contraindications or pleural symphysis.^{5–14}

Histology

The histologic patterns of malignant mesothelioma (MM) provide a wide variation of features for the pathologist to consider in the differential diagnosis of a pleural biopsy. According to the World Health Organization (WHO) classification, MM is generally divided into 3 basic histologic subtypes: epithelial, biphasic and sarcomatous (desmoplastic MM being a particularly aggressive variant of the latter). The gold-standard method for the pathologic diagnosis of MM is light microscopic examination of hematoxylin-eosin-stained biopsy material.

Hematoxylin-eosin staining requires the additional and complementary support of:

A. Immunohistochemistry (IHC)

For epithelial malignant proliferation: mesothelioma markers (at least 2 chosen from among anti-CK5, anticalretinin and anti-

From the *Medical Oncology Unit, S.Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy; †Medical Oncology Unit, University Hospital of Parma, Italy; ‡Pathology Unit, Azienda Ospedaliera Nazionale, Alessandria, Italy; §Thoracic Surgery Unit, Regina Elena Institute, Rome, Italy; ¶Pneumology Unit, Civil Hospital, Brescia, Italy; ||Department of Radiotherapy, University of Brescia, Italy; and **Radiology Unit, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy.

All authors disclose any actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations that could inappropriately influence their work.

Reprints: Carmine Pinto, MD, Medical Oncology Unit, S.Orsola-Malpighi Hospital, Via Albertoni 15, 40138 Bologna, Italy. E-mail: carmine.pinto@nospi.bo.it

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0277-3732/11/3401-0099

DOI: 10.1097/COC.0b013e3181d31f02



ELSEVIER

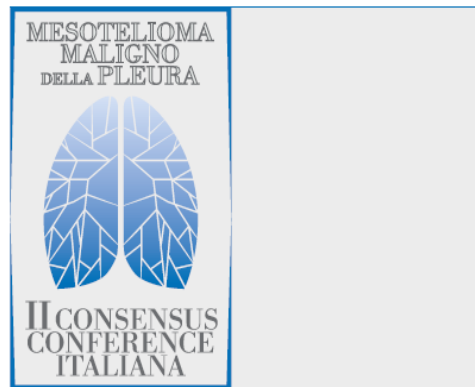
Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Cancer Treatment Reviews

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/ctrv

con il patrocinio di

II CONSENSUS CONFERENCE ITALIANA PER IL CONTROLLO DEL MESOTELIOMA MALIGNO DELLA PLEURA

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliera-Universitaria di Bologna

24 Novembre 2011
Circolo della Stampa, Torino

25 Novembre 2011
Azienda Ospedaliera-Universitaria "S. Luigi"
Orbassano, Torino

Second Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations

Carmine Pinto^{a,*}, Silvia Novello^b, Valter Torri^c, Andrea Ardizzoni^d, Pier Giacomo Betta^e, Pier Alberto Bertazzi^f, Gianni Angelo Casalini^g, Cesare Fava^h, Bice Fubiniⁱ, Corrado Magnani^j, Dario Mirabelli^k, Mauro Papotti^b, Umberto Ricardi^l, Gaetano Rocco^m, Ugo Pastorinoⁿ, Gianfranco Tassi^o, Lucio Trodella^p, Maurizio Zompatori^q, Giorgio Scagliotti^b

^aMedical Oncology Unit, S.Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy

^bDepartment of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, Italy

^cDepartment of Oncology, Mario Negri Institute, Milan, Italy

^dMedical Oncology Unit, University Hospital of Parma, Italy

^ePathology Unit, National Hospital, Alessandria, Italy

^fDepartment of Occupational and Environmental Health, University of Milan, Italy

^gPulmonary and Thoracic Endoscopy Unit, University Hospital of Parma, Italy

^hDepartment of Diagnostic Imaging, University of Turin, Italy

ⁱInterdepartmental Center "G. Scansetti" for Studies on Asbestos and Other Toxic Particulates, University of Turin, Italy

^jCancer Epidemiology, University of Eastern Piedmont and CPO-Piemonte, Novara, Italy

^kCancer Epidemiology, University of Turin and CPO-Piemonte, Italy

^lDepartment of Radiation Oncology, University of Turin, Italy

^mDepartment of Thoracic Surgery and Oncology, National Cancer Institute, Pascale Foundation, Naples, Italy

ⁿThoracic Surgery Unit, Fondazione IRCCS National Cancer Institute, Milan, Italy

^oPulmonology Unit, Civil Hospital, Brescia, Italy

^pDepartment of Radiotherapy, Campus Bio-Medico University, Rome, Italy

^qRadiology Unit, S.Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 October 2012

Received in revised form 8 November 2012

Accepted 13 November 2012

Keywords:

Malignant pleural mesothelioma

Italian recommendations

Epidemiology

Etiology

Diagnosis

Therapy

ABSTRACT

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a relevant public health issue. A large amount of data indicate a relationship between mesothelioma and asbestos exposure. MPM incidence has considerably and constantly increased over the past two decades in industrialized countries and is expected to peak in 2010–2020. In Italy, the standardized incidence rate in 2008 was 3.6 and 1.3 per 100,000 in men and women respectively, with wide differences from one region to another. The approach to this disease remains difficult and complex in terms of pathogenic mechanism, diagnosis, staging and treatment thus an optimal strategy has not yet been clearly defined. The Second Italian Multidisciplinary Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma was held in Turin (Italy) on November 24–25, 2011: recommendations on MPM management for public health institutions, clinicians and patients are presented in this report. © 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) nowadays can no longer be considered an uncommon malignant disease, as the extensive use of asbestos since the 1950s has led to an important increase in both incidence and mortality rates. Incidence has considerably and constantly increased over the past two decades in the industrialized countries and is expected to peak in 2010–2020. The approach

to this disease remains difficult and complex in terms of diagnosis, staging and treatment and an optimal strategy has not yet been clearly defined. The First Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma was held in Bologna (Italy) in 2008.¹

The Second Italian Multidisciplinary Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma was held in Turin (Italy) in November 2011 and endorsed by AIOM (Italian Association of Medical Oncology).

Methods

The consensus adopted the GRADE approach (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) to design and build up the recom-

* Corresponding author. Address: Medical Oncology Unit, S.Orsola-Malpighi Hospital, 40138 Bologna, Italy. Tel.: +39 051 6362349.

E-mail address: carmine.pinto@aosp.bo.it (C. Pinto).

con il patrocinio di



III CONSENSUS CONFERENCE ITALIANA PER IL CONTROLLO DEL MESOTELIOMA MALIGNO DELLA PLEURA

Presidenti:
Carmine Pinto
Giorgio Scagliotti



29 Gennaio 2015
Provincia di Bari

30 Gennaio 2015
Nicolaus Hotel, Bari



Contents lists available at ScienceDirect

Critical Reviews in Oncology/Hematology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/critrevonc



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

S. Novello^{a,*}, C. Pinto^b, V. Torri^c, L. Porcu^c, M. Di Maio^a, M. Tiseo^m, G. Ceresoli^d,
C. Magnani^e, S. Silvestri^f, A. Veltri^a, M. Papotti^a, G. Rossi^g, U. Ricardi^a, L. Trodella^h, F. Reaⁱ,
F. Facciolo^j, A. Granieri^k, V. Zagonel^l, G. Scagliotti^a

^a Department of Oncology, University of Turin, Italy

^b Medical Oncology Unit, IRCCS—Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy

^c Department of Oncology, IRCCS—Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy

^d Thoracic Oncology Unit, Humanitas Gavazzeni, Bergamo, Italy

^e Cancer Epidemiology, University of Eastern Piedmont and CPO-Piemonte, Novara, Italy

^f Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Florence, Italy

^g Ospedale Policlinico, Division of Human Pathology, Modena, Italy

^h Department of Radiotherapy, Campus Bio-Medico University, Rome, Italy

ⁱ Azienda Ospedaliera, Division of Thoracic Surgery, Padua, Italy

^j Regina Elena Cancer Institute, Division of Thoracic Surgery, Rome, Italy

^k University of Torino, Department of Psychology, Italy

^l Veneto Oncology Institute, IRCCS Padova, Italy

^m Division of Medical Oncology, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, Italy

Percorsi per il MMP in Italia



Finalità del Percorso Diagnostico

- **Definire un iter convalidato dei processi diagnostici**
 - Indicazioni e sequenze di esami
 - Accuratezza diagnostica
 - Tempo alla diagnosi
- **Definire un'adeguata tipizzazione istopatologica**
 - Riconoscimento esposizione /individuazione aree “a rischio”
 - Valutazione prognostica
- **Definire un'adeguata stadiazione**
 - Valutazione prognostica
 - Scelta della strategia terapeutica palliativa o “curativa” nell'ambito di un trattamento multimodale

Organizzazione dei percorsi per il MMP in Italia

Dati clinici

- Versamenti pleurici in particolare recidivanti non imputabili ad altre cause benigne o neoplastiche
- Ispessimenti/nodulazioni pleuriche evidenziate in corso di esami di imaging non imputabili a cause specifiche (benigne o neoplastiche)

Dati anamnestici (esposizione ad amianto)

- Popolazione a rischio espositivo professionale
- Popolazione a rischio espositivo ambientale/familiare
- Identificazione di “nuove” aree/settori di rischio

Raccomandazioni per la valutazione patologica e di laboratorio

Diagnosi citologica

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

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 immunistochemica separatamente per il sottoistotipo di mesotelioma epitelioideo/misto e sarcomatoide

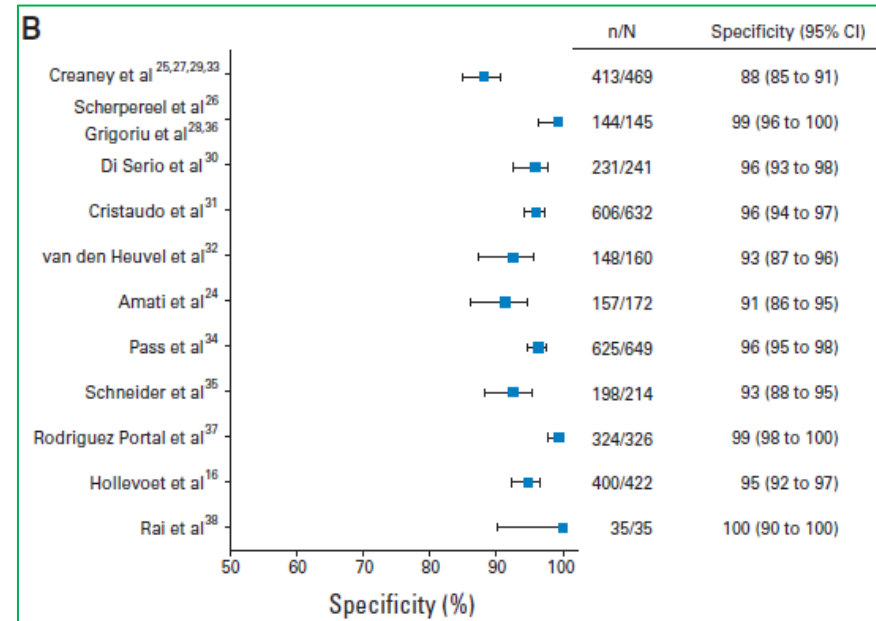
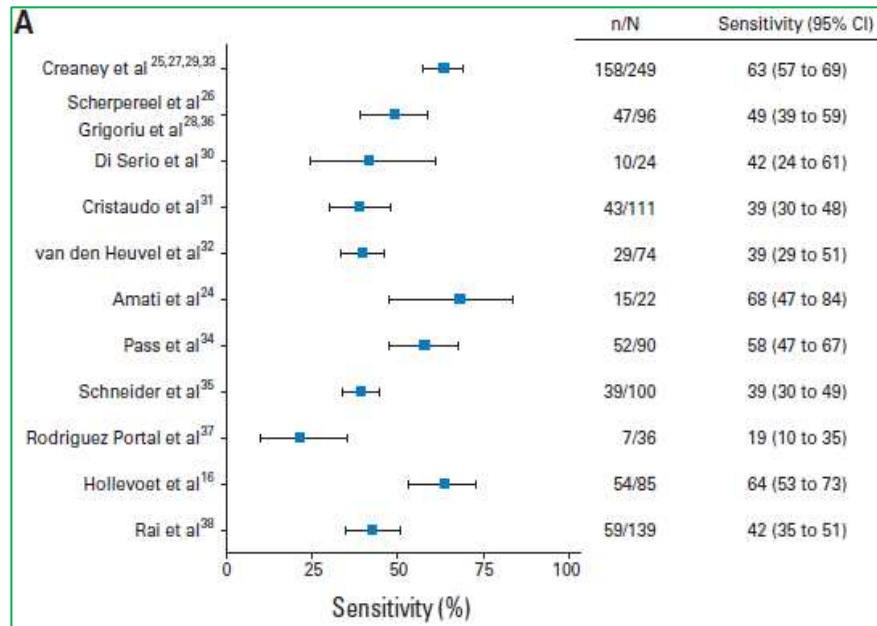
Raccomandazioni per la diagnostica patologica e di laboratorio

- **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)

Raccomandazioni per la diagnostica patologica e di laboratorio

Mesotelina

Metanalisi 16 studi diagnostici ccon 4.491 individui (1.026 pazienti con MMP)



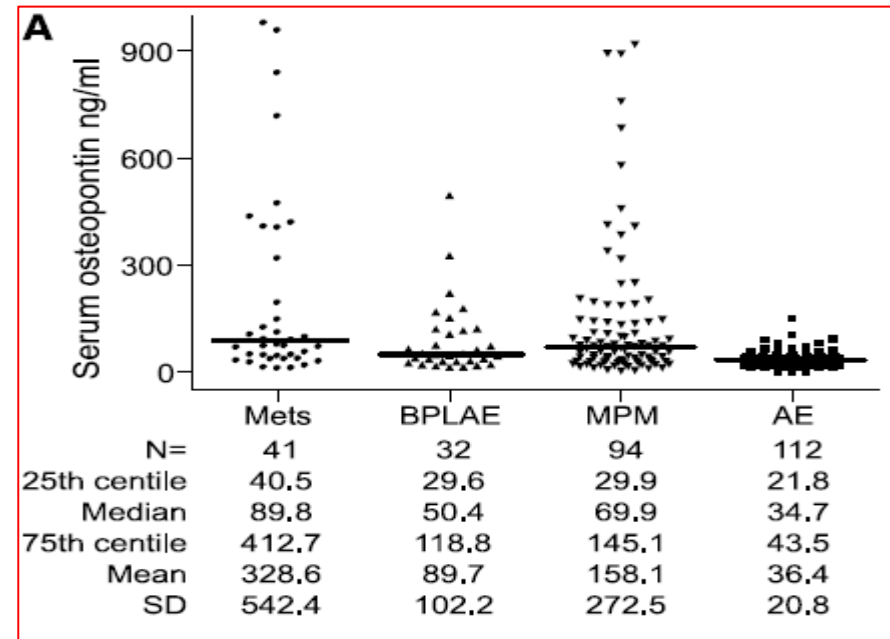
- Alta specificità e bassa sensitività
- Un test positivo in pazienti con sospetto mesotelioma indirizza ad ulteriori steps diagnostici
- Limitato il valore nella diagnosi precoce

Hollevoet et al, J Clin Oncol 2012

Raccomandazioni per la diagnostica patologica e di laboratorio

Osteopontina (valutazione in plasma e versamento)

Lesions	No.
Metastasis (Mets)	43
Benign pleural lesions associated with asbestos exposure (BPLAE)	33
Malignant pleural mesothelioma (MPM)	96
Aesbests exposure (AE)	112



- Differenzia esposti ad amianto da pazienti con mesotelioma
- Non differenzia il mesotelioma da metastasi pleuriche di altri tumori maligni e da lesioni pleuriche benigne da esposizione ad amianto

Grigoriu et al, Clin Cancer Res 2007

Raccomandazioni per la diagnostica patologica e di laboratorio

Fibulina-3 (valutazione in plasma e versamento)

Table 2. Area under the ROC Curve (AUC), Sensitivity, and Specificity According to Study Cohort.*

Comparison	No. of Participants	AUC (95% CI)	Cutoff	Sensitivity at 100% Specificity	Specificity at 100% Sensitivity
			<i>ng/ml</i>	<i>percent</i>	
Patients with mesothelioma vs. all controls	92 vs. 290	0.99 (0.974–0.997)	52.8	51.09	74.48
Patients with mesothelioma vs. asbestos-exposed persons	92 vs. 136	0.99 (0.971–0.999)	52.8	71.32	69.57
Asbestos-exposed persons vs. healthy persons without asbestos exposure	136 vs. 43	0.64 (0.565–0.710)	21.1	11.00	9.30
Patients with mesothelioma vs. patients with benign effusions	92 vs. 8	0.95 (0.889–0.984)	67.1	82.61	25.00
Patients with mesothelioma vs. patients with malignant effusions not due to mesothelioma	92 vs. 22	0.94 (0.876–0.974)	66.6	51.09	13.64
Patients with mesothelioma vs. all patients with effusions not due to mesothelioma	92 vs. 30	0.94 (0.884–0.976)	67.1	51.09	16.67
Patients with mesothelioma vs. controls without effusions	92 vs. 259	0.99 (0.982–1.000)	44.4	69.57	81.10

- Differenzia esposti ad amianto da pazienti con mesotelioma
- Differenzia pazienti con versamenti da mesotelioma da pazienti con altri versamenti benigni o maligni

Pass et al, N Engl J Med 2012

Raccomandazioni per la diagnostica strumentale

Procedure non-invasive

- **Rx del torace** rimane l'indagine primaria per i pazienti con sospetto MMP
- **Rx del torace** che evidenzia delle placche pleuriche non richiede ulteriori indagini
- **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

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 non-invasive

La FDG-PET è utile

- nel differenziare lesioni benigne da quelle maligne
- nella stadiazione, ed in particolare nella stadiazione dell'N (per il suo elevato valore predittivo negativo) e nell'identificazione di metastasi a distanza
- nella valutazione della risposta alla terapia

L'ecografia è utile

- nel rilevare versamenti pleurici
- nel rilevare ispessimenti e nodulazioni pleuriche

Raccomandazioni per la diagnostica strumentale - Procedure invasive

- **Biopsia pleurica “a cielo coperto”** con ago di Abram o di Cope non trova più indicazioni per la diagnosi quando altre tecniche sono disponibili
- **Biopsia pleurica US o TC guidata** indicata quando le lesioni sono visibili con US o TC, ed in particolare in assenza di versamento pleurico. Permette un campionamento mirato di aree di ispessimento o di nodularità con alta resa diagnostica (70-80%)
- **Non esistono studi comparativi tra US e TC** i vantaggi della US è l'assenza di esposizione a radiazioni e la valutazione in tempo reale, mentre quelli della TC sono la possibilità di eseguire biopsie in sedi di difficile accesso per la US quali le aree retro-costali o para-vertebrali

Raccomandazioni per la diagnostica strumentale

Procedure invasive

- **La toracosopia** 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 intra-pleurica; la valutazione del coinvolgimento della pleura viscerale permette di determinare l'estensione della malattia e di formulare una corretta stadiazione (TNM)
 - interventi di pleurodesi

Raccomandazioni per la diagnostica strumentale

Procedure invasive

- **La mediastinoscopia** dovrebbe essere eseguita nei pazienti candidati per pleuro-pneumonectomia extra-pleurica (EPP) quando le tecniche di imaging (PET, in particolare) suggeriscono l'estensione ai linfonodi mediastinici. *Il consenso su questo punto non è stato unanime*
- **La laparoscopia** dovrebbe essere eseguita nei pazienti candidati per EPP se l'estensione trans-diaframmatica della neoplasia al peritoneo (T4) non può essere esclusa dopo attenta valutazione delle tecniche di imaging (TC o RM).

Raccomandazioni per la Terapia medica

- Nella CHT di I linea la combinazione con antifolati di terza generazione e platino (cisplatino o carboplatino) è indicata per i pazienti con malattia in stadio avanzato e buon PS
- Nei pazienti anziani, con PS=0 o 1, senza significative comorbilità (non controllate), senza segni e sintomi (o limitati) correlati alla malattia, la CHT può essere considerata
- La CHT dovrebbe essere iniziata appena possibile dopo la diagnosi e somministrata per un massimo di 4-6 cicli, senza trattamento di mantenimento

Sopravvivenza dei pazienti con MMP in Italia

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

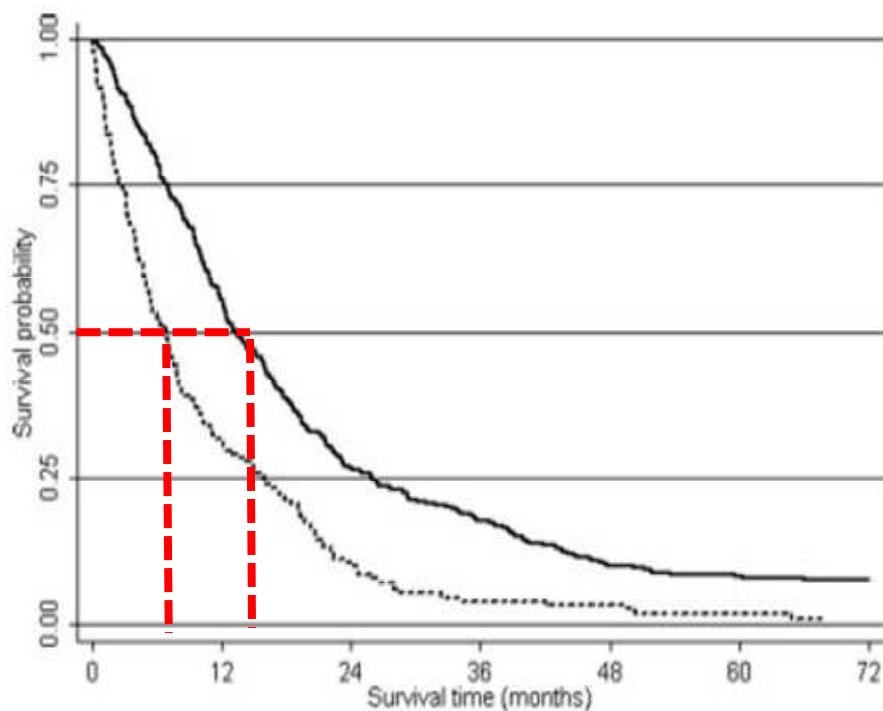


FIGURE 3 – Survival (Kaplan-Meier) by treatment group (see text for explanation). Treatment group: ever treated, solid line (—); never treated, short-dashed line (- - -).

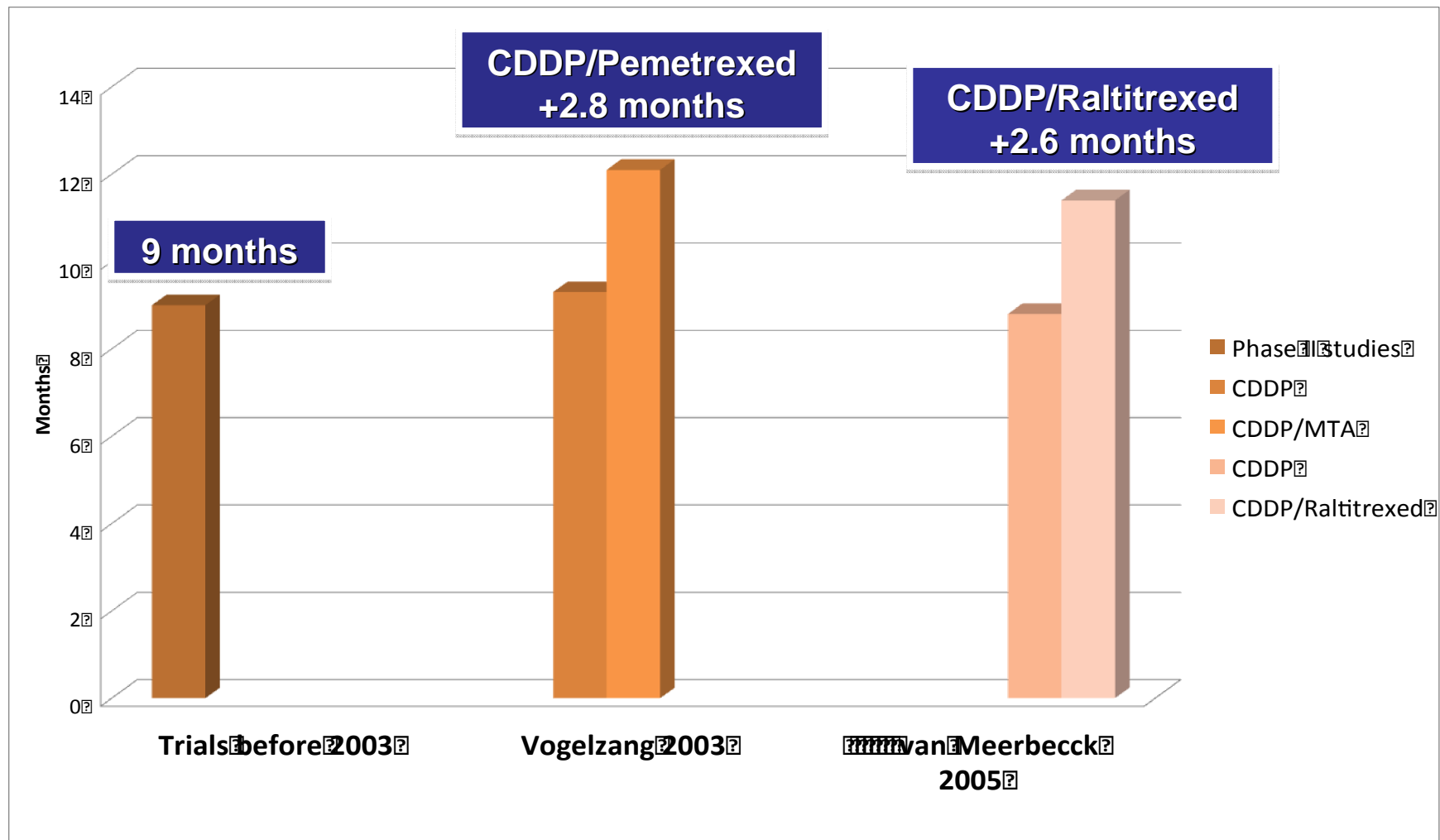
Sopravvivenza

Mediana	9,8 mesi (95% CI, 9.4-10.1)
---------	--------------------------------

3 anni	<10%
--------	------

5 anni	5%
--------	----

OS in phase III Stud CDDP vs CDDP/Pemetrexed and CDDP/Raltitrexed



Symptom control and quality of life

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

Raccomandazioni per la Terapia medica

- In seconda linea per i pazienti con buon PS, in assenza di comorbidità e non anziani, la CHT può essere considerata
- Per i pazienti con una PFS \geq 6 mesi un “re-challenge” con pemetrexed può essere considerato

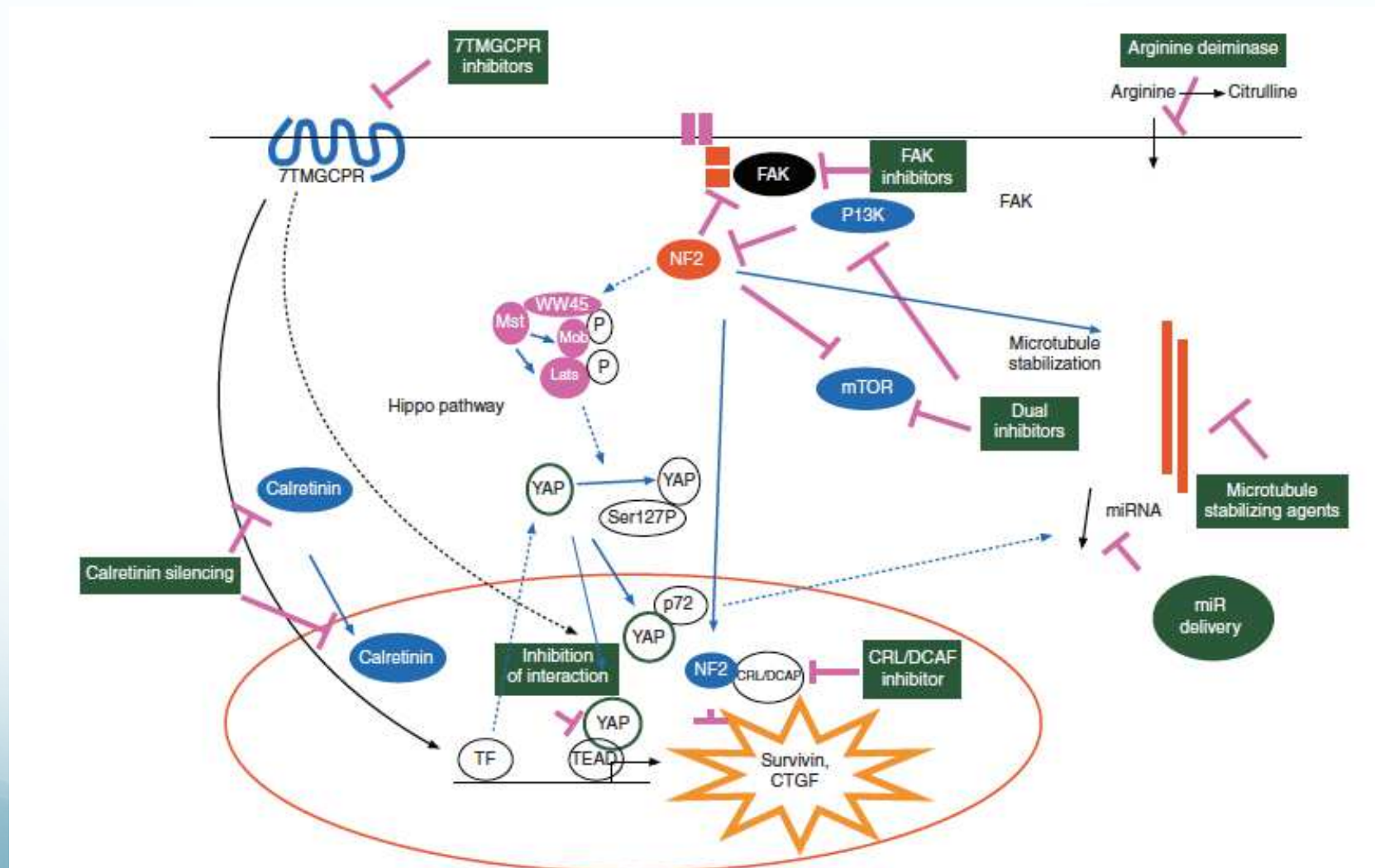
Raccomandazioni per la Chirurgia

- Chirurghi, oncologi medici, pneumologi, radioterapisti e radiologi dovrebbero valutare in incontri multidisciplinari la migliore strategia terapeutica
- La P/D dovrebbe essere effettuata nei pazienti in stadio I e II, praticando una resezione pleurica con risparmio del polmone ad intento “radicale”, senza residuo macroscopico di malattia
- L’EPP dovrebbe essere effettuata in pazienti clinicamente e funzionalmente selezionati in stadio I e II, preferibilmente in studi clinici

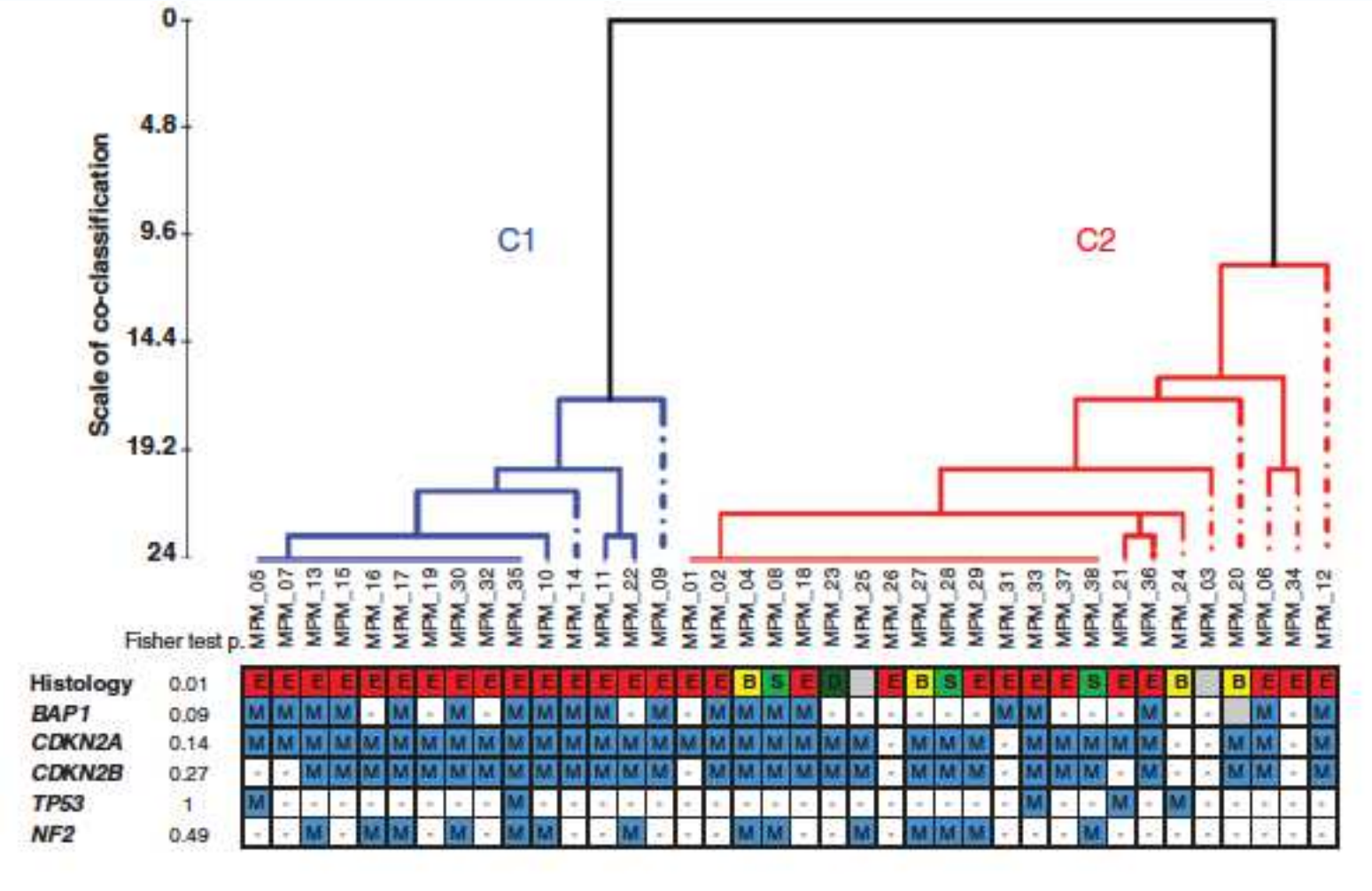
Raccomandazioni per la Radioterapia

- La RT adiuvante del tragitto toracico utilizzato per l'ingresso di ottiche non è indicata di routine, fino a quando non ne verrà dimostrato il beneficio in studi clinici
- Nei pazienti con malattia resecabile, sottoposti ad EPP, la RT con intento adiuvante può essere raccomandata nei pazienti con buon PS, al fine di migliorare il controllo locale

Genetic/epigenetic changes and therapy possibilities in MPM

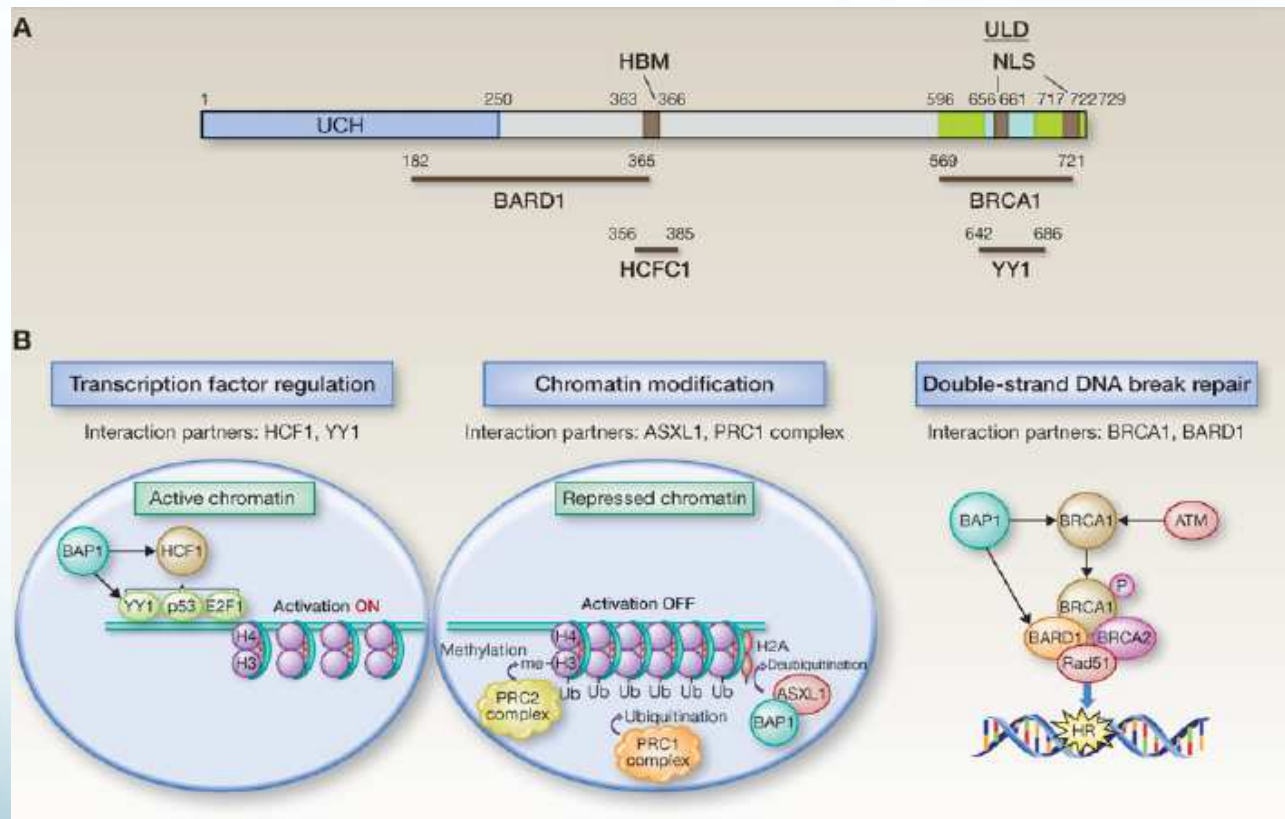


Classificazione molecolare del MMP



BAP1 - BRCA Associated Protein 1

- BAP1 is a nuclear amino acid ubiquitin hydrolase implicated in cell proliferation, DNA repair, chromatin level control of gene expression
- 40% of patients with BAP1 mutation or loss
- Germline BAP1 mutations in rare family



Ventii et al, Cancer Res 2008; Machida et al, J Biol Chem 2009; Ladany et al, Clin Cancer Res 2012

Beyond its role as the main endothelial GF, VEGF is an autocrine growth factor for mesothelioma cells

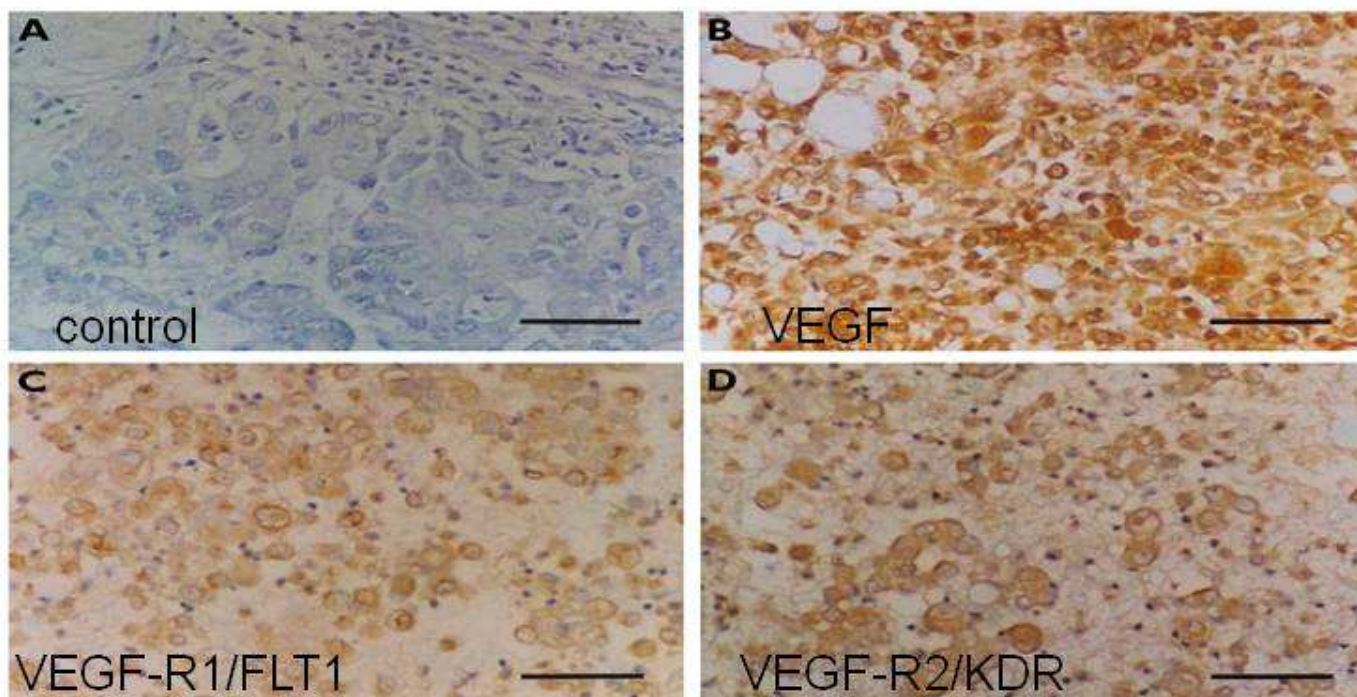


Figure 5. Immunohistochemical staining shows expression of VEGF, Flt-1, and KDR in MM biopsy samples. (A) MM negative control (B) MM stained with anti-VEGF; (C) MM stained with anti-Flt-1; (D) MM stained with anti KDR. Bar = 10 μ m

Mesothelioma highly express VEGF & VEGF-R

Strizzi L et al. *J. Pathol.* 2001; 193:468-73

PRESENTED AT: ASCO Annual Meeting '15

IFCT-GFPC-0701 trial: MAPS

Mesothelioma Avastin cisplatin Pemetrexed Study



IFCT-sponsored, open-label, multi-centre randomized phase II-III trial
Roche supplied bevacizumab

- Malignant Pleural Mesothelioma (MPM)
- Histologically proven
- PS= 0-2
- No cardiovascular comorbidity
- Chemo-naïve



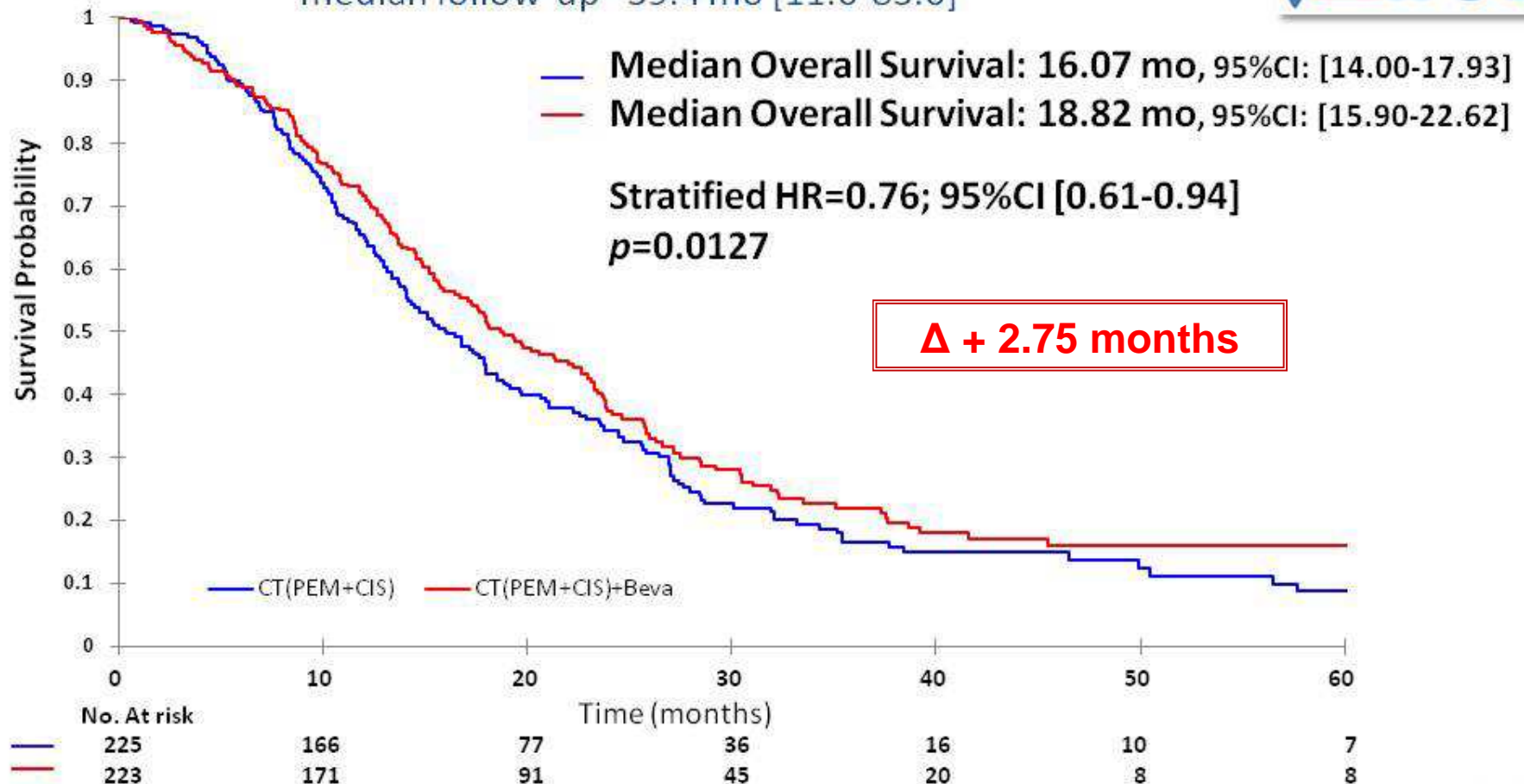
CT-scan Q 3 cycles in both arms.
Response assessed with modified RECIST criteria for mesothelioma

Stratification: center, histology (epithelioid vs. sarcomatoid/mixed), PS (0-1 vs. 2), smoking status (ever smoker vs. never-smoker)

PRESENTED AT ASCO Annual 15 Meeting

Efficacy: ITT Overall Survival (OS)

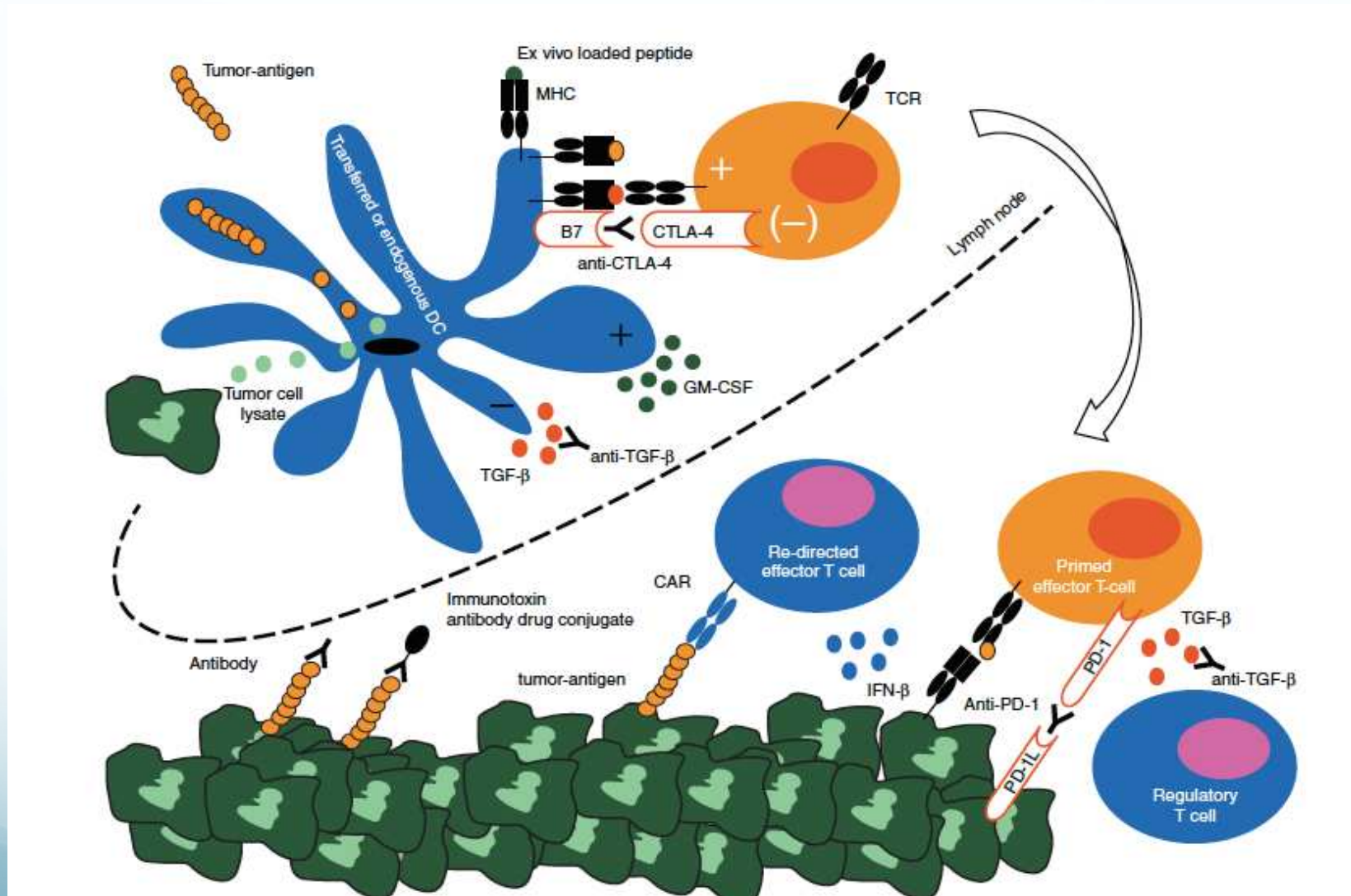
median follow-up= 39.4 mo [11.0-83.0]



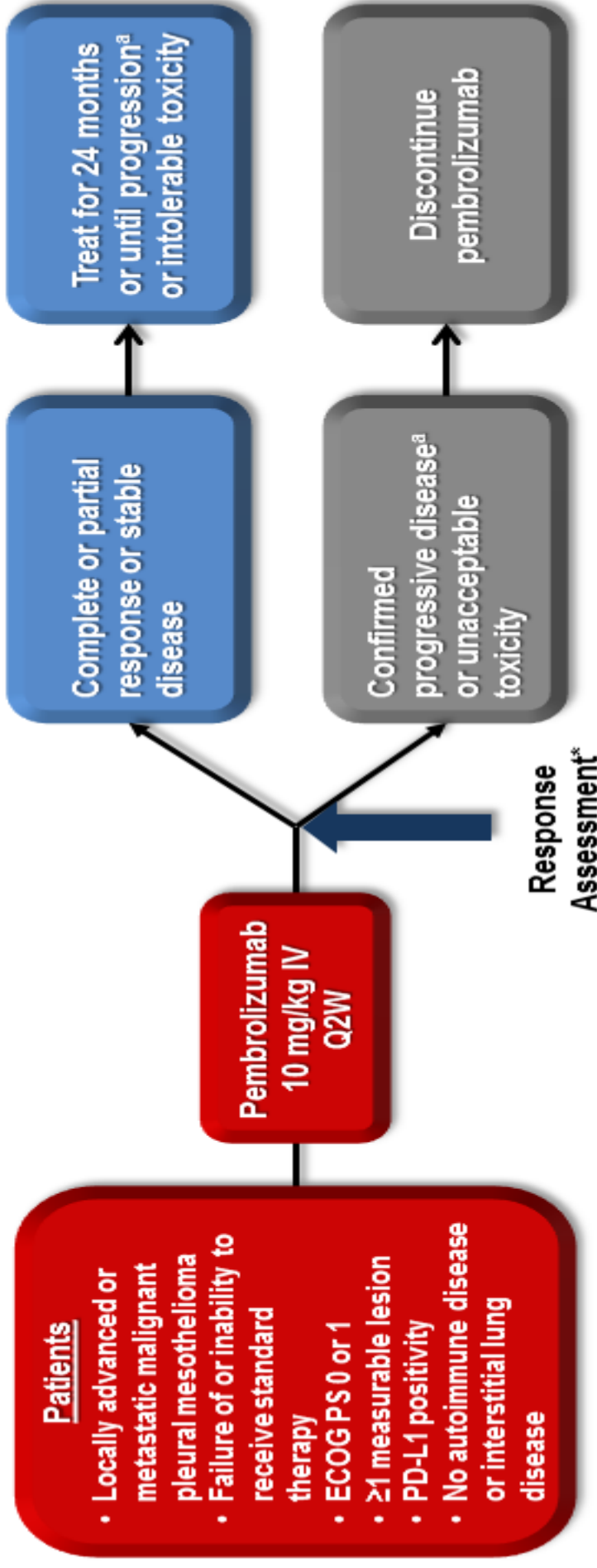
IFCT0701 'MAPS' randomized phase 3 trial

PRESENTED AT ASCO Annual 15 Meeting

Immunotherapy possibilities in MPM



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



***Response assessment:** Every 8 weeks for the first 6 months; every 12 weeks thereafter

Primary end points: ORR per RECIST v1.1 and safety

Secondary end points: PFS, OS, duration of response

^aIf clinically stable, patients are to remain on pembrolizumab until progressive disease is confirmed on a second scan performed ≥4 weeks later.

Antitumor Activity (RECIST v1.1, Investigator Review)

Best Overall Response	n	%	95% CI
Complete response ^a	0	0	0.0–13.7
Partial response ^a	7	28.0	12.1–49.4
Stable disease	12	48.0	27.8–68.7
Progressive disease	4	16.0	4.5–36.1
No assessment ^b	2	8.0	1.0–26.0

Objective response rate^a: 28.0% (95% CI, 12.1–49.4)

Disease control rate^a: 76.0% (95% CI, 54.9–90.6)

^aBoth confirmed and unconfirmed responses are included.

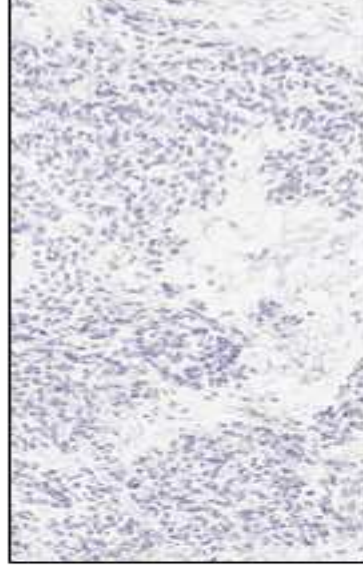
^bIncludes patients who discontinued therapy before the first post-treatment scan due to progressive disease.

Data cutoff date: June 24, 2015.

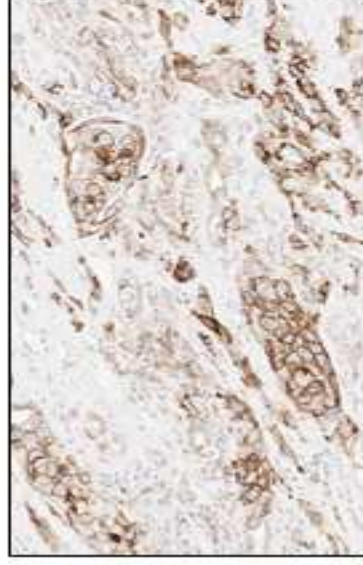
Analysis of PD-L1 Expression

- Samples: archival or newly obtained core or excisional biopsy of a nonirradiated lesion
- Immunohistochemistry: performed at a central laboratory using a prototype assay and the 22C3 antibody clone (Merck)
- Positivity: membranous PD-L1 expression in $\geq 1\%$ of tumor and associated inflammatory cells or positive staining in stroma
- MPM cohort: of 80 evaluable samples, 38 PD-L1 positive (45.2%)

Examples of PD-L1 Staining in MPM Specimens from KEYNOTE-028



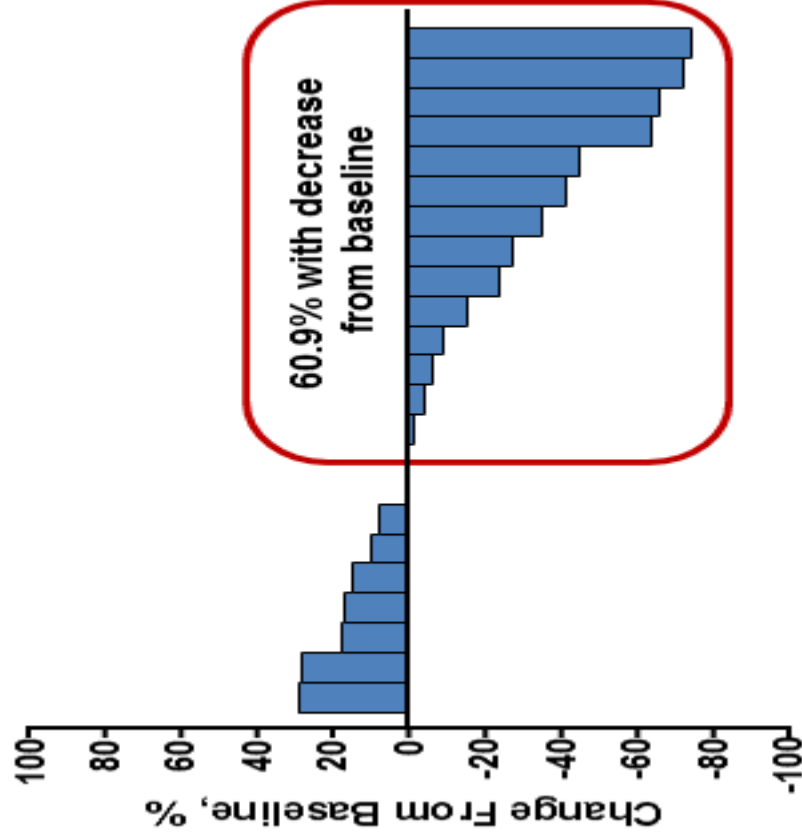
PD-L1 Negative



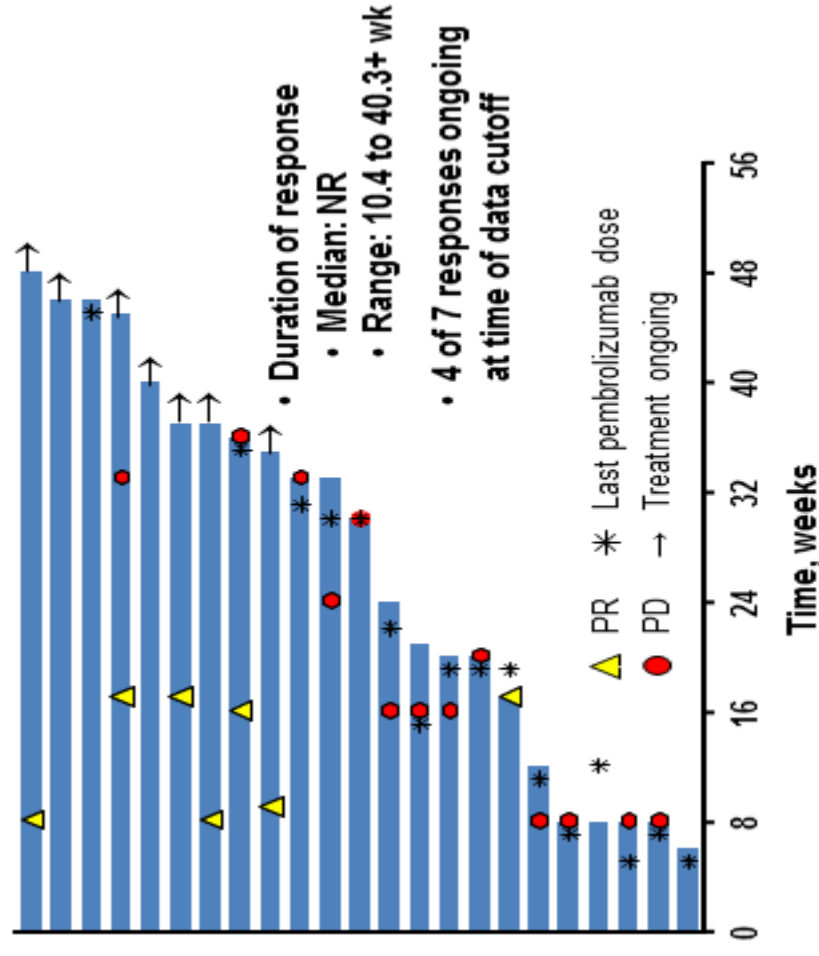
PD-L1 Positive

Antitumor Activity (RECIST v1.1, Investigator Review)

Change From Baseline in Tumor Size



Treatment Exposure and Response Duration^a



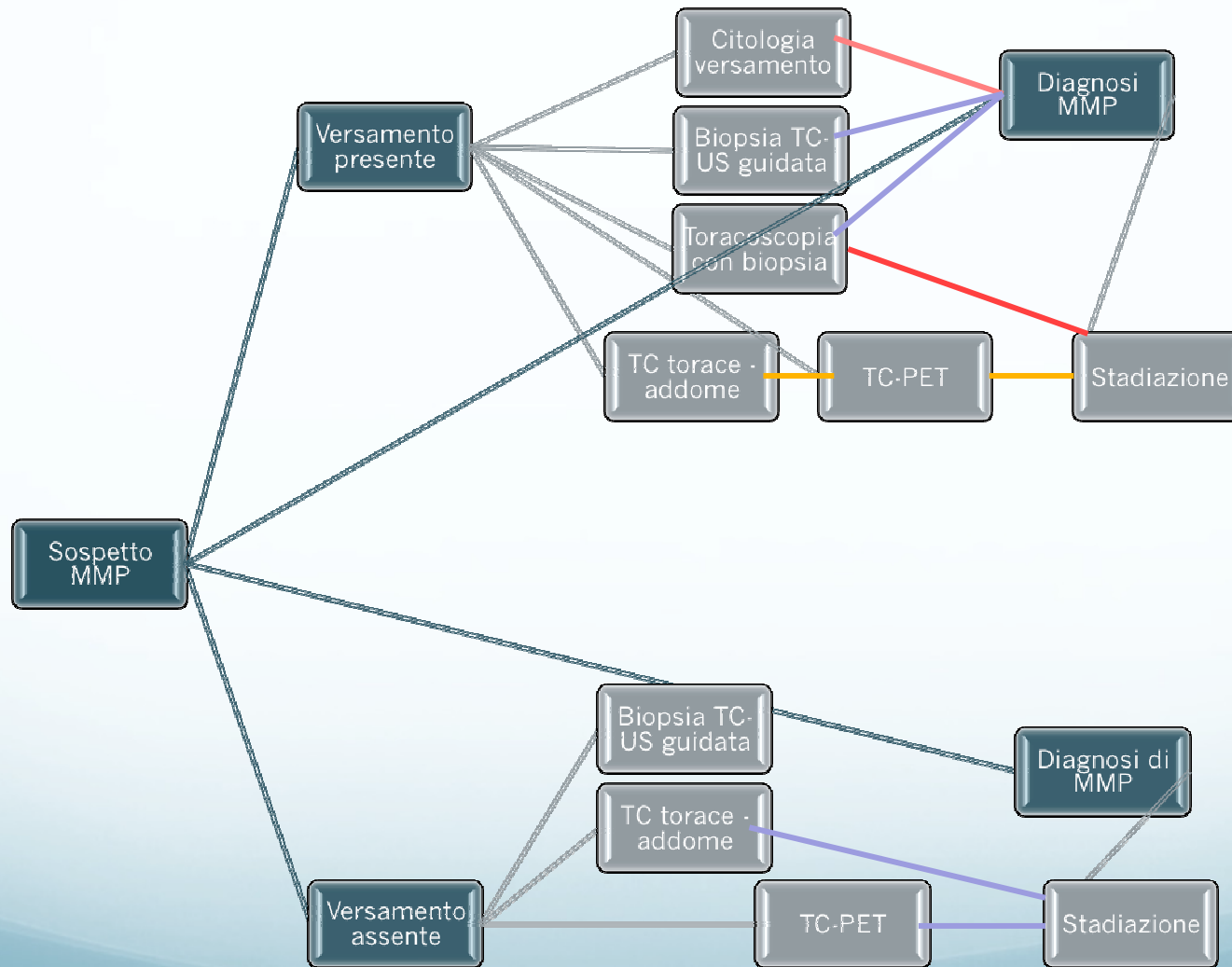
^aBar length is equivalent to the time to the last imaging assessment. Includes patients with ≥ 1 postbaseline tumor assessment (n = 23). Data cutoff date: June 24, 2015.

A che punto siamo con la “cura”

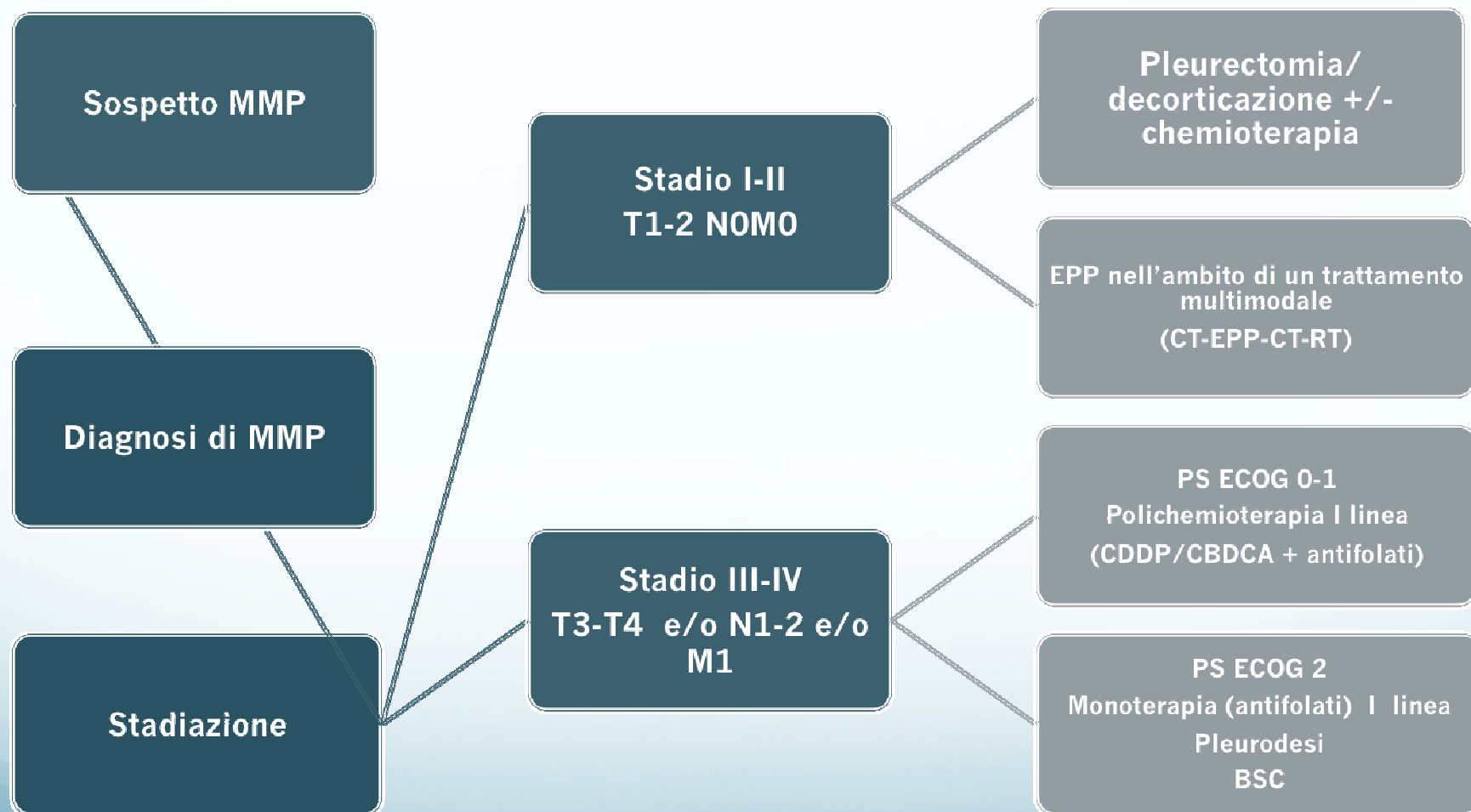
- Riconosciuto il ruolo della chemioterapia
 - Regimi con composti del platino/antifolati
 - Impatto su OS, controllo dei sintomi
 - Possibilità di II linea di chemioterapia
 - Da definire l’impatto della chemioterapia pre-chirurgia
- Necessità di definire gruppi di pazienti a differente prognosi per fattori clinici e bio-molecolari
- Necessità di definire le alterazioni genetiche “driver” per trattamenti target
- Nuove evidenze per i farmaci anti-angiogenetici
- Promettenti risultati dell’immunoterapia

-

Percorso diagnostico e strategia terapeutica



Percorso diagnostico e strategia terapeutica



Rete regionale e nazionale

- Informazione per gli esposti
- Implementazione del Registro Mesoteliomi
- Definizione dei PDTA
- Aderenza alle linee guida (AIOM 2016) e Consensus
- Coordinamento centri (professionalità e tecnologie)
- Coordinamento progetti di ricerca
- Partecipazione alla rete nazionale
- Facilitazione riconoscimenti

Obiettivi della Rete Regionale

- Garanzia delle qualità e degli standard assistenziali
- Appropriatelyzza diagnostica e terapeutica
- Razionalizzazione dei servizi
- Integrazione dei PDTA
- Razionalizzazione delle risorse tecnologiche
- Ottimizzazione della spesa
- Implementazione della ricerca