

Mesotelioma pleurico maligno

Malignant pleural mesothelioma

Riassunto

Il mesotelioma è un tumore raro che nasce dalle cellule mesoteliali che rivestono la superficie delle sierose, nella maggior parte dei casi la partenza è pleurica. Il fattore di rischio principale è l'esposizione lavorativa o ambientale all'asbesto. I maschi sono più colpiti rispetto alle femmine con rapporto 3:1, il periodo di latenza tra l'esposizione all'asbesto e lo sviluppo del mesotelioma pleurico maligno è di circa 20-40 anni.

In questo articolo descriveremo le caratteristiche cliniche e istologiche della malattia. I sottotipi istologici sono l'epitelioide, il sarcomatoide ed il bifasico, combinazione dei primi due. I sintomi sono correlati alla presenza di versamento pleurico, quindi tosse e dispnea, e ad infiltrazione della parete toracica, quindi dolore e riduzione della funzionalità ventilatoria, ma talvolta può essere solo un riscontro occasionale in indagini radiologiche svolte per altri motivi. La diagnosi richiede accertamenti non invasivi ed invasivi, descritti in questa monografia, ed ha implicazioni anche dal punto di vista medico-legale. Le indagini citologiche sul liquido pleurico hanno scarsa sensibilità ed è spesso necessaria la conferma diagnostica con biopsia pleurica tramite toracosopia medica, toracosopia chirurgica o biopsia percutanea. Analizzeremo quindi le terapie attualmente disponibili, chemioterapia, radioterapia e terapia chirurgica con un excursus sugli studi in corso, sottolineando l'importanza delle cure palliative e dei metodi per evitare il riformarsi del versamento pleurico.

Attualmente in pratica clinica viene utilizzata la terapia trimodale: intervento chirurgico (pleurectomia parziale o totale), chemioterapia adiuvante e radioterapia. Non esiste una terapia di seconda linea definita, ma sono in corso diversi trial clinici con terapie target e immunoterapia. L'iter terapeutico di ogni paziente deve essere discusso e deciso dal team multidisciplinare di centri esperti nella gestione del mesotelioma, tenendo conto delle caratteristiche e dello stadio della malattia, e del *performance status* del paziente. Nel percorso terapeutico è fondamentale sia inserita precocemente la terapia palliativa.

Summary

Mesothelioma is a rare, aggressive, malignancy of serous surface and the main mesothelial tumor is the pleural mesothelioma. Occupational or environmental exposure to asbestos is the main risk factor. Males are more affected than females with a ratio of 3:1. The latency period between asbestos exposure and development of the disease is about 20-40 years.

In this review epidemiology, features and symptoms of malignant pleural mesothelioma are summarized. Histological patterns of mesothelioma are epithelioid, sarcomatoid and biphasic that is a combination of the first two. The disease may occur with symptoms like pleural effusion, coughing and dyspnea, or pain and decline in ventilatory function due to chest wall infiltration; sometimes the disease is asymptomatic and it is accidentally found in radiological tests performed for other reasons.

Diagnosis usually requires non-invasive and invasive tests, and has implications also from a medico-legal point of view. In this article we described diagnostic approaches because cytological analysis of pleural effusions have poor sensitivity and histopathological confirmation is often required. Histological samples are provided by invasive tests such as medical thoracoscopy, surgical thoracoscopy or percutaneous pleural biopsy.

Treatment options are summarized in this paper, including the importance of palliative care and methods of controlling pleural effusions. The evidence for chemotherapy, radiotherapy and surgery is reviewed and new therapeutic options are mentioned.

Currently in clinical practice trimodality therapy is used, which combines surgery (partial/total pleurectomy), adjuvant chemotherapy and radiotherapy. There is no defined second-line therapy, but several clinical trials with target therapies and immunotherapy are ongoing. Best treatment is always chosen taking into account the characteristics and stage of the disease and patient's performance status. All therapies must be discussed and decided by the multidisciplinary team of a centre with experience in the management of mesothelioma. Palliative care is also essential in all therapeutic processes.



Sofia Taddei
Francesco Falco
Carla Galeone
Roberto Piro
Nicola Cosimo Facciolongo (foto)

S.O.C. Pneumologia, AUSL-IRCCS,
Reggio Emilia

Parole chiave

Mesotelioma • Amianto •
Toracosopia medica

Key words

Mesothelioma • Asbestos •
Thoracoscopy

Ricevuto il 26-11-2018.

Accettato il 5-12-2018.



Nicola Cosimo Facciolongo
S.O.C. Pneumologia, AUSL-IRCCS
viale Risorgimento, 80
42123 Reggio Emilia
nicolocosimo.facciolongo@ausl.re.it

Il mesotelioma è una malattia neoplastica che nasce dalle cellule mesoteliali delle sierose: pleura, peritoneo, tunica vaginale e pericardio. Nell'80% dei casi la partenza è pleurica.

Il Mesotelioma Pleurico Maligno (MPM) è associato all'esposizione all'amianto (sia ambientale che lavorativa), che si documenta in circa il 70% dei casi¹.

L'amianto è stato utilizzato in numerosissime applicazioni industriali prima della messa a bando del 1992, e vi è ancora una presenza massiccia di materiale non rimosso e potenzialmente pericoloso.

Dati nazionali sul tasso di incidenza standardizzato del MPM mostrano un trend in aumento, raggiungendo valori di 3,8 casi per 100.000 maschi e di 1,6 per 100.000 donne.

L'età media alla diagnosi è 69 anni. La forma pleurica è più frequente (93%) rispetto a quella peritoneale (6,4%); seguono il pericardio (0,3%) e la tunica vaginale del testicolo (0,4%). La latenza di insorgenza della malattia rispetto all'esposizione all'asbesto è di circa 45 anni².

Il 69% dei pazienti presenta un'esposizione professionale, il 4% familiare e ambientale mentre il 2% ha una esposizione extralavorativa.

Le modalità di esposizione vengono identificate come certe nel 76% dei casi, mentre sono incerte o occulte nel 24%. Il 69% dei pazienti presenta un'esposizione professionale, il 4% familiare e ambientale mentre il 2% ha una esposizione extralavorativa. Da quando viene eseguita la sorveglianza epidemiologica è stato possibile riconoscere situazioni di esposizione inconsapevole e in circostanze inattese.

Di particolare interesse sono il numero di casi di mesotelioma registrati in categorie nuove come produzione e manutenzione dei mezzi di trasporto; industria alimentare, del legno, del tabacco; industrie manifatturiere; agricoltura e allevamento; ristorazione; istruzione e servizi del settore amministrativo³.

L'esposizione cronica all'amianto può portare alla formazione di placche pleuriche fibrotiche o fibrocalcifiche benigne che però nel tempo possono degenerare.

L'amianto ha una importanza fondamentale nella cancerogenesi di questa neoplasia, l'esposizione cronica può portare alla formazione di placche pleuriche fibrotiche o fibrocalcifiche benigne che però nel tempo possono degenerare.

Istologia

Vengono distinti tre tipi istologici principali di mesotelioma:

- **mesotelioma epitelioide (70-80%)**: è l'istotipo più frequente, formato da aggregati di cellule atipiche epitelioidei mesoteliali raggruppati in fasci, tubuli, acini e con aspetto simile all'adenocarcinoma. La presenza di cellule anaplastiche e/o giganti multinucleate è tipica della forma pleomorfa, mentre la variante linfo-istiocitoide è composta da un denso infiltrato infiammatorio misto che può mimare un linfoma o un carcinoma simil-linfoepiteliale.
- **Mesotelioma sarcomatoide (10%)**: composto da cellule fusiformi arrangiate in corti fascicoli, che infiltrano i tessuti molli della pleura parietale o del parenchima polmonare. Questo aspetto lo rende simile al fibrosarcoma o all'istiocitoma fibroso maligno.
- **Mesotelioma bifasico (10-25%)**: raggruppa entrambi i tipi istologici precedenti, in diverse proporzioni, con la presenza di almeno il 10% di una delle due componenti. È raccomandato dalle linee guida di riportare la percentuale di componente sarcomatoide utile per scegliere eventuali futuri interventi terapeutici.
- **Mesotelioma desmoplastico (< 2%)**: forma più rara con aggressività simile al sarcomatoide³.

I principali tipi istologici di mesotelioma sono: epitelioide, sarcomatoide, bifasico e desmoplastico.

Esistono altre forme istologiche rare di mesotelioma quali:

- **mesotelioma localizzato**: rara presentazione di mesotelioma maligno come massa solitaria localizzata a base pleurica;
- **mesotelioma papillare ben differenziato**: rara forma di mesotelioma di basso grado che spesso coinvolge il peritoneo in assenza di chiari aspetti di invasione.

Iter diagnostico

Una attenta anamnesi personale, familiare e lavorativa in cui viene ricercata una possibile esposizione all'asbesto, includente luogo di lavoro, mansione e date/anni di esposizione, è cruciale per il sospetto diagnostico (Tabella I).

Una attenta anamnesi personale, familiare e lavorativa in cui viene ricercata una possibile esposizione all'asbesto, includente luogo di lavoro, mansione e date/anni di esposizione, è cruciale per il sospetto diagnostico.

I sintomi respiratori più frequenti sono dispnea, tosse secca non produttiva e dolore toracico. Sintomi sistemici aspecifici possono essere astenia, febbre, sudorazioni e calo ponderale. Una storia di dolore e/o distensione addominale può essere tipica di un mesotelioma peritoneale primitivo. L'esame obiettivo toraci-

Tabella 1. Attività lavorative correlate alla esposizione all'amianto.

Mansioni lavorative correlate all'esposizione all'asbesto
• Estrazione amianto
• Tessitura amianto
• Produzione oggetti in cemento-amianto
• Produzione oggetti in altri materiali compositi con amianto
• Installazione/rimozione coibentazioni
• Manutenzione coibentazioni
• Cantieri navali
• Impermeabilizzazioni con bitume additivato di amianto
• Installazione/rimozione manufatti in cemento-amianto
• Produzione di acciaio
• Laminazione di acciaio
• Produzione di getti di ghisa in fonderia
• Produzione di boiler e caldaie
• Produzione di freni e frizioni
• Riparazione di freni e frizioni
• Produzione di guarnizioni in gomma caricata d'amianto
• Produzione di altri oggetti in gomma caricata d'amianto
• Produzione o riparazione di carrozze ferroviarie
• Manutenzione impianti industriali
• Produzione mobili per cucina
• Installazione ascensori
• Filtrazione con amianto
• Autista di autoveicoli pesanti
• Lavoro in centrali elettriche

co è variabile, in quanto può presentare sia segni di versamento pleurico sia risultare nei limiti della norma.

Accertamenti diagnostici

Per ottenere una diagnosi di certezza è necessario seguire un *work-up* diagnostico definito (Figura 1). In caso di versamento pleurico la toracentesi previo esame ecografico è il primo accertamento da eseguire per ottenere un esame citologico del liquido. Purtroppo la sensibilità di questa metodica è relativamente bassa (meno del 20%) e richiede conferma con l'esame istologico ⁴.

La toracosopia medica è l'esame che permette l'esplorazione del cavo pleurico con la finalità di eseguire biopsie della pleura parietale e diaframmatica.

La toracosopia medica è l'esame che permette l'esplorazione del cavo pleurico con la finalità di eseguire biopsie della pleura parietale e diaframmatica. Questo intervento viene eseguito dallo pneumologo interventista assistito da équipe medico-infermieristica specializzata.

L'esame si esegue di norma in sedazione profonda con il paziente in respiro spontaneo e assistenza

anestesiologica. In molti centri, però, questa procedura si esegue in sedazione moderata e respiro spontaneo senza assistenza anestesiologica. Condizione indispensabile per eseguire la toracosopia medica è avere un cavo pleurico di dimensioni adeguate per permettere l'esplorazione delle pleure (Figura 2). La manovra viene eseguita previa valutazione ecografica per identificare il punto migliore di ingresso e adeguata anestesia locale. Introdotto il toracoscopio si procede alla esplorazione della pleura parietale, di quella diaframmatica e di quella viscerale (Figura 2) seguita dalle biopsie sulla pleura parietale (Figura 3).

Le biopsie effettuate sulla pleura parietale (Figura 3) devono comprendere possibilmente i tessuti fasciali e muscolari della parete toracica, per consentire una stadiazione patologica più completa.

La sensibilità della toracosopia medica è superiore al 90% ⁵.

Controindicazioni assolute alla toracosopia medica:

- aderenza tenace del polmone alla gabbia toracica;
- ipercapnia o severo distress respiratorio;
- tosse incontrollabile;
- mancanza di consenso informato da parte del paziente.

Controindicazioni relative:

- obesità molto severa;
- qualsiasi condizione reversibile (come infezioni o malattie delle vie aeree) che possa essere efficacemente trattata prima della procedura;
- patologie cardiache recenti (rinviare l'esame di almeno 4 settimane in caso di infarto del miocardio);
- disturbi della coagulazione;
- insufficienza renale;
- immunocompromissione.

La toracosopia chirurgica viene proposta quando:

- è controindicata la toracosopia medica;
- non si riesce ad ottenere un cavo pleurico ottimale per la visione endoscopica (polmone rigido, non collassabile);
- sia necessario eseguire biopsie pleuropolmonari.

La toracosopia chirurgica necessita di anestesia generale con ventilazione monopolmonare e intubazione a doppio o singolo lume ⁶ e consente di fare prelievi anche di pleura viscerale e parenchima polmonare ⁷. Anche per questa procedura la sensibilità diagnostica supera il 90%.

In casi selezionati in cui non sia possibile eseguire una delle procedure sopra elencate può essere indicata la biopsia pleurica a cielo coperto in guida ecografica con ago di Cope o Tru-cut. Questa procedura ha una resa diagnostica inferiore (sensibilità del 30% circa), in quanto viene eseguita alla cieca e può campionare solo zone limitrofe alla inserzione dell'ago; inoltre è gravata da una incidenza di complicanze più elevata anche se rare.

Confermata la diagnosi istopatologica il paziente deve essere valutato all'interno di un gruppo multidisciplinare per decidere il percorso terapeutico migliore. A questo

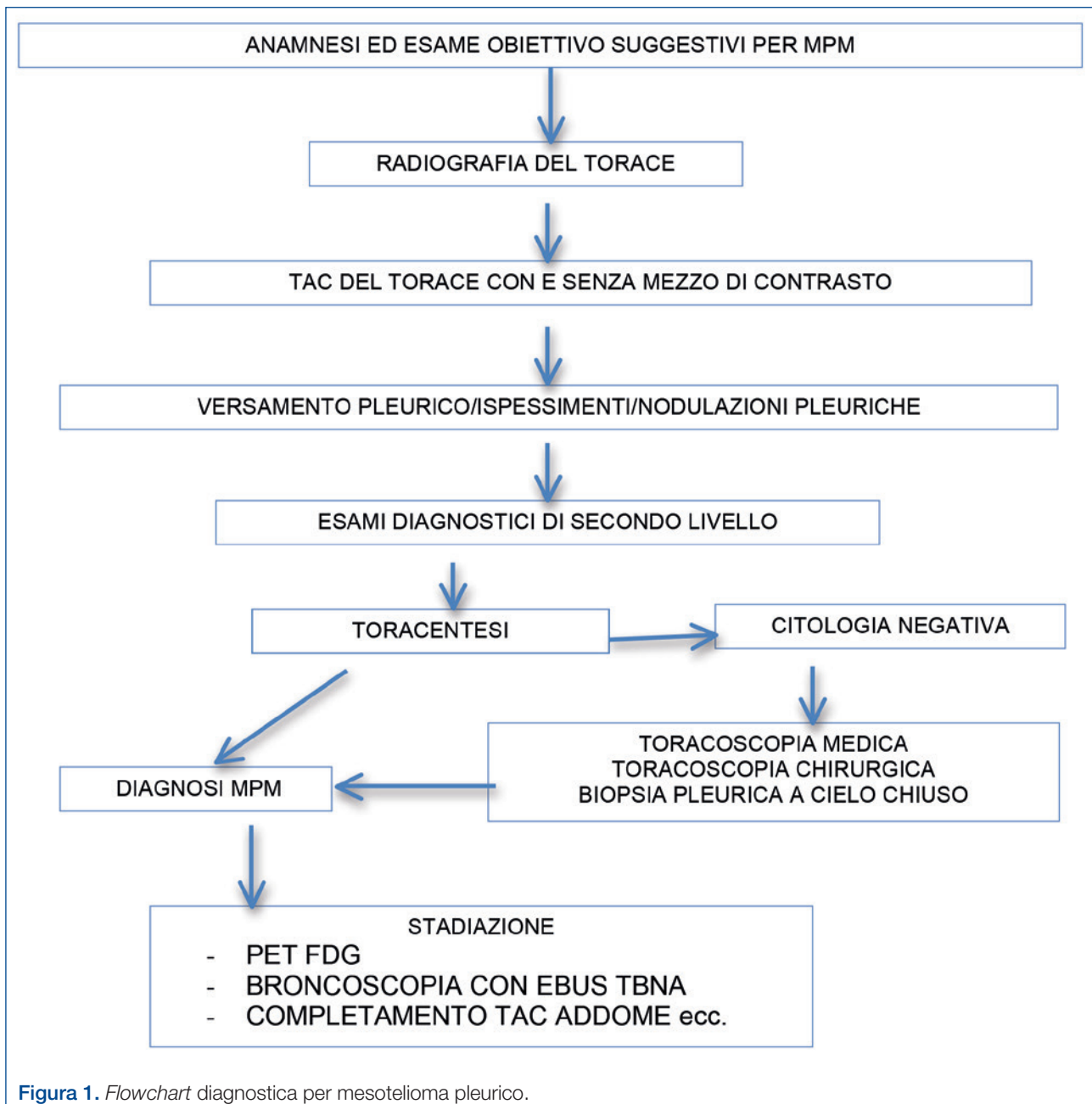


Figura 1. Flowchart diagnostica per mesotelioma pleurico.

fine bisogna tenere in considerazione: il tipo istologico, l'estensione di malattia e la velocità di rifornimento del liquido pleurico, il *performance status* del paziente ².

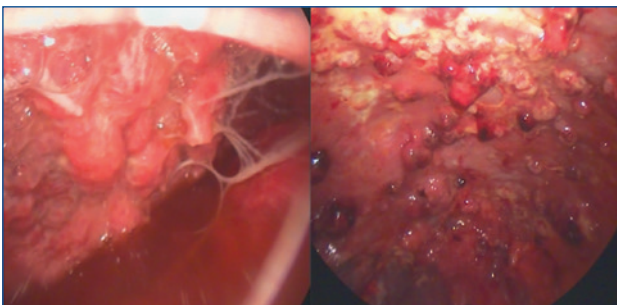


Figura 2. Immagini endoscopiche di mesotelioma pleurico maligno.

Denuncia di malattia professionale

In caso di diagnosi di mesotelioma correlabile ad attività professionale è obbligatorio effettuare denuncia di malattia professionale all'INAIL e al servizio di prevenzione e sicurezza ambienti di lavoro dell'USL di riferimento (Allegato 1, disponibile su www.aiponet.it).

Stadiazione del mesotelioma pleurico maligno

La stadiazione patologica della malattia si definisce in base alla estensione alla pleura (viscerale-parietale-mediastinica e diaframmatica), alla fascia endotoracica, al grasso mediastinico, al pericardio, alla parete toracica, al coinvolgimento transdiaframmatico del peritoneo, delle ossa (coste e vertebre),



Figura 3. Presa bioptica durante toracoscopia medica.

del miocardio e/o degli altri organi mediastinici (Tabelle II e III).

La stadiazione patologica si definisce in base alla estensione alla pleura, alla fascia endotoracica, al grasso mediastinico, al pericardio, alla parete toracica, al coinvolgimento transdiaframmatico del peritoneo, delle ossa, del miocardio e/o degli altri organi mediastinici.

Vengono inoltre valutati il coinvolgimento linfonodale locale o a distanza e la presenza o meno di metastasi a distanza⁹.

Per completare la stadiazione della malattia devono essere eseguiti i seguenti esami (Figura 1):

- 1) TAC del torace che definisce con precisione l'estensione di malattia e la presenza di adenopatie mediastiniche patologiche. Segno comune è la riduzione di volume dell'emitorace colpito⁹ (Figura 4).
- 2) Tomografia computerizzata ad emissione di positroni (PET TAC FDG) che valuta l'eventuale estensione di malattia linfonodale mediastinica o a distanza (Figura 5).
- 3) Broncoscopia con agoaspirato transbronchiale o transesofageo ecoguidato (EBUS-TBNA o EUS) per campionamento linfonodale mediastinico, se presenti linfonodi positivi alla PET.
- 4) TAC addome per escludere la presenza di versamento ascitico e/o nodulazioni peritoneali da disseminazione metastatica dalla pleura o mesoteliomi primitivi del peritoneo.

Per i pazienti candidati a resezione chirurgica è raccomandata l'esecuzione delle Prove di Funzionalità Ventilatoria (PFV), dei test di funzionalità cardio-polmonare ed eventuale ecocardiogramma.

Terapia

Il trattamento viene stratificato in base allo stadio clinico, alle caratteristiche del paziente e dell'istotipo di malattia, suddividendolo per intento (intento curativo sulla malattia o palliativo).

Chirurgia

Gli effetti del trattamento chirurgico sulla sopravvivenza a lungo termine sono ancora poco chiari. Que-



Figura 4. Radiografia del torace e TAC del torace di paziente con mesotelioma pleurico maligno.

Tabella II. Classificazione TNM (Ottava Edizione).

T	Tumore primitivo
• TX	Il tumore primitivo non può essere definito
• T0	Assenza di evidenza del tumore primitivo
• T1	Il tumore coinvolge la pleura parietale omolaterale oppure la sola pleura viscerale, con o senza coinvolgimento di pleura viscerale, mediastinica o diaframmatica
• T2	Il tumore coinvolge la pleura omolaterale (viscerale o parietale) con almeno uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> • coinvolgimento del muscolo diaframma • invasione del parenchima polmonare
• T3	Il tumore coinvolge la pleura omolaterale (viscerale o parietale) con almeno uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> • coinvolgimento della fascia endotoracica • invasione del grasso mediastinico • focus solitario di tumore che invade i tessuti molli della parete toracica • coinvolgimento del pericardio non transmurale
• T4	Il tumore coinvolge la pleura omolaterale (viscerale o parietale) con almeno uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> • estensione diffusa o multifocale alla parete toracica con o senza erosione costale associata • estensione diretta al peritoneo attraverso il diaframma • estensione alla pleura controlaterale • estensione diretta del tumore agli organi mediastinici (esofago, trachea, cuore, grandi vasi) • estensione diretta del tumore 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, sottocarenali, 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 III. Stadiazione TNM per gruppi, 7^a e 8^a edizione a confronto.

Stadio	N0		N1/N2	N1	N3	N2
	7 ^a edizione	8 ^a edizione	7 ^a edizione	8 ^a edizione	7 ^a edizione	8 ^a edizione
T1	I (A, B)	IA	III	II	IV	IIIB
T2	II	IB	III	II	IV	IIIB
T3	II	IB	III	IIIA	IV	IIIB
T4	IV	IIIB	IV	IIIB	IV	IIIB
M1	IV	IV	IV	IV	IV	IV

sto trattamento è proposto solo in pazienti affetti da MPM a variante epitelioide e bifasica, con scarsa componente sarcomatoide ².

Esistono tre approcci chirurgici distinti per il trattamento del MPM: la pleuropneumonectomia extrapleurica (EPP), la Pleurectomia con Decorticazione (PD) e la Pleurectomia Parziale (PP).

Con la EPP vengono asportati “en bloc” la pleura parietale, la pleura viscerale, il polmone omolaterale, il pericardio e l'emidiaframma del lato colpito.

La PD è una procedura più limitata in cui viene asportata la pleura parietale, viscerale, del mediastino, del pericardio e dell'emidiaframma. Il polmone rimane intatto e ciò può rendere più difficile la radioterapia post-operatoria per il rischio di effetti avversi polmonari.

La PP prevede la rimozione parziale della pleura parietale e/o viscerale con finalità diagnostica e/o palliativa citoreducitiva o per prevenire la sindrome da incarceramento polmonare ¹⁰.

Le recenti linee guida della BTS sconsigliano in generale la chirurgia come atto terapeutico del mesotelioma pleurico al di fuori di *trial* clinici in quanto non ha intenti curativi e/o radicali ¹¹.

Le recenti linee guida della BTS sconsigliano in generale la chirurgia come atto terapeutico del mesotelioma pleurico al di fuori di *trial* clinici in quanto non ha intenti curativi e/o radicali.

Un *trial* clinico randomizzato di 50 pazienti, divisi in due gruppi ove, dopo una chemioterapia a base di platino di induzione, un gruppo di pazienti veniva candidato a EPP e irradiazione post-operatoria dell'emitorace omolaterale, versus un braccio in cui non veniva eseguita la EPP ma solo il trattamento chemio-radioterapico, ha dimostrato che nei pazienti operati non vi è un miglioramento né della sopravvivenza né

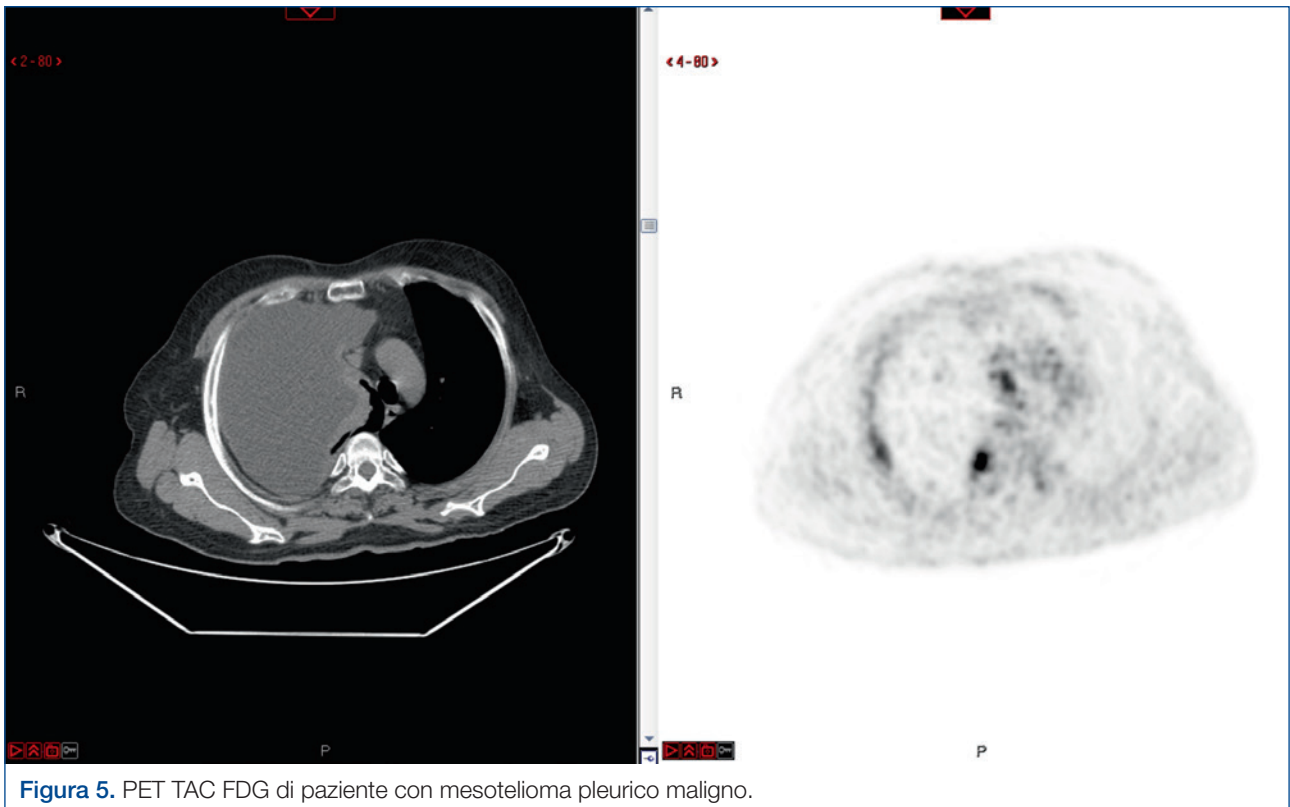


Figura 5. PET TAC FDG di paziente con mesotelioma pleurico maligno.

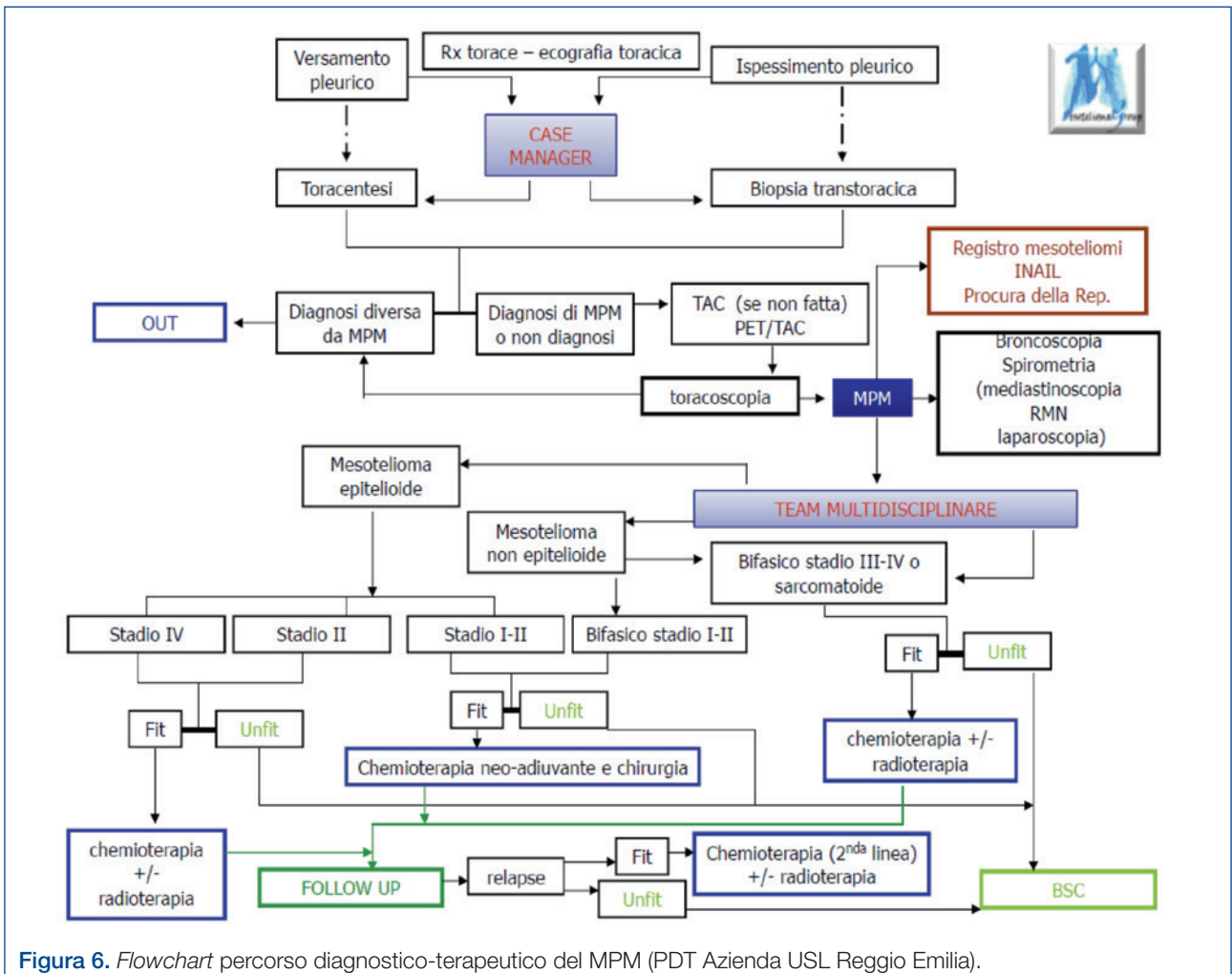


Figura 6. Flowchart percorso diagnostico-terapeutico del MPM (PDT Azienda USL Reggio Emilia).

della qualità della vita, a dispetto di un maggior numero di eventi avversi gravi, rispetto ai pazienti non operati (MARS *trial*)¹².

La toracosopia videoassistita con PP sembra aumentare il rischio di complicanze chirurgiche senza migliorare l'*overall survival* rispetto alla sola pleurodesi con talco ed allunga i tempi di degenza. Non vi sono invece differenze fra i due gruppi nella recidiva del versamento pleurico a un anno¹³.

Chemioterapia

La chemioterapia nel mesotelioma maligno può essere utilizzata sia nei casi di malattia potenzialmente operabili che non operabili. Molti studi in passato hanno utilizzato schemi a base di cisplatino, ottenendo percentuali di risposte sino al 30% e consentendo al 75% dei pazienti di essere successivamente sottoposti ad EPP¹⁴⁻¹⁷.

Nei pazienti con mesotelioma inoperabile o in ripresa di malattia, la chemioterapia spesso viene somministrata con l'intento di migliorare la qualità della vita e la sopravvivenza¹⁸.

L'associazione di cisplatino-pemetrexed ha mostrato un significativo incremento della sopravvivenza e del controllo dei sintomi nei pazienti con mesotelioma pleurico inoperabile rispetto ai pazienti trattati con solo cisplatino¹⁹.

In pazienti selezionati, con buon *performance status*, il trattamento chemioterapico di prima linea raccomandato attualmente è cisplatino in associazione con pemetrexed ogni 21 giorni.

Pertanto in pazienti selezionati, con buon *performance status*, il trattamento chemioterapico di prima linea raccomandato attualmente è cisplatino (che, in caso di intolleranza, può essere sostituito dal carboplatino senza incidere sulla efficacia terapeutica) in associazione con pemetrexed ogni 21 giorni. La cianocobalamina o vitamina B12 e acido folico o vitamina B9 associati al trattamento chemioterapico riducono la tossicità ematologica^{20 21}.

Recentemente la *French Cooperative Thoracic Intergroup* ha dimostrato che il bevacizumab aggiunto al cisplatino-pemetrexed in pazienti selezionati, con *performance status* > 2, aumenta la *overall survival* anche se gravata da un maggior numero di eventi avversi di grado 3-4²².

Chemioterapia di seconda linea

Esistono pochi studi che possano definire una indicazione precisa nella scelta terapeutica. I dati a disposizione suggeriscono che singoli agenti come vinorelbina o pemetrexed possono essere proposti in seconda linea dopo ripresa di malattia o dopo il fallimento di una prima linea con doppietta a base di platino, anche se le evidenze a disposizione non

mostrano una sopravvivenza superiore rispetto a placebo o BSC.

Per questi motivi se un paziente è in buone condizioni al termine della prima linea, ma in progressione, può essere candidato a studi clinici randomizzati¹¹.

Radioterapia

La radioterapia nel MPM può essere utilizzata a tutti gli stadi come terapia palliativa. Le linee guida BTS non raccomandano la radioterapia pre- o postoperatoria nel MPM¹¹.

La radioterapia nel mesotelioma pleurico maligno può essere utilizzata a tutti gli stadi come terapia palliativa.

In particolare la radioterapia, eseguita dopo chemioterapia associata a pleuropneumonectomia extrapleurica, o dopo chemioterapia associata a pleurectomia/decorticazione, non ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza.

La radioterapia radicale utilizzata in modo isolato non ha mostrato miglioramento della sopravvivenza. Ha una possibile utilità a scopo palliativo sulle sedi dolorose localizzate a cui corrispondano aree coinvolte dalla malattia.

Vi sono evidenze contrastanti per quanto riguarda l'efficacia della radioterapia profilattica nel ridurre il rischio di recidiva nei siti chirurgici dopo la VATS: tali dati sono basati su *review* di circa 20 *trial* con limitazioni metodologiche^{23 24}.

Trattamento trimodale (chemioterapia + chirurgia + radioterapia)

I pazienti sottoposti a chemioterapia di induzione con regime terapeutico a base di platino seguita da EPP e successiva radioterapia hanno avuto una maggiore mortalità rispetto ai pazienti trattati con sola chemioterapia + radioterapia. In particolare sia l'*overall survival* che la sopravvivenza media sono superiori nei pazienti esclusivamente chemio-radiotrattati. Per cui si conclude che la EPP non è indicata come trattamento chirurgico del mesotelioma. Non vi sono differenze fra i due gruppi in termini di qualità della vita¹⁴.

L'associazione di chemioterapia adiuvante o neoadiuvante con radioterapia pleurica dell'emittoce coinvolto in pazienti sottoposti a pleurectomia/decorticazione, offre un miglioramento della sopravvivenza rispetto al solo trattamento con pleurectomia/decorticazione più radioterapia convenzionale²⁵.

In uno studio retrospettivo di 20.561 pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno dal I al IV stadio si è evidenziato che esiste una differenza ($p < 0,05$) di *overall survival* nel gruppo sottoposto a terapia trimodale, risultata superiore a ogni altro trattamento non trimodale²⁶.

Si conclude quindi che chirurgia, chemioterapia e

radioterapia singolarmente possono migliorare l'*overall survival* nei pazienti con mesotelioma pleurico maligno rispetto a nessun trattamento, ma la terapia trimodale offre risultati migliori ^{25 26}.

Chirurgia, chemioterapia e radioterapia singolarmente possono migliorare l'*overall survival* nei pazienti con mesotelioma pleurico maligno rispetto a nessun trattamento, ma la terapia trimodale offre risultati migliori.

Nella pratica clinica viene utilizzata una terapia "multimodale" applicata in maniera differenziata a seconda del tipo istologico, della stadiazione di malattia, dell'età del paziente e del suo *performance status*. I risultati degli studi pubblicati non sono univoci. Le recenti linee guida BTS sottolineano comunque l'importanza che i pazienti affetti da MPM vengano seguiti da centri esperti e che l'iter terapeutico di ogni paziente venga discusso e deciso da un team multidisciplinare ¹¹ (Figura 6).

Terapie palliative e di supporto

La pleurodesi che si realizza iniettando o spruzzando in cavo pleurico sostanze sclerosanti si è dimostrata efficace nella prevenzione della recidiva del versamento pleurico ²⁷. Il talco è la sostanza di gran lunga più utilizzata, con alte percentuali di successo e a basso costo. Uno studio ha dimostrato come la pleurodesi eseguita in VATS durante pleurectomia parziale non sia superiore rispetto al talcaggio pleurico con tecnica *slurry* (tramite drenaggio pleurico) nell'indurre sinfisi pleurica con controllo dei sintomi e nel miglioramento della sopravvivenza ¹¹. È inoltre raccomandata la precoce presa in carico del paziente da parte di un team di palliativisti infermieri e psicologi, per gestire al meglio la sintomatologia fisica e psichica del paziente e migliorare la qualità della vita ²⁵.

Nuovi approcci terapeutici

Terapie immunomodulanti. Al momento sono in corso molti *trial* clinici in cui vengono studiate molecole volte a modulare il sistema immunitario contro la malattia tumorale in stadio avanzato. L'uso del tremelimumab non ha mostrato benefici sulla sopravvivenza ^{29 30}, mentre anticorpi monoclonali diretti contro PD-1 e PD-L1 sembrano dimostrarsi efficaci in *trial* clinici recenti, ma sono ancora necessari ulteriori studi clinici ^{31 32}.

Terapie anti-antigeni. Immunoterapie dirette contro antigeni iperespressi dalle cellule tumorali, rispetto al tessuto sano. Il fattore di trascrizione WT1 e l'antigene di differenziazione cellulare, la mesotelina, particolarmente espressi dal MPM, sono *target* terapeutici promettenti ³³.

Chemioterapia intrapleurica. Sono in corso di valutazione anche diverse terapie intrapleuriche con chemioterapici, terapia fotodinamica, antagonisti re-

cettoriali dei recettori chimerici per la mesotelina, virus oncolitici del morbillo e terapia genica come adenovirus selettivi sui tumori.

Sono in corso di valutazione diverse terapie intrapleuriche con chemioterapici, terapia fotodinamica, antagonisti recettoriali dei recettori chimerici per la mesotelina, virus oncolitici del morbillo e terapia genica come adenovirus selettivi sui tumori.

Prognosi

Nonostante gli avanzamenti nella terapia, il mesotelioma pleurico maligno rimane una neoplasia ad elevato livello di mortalità. La mediana di sopravvivenza è tra 10 e 15 mesi con solo il 5-10% di pazienti viventi a 5 anni dalla diagnosi ^{14 34}.

La mediana di sopravvivenza è tra 10 e 15 mesi con solo il 5-10% di pazienti viventi a 5 anni dalla diagnosi.

La sopravvivenza a lungo termine è superiore nei pazienti affetti da MPM ad istotipo epitelioide senza coinvolgimento linfonodale e trattati con terapia multimodale. I pazienti con istotipo sarcomatoide e/o con coinvolgimento linfonodale o mancata risposta al trattamento multimodale hanno un *outcome* peggiore, poiché tali caratteristiche sono spesso legate a progressione precoce di malattia ¹⁴.

Follow-up

Dopo un trattamento trimodale per MPM (chirurgia, chemioterapia, radioterapia) il paziente va monitorato per escludere tossicità legate ai trattamenti eseguiti, come dolore post-operatorio, polmonite da radiazioni, tossicità ematologica da chemioterapia.

Dopo un trattamento trimodale per MPM il paziente va monitorato per escludere tossicità legate ai trattamenti eseguiti, come dolore post-operatorio, polmonite da radiazioni, tossicità ematologica da chemioterapia.

Anche i pazienti inoperabili o con recidive, che abbiano ricevuto una chemioterapia, vanno monitorati per tossicità ematologiche, renali e neurologiche e altri effetti avversi.

Dopo avere completato i trattamenti, i pazienti devono essere controllati ogni 3-6 mesi con esami radiologici ed esame clinico. Un *follow-up* più ristretto, in assenza di segni e sintomi suggestivi di ripresa di malattia, non è raccomandato ³⁵.

Elenco abbreviazioni

MPM: Mesotelioma Pleurico Maligno
 RX: Radiografia
 TAC: Tomografia assiale computerizzata
 PET: Tomoscintigrafia corporea ad emissione di positroni
 FDG: Fluorodesossiglucosio
 EBUS TBNA: Agoaspirato transbronchiale in guida ecografica
 EUS: Agoaspirato transesofageo in guida ecografica
 PFV: Prove di funzionalità ventilatoria
 TM: Toracosopia medica
 VATS: Videotoracosopia chirurgica
 EPP: Pleuropneumectomia extrapleurica
 PD: Pleurectomia con decorticazione
 PP: Pleurectomia parziale
 BSC: Best Supportive Care

Bibliografia

- Teta MJ, Mink PJ, Lau E, et al. *US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates*. Eur J Cancer Prev 2008;17:525.
- Il percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti con mesotelioma maligno della pleura*. Protocollo aziendale ASMN IRCCS Reggio Emilia. Aprile 2012. Link: <http://www.asmn.re.it/allegati/PERCORSI/Percorsodiagnostico-terapeutico-mesoteliomamalignodella%20pleura.pdf>
- Associazione Italiana di Oncologia Medica. *Linee guida Mesotelioma pleurico*. Edizione 2017. Link: http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/LG/2017_LGAIOM_Mesotelioma.pdf
- Renshaw AA, Dean BR, Antman KH, et al. *The role of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma*. Chest 1997;111:106-9.
- Casalini AG. *Pneumologia interventistica*. Berlino: Springer 2007.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Sheils TM, et al. *Video-assisted thoracoscopic surgery using single-lumen endotracheal tube anesthesia*. Chest 2004;126:281-5.
- Shojaee S, Lee HJ. *Thoracoscopy: medical versus surgical - in the management of pleural diseases*. J Thorac Dis 2015;7(Suppl 4):S339-51.
- 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.
- Leung AN, Müller NL, Miller RR. *CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease*. AJR Am J Roentgenol 1990;154:487-92.
- Moore AJ, Parker RJ, Wiggins J. *Malignant mesothelioma*. Orphanet J Rare Dis 2008;3:34.
- Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, et al. *British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma*. Thorax 2018;73:i1-i30.
- Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al; MARS trialists. *Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study*. Lancet Oncol 2011;12:763-72.
- Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, et al.; MesoVATS Collaborators. *Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial*. Lancet 2014;384:1118-27.
- de Perrot M, Feld R, Cho BC, et al. *Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma*. J Clin Oncol 2009;27:1413-8.
- Krug LM, Pass HI, Rusch VW, et al. *Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma*. J Clin Oncol 2009;27:3007-13.
- Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, et al. *Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial*. J Thorac Oncol 2006;1:289-95.
- Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al. *Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma*. Ann Oncol 2007;18:1196-202.
- 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;371:1685-94.
- Green J, Dundar Y, Dodd S, et al. *Pemetrexed disodium in combination with cisplatin versus other cytotoxic agents or supportive care for the treatment of malignant pleural mesothelioma*. Cochrane Database Syst Rev 2007;1:CD005574.
- Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. *Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma*. J Clin Oncol 2006;24:1443-8.
- Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. *Malignant Pleural Mesothelioma. Version 1 2017*. In: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. NCCN 2017 from NCCN website.
- Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al; French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial*. Lancet 2016;387:1405-14.
- Nagendran M, Pallis A, Patel K, Scarci M. *Should all patients who have mesothelioma diagnosed by video-assisted thoracoscopic surgery have their intervention sites irradiated?* Interact Cardiovasc Thorac Surg 2011;13:66-9.
- Clive AO, Taylor H, Dobson L, et al. *Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial*. Lancet Oncol 2016;17:1094-104.
- Shaikh F, Zauderer MG, von Reibnitz D, et al. *Improved outcomes with modern lung-sparing trimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma*. J Thorac Oncol 2017;12:993-1000.
- Nelson DB, Rice DC, Niu J, et al. *Long-term survival outcomes of cancer-directed surgery for malignant pleural mesothelioma: propensity score matching analysis*. J Clin Oncol 2017;35:3354-62.
- Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, et al. *Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis*. Cochrane Database Syst Rev 2016;5:CD010529.
- Guo G, Chmielecki J, Goparaju C, et al. *Whole-exome sequencing reveals frequent genetic alterations in BAP1, NF2, CDKN2A, and CUL1 in malignant pleural mesothelioma*. Cancer Res 2015;75:264-9.
- 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.

- ³⁰ ClinicalTrials.gov. *Randomized, double-blind study comparing tremelimumab to placebo in subjects with unresectable malignant mesothelioma (tremelimumab)*. Link: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01843374>.
- ³¹ Hassan R, Thomas A, Patel MR, et al. *Avelumab (MS-B0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced unresectable mesothelioma from the JAVELIN solid tumor phase Ib trial: safety, clinical activity, and PD-L1 expression*. *J Clin Oncol* 2016;34:8503.
- ³² Alley EW, Molife LR, Santoro A, et al. *Clinical safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients with malignant pleural mesothelioma: preliminary results from KEY-*

NOTE-028. In: *Proceedings of the 106th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2015 Apr 18-22; Philadelphia, PA*. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2015;75(15 Suppl):Abstract CT103.

- ³³ Mancuso MR, Neal JW. *Novel systemic therapy against malignant pleural mesothelioma*. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6:295-314.
- ³⁴ Rice DC, Stevens CW, Correa AM, et al. *Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma*. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1685-92.
- ³⁵ Rueda JR, Solà I, Pascual A, et al. *Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer*. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD004282.

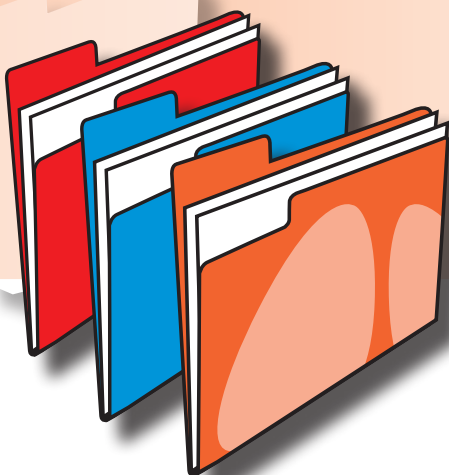
Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

REPOSITORY

SOCI



CONSULTALO



**Database ragionato di Leggi -
Norme - PDTA - LG Nazionali e
Regionali di Area Pneumologica**

www.aiponet.it

 aiponet

Dal 2004 al servizio della Pneumologia Italiana
aiposegreteria@aiporicerche.it
www.aiponet.it

seguici su



Allegato 1. Denuncia di malattia professionale.

AL DIRETTORE DEL SERVIZIO PREVENZIONE E
SICUREZZA AMBIENTI DI LAVORO AZIENDA

Mail

* referto di infortunio/malattia professionale (artt. 365 CP, 334 CPP)

* denuncia¹ di malattia professionale (artt. 139 DPR 1124/65, 10 DLgs 38/00)

Il sottoscritto Dott.
in qualità di informa che in data ha visitato il
(funzione rivestita)

Sig., nato a
(cognome) (nome)

il e residente a
(comune, via e n° civico)

e lo ha trovato affetto da:
(malattia²/lesioni riscontrate)

causata/e da:
(agente/causa lesiva, indicare in caso di referto)

Lista Cod. Ident.
(Agente/Lavorazione/Esposizione, indicare in caso di denuncia MP)

Comunica, altresì, che:

1- la persona in questione è lavoratore (***) autonomo/dipendente presso la Ditta:

.....;
(ragione sociale e indirizzo)

2- la/e malattia/lesioni sopra indicata/e è/sono stata/e diagnosticata/e, per la prima volta, il

..... con prima prognosi fino al.....;

3- esistono/non esistono (***) diagnosi antecedenti delle medesime alterazioni, che si allegano alla presente;

4- l'anamnesi professionale del lavoratore in questione è la seguente:

periodo dal al	ditta/indirizzo	mansione svolta	esposizione al fattore di rischio causa della MP
			presente* : SI NO
			presente* : SI NO
			presente* : SI NO
			presente* : SI NO
			presente* : SI NO
			presente* : SI NO
			presente* : SI NO
			presente* : SI NO

Altre notizie utili.....

NB: si allega tutta la documentazione sanitaria acquisita in merito alla/e malattia/lesioni.

Timbro e firma Dott

Luogo/Data

Note:

1. L'ultimo elenco MP soggette a denuncia obbligatoria è riportato in DMinLav 10/06/2014 (Guff 12/09/2014, n° 212, SG);
2. Le ultime tabelle delle malattie professionali sono inserite nel DMinLav 09/04/2008 (Guff 21/07/2008, n° 169);
3. Copia della denuncia MP va inoltrata alla sede INAIL del territorio di residenza del lavoratore (cfr. art. 10, DLgs 38/00)