



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Scuola di Dottorato in Scienze Fisiopatologiche e
neuropsicobiologiche e assistenziali del ciclo della vita
- Ciclo XXVIII

Direttore: Prof. Roberto Weinstein

**Ruolo della chirurgia nel trattamento dei pazienti
con mesotelioma pleurico maligno:**
*Analisi retrospettiva e studio prospettico randomizzato
sulla chirurgia dopo chemioterapia vs sola
chemioterapia*

Tesi di Dottorato
di

Dott. Andrea Billè

Tutor: Prof. Luigi Santambrogio

Relatore: Dott. Ugo Pastorino

Anno Accademico 2014/2015

INDICE

INTRODUZIONE	<u>3</u>
SCOPO DELLO STUDIO.....	<u>8</u>
IL MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO: GENERALITA'	<u>11</u>
CENNI STORICI	<u>11</u>
DEFINIZIONE	<u>13</u>
ANATOMIA DELLO SPAZIO PLEURICO	<u>13</u>
FISIOLOGIA DELLO SPAZIO PLEURICO	<u>16</u>
MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO.....	<u>19</u>
EPIDEMIOLOGIA	<u>19</u>
EZIOPATOGENESI	<u>23</u>
Asbesto	<u>23</u>
SV	<u>31</u>
Erionite.....	<u>33</u>
Fattori genetici	<u>34</u>
Radiazioni	<u>35</u>
ISTOPATOLOGIA E ANATOMIA PATOLOGICA	<u>36</u>
DIAGNOSI.....	<u>39</u>
SEMEIOLOGIA E DIAGNOSI CLINICA	<u>40</u>
DIAGNOSTICA RADIOLOGICA.....	<u>42</u>
DIAGNOSI CITO-ISTOLOGICA.....	<u>46</u>
STADIAZIONE.....	<u>47</u>
FATTORI PROGNOSTICI.....	<u>52</u>
TRATTAMENTO.....	<u>53</u>
Trattamento palliativo	<u>55</u>
Trattamento radioterapico	<u>55</u>
Trattamento chemioterapico	<u>57</u>
Trattamento chirurgico	<u>60</u>
Principi di chirurgia nel mesotelioma pleurico maligno	<u>63</u>
Tipi di intervento chirurgico	<u>64</u>
Toracosopia video-assistita	<u>64</u>
Pleuropneumectomia extrapleurica	<u>65</u>
Pleurectomia/decorticazione	<u>68</u>
Trattamento postoperatorio	<u>69</u>
Risultati operatori	<u>71</u>
NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI.....	<u>77</u>
PRESENTAZIONE DELLA CASISTICA	<u>83</u>
MATERIALI E METODI	<u>83</u>
Popolazione	<u>83</u>
Studio retrospettivo multicentrico italiano.....	<u>83</u>
Studio retrospettivo sui pazienti trattati con pemetrexed al MSKCC.....	<u>89</u>
Studio Pilota sulla sicurezza della Pleurectomia Decorticazione in una coorte di pazienti sottoposti a chemioterapia di induzione	<u>91</u>
Studio Prospettico randomizzato di fase III sul trattamento chirurgico del mesotelioma: PASS trial	<u>92</u>
FOLLOW UP.....	<u>103</u>
ANALISI STATISTICA.....	<u>10404</u>
RISULTATI	<u>10606</u>
Studio retrospettivo multicentrico italiano.....	<u>10606</u>

<i>Studio retrospettivo sui fattori prognostici nei pazienti trattati con pemetrexed presso il MSKCC</i>	120
<i>Studio pilota prospettico sulla sicurezza della Pleurectomia Decorticazione dopo chemioterapia</i>	132
<i>Risultati preliminari del Pass trial</i>	13737
<i>Risultati raccolta dati registro europeo MPM</i>	13737
DISCUSSIONE	13838
CONCLUSIONI	153
BIBLIOGRAFIA	15555
RINGRAZIAMENTI	199

INTRODUZIONE

Il mesotelioma è un tumore solido che origina dalle cellule mesoteliali presenti nella pleura, nel pericardio e nel peritoneo. Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) rappresenta circa il 70% dei mesoteliomi diagnosticati [1].

Il MPM è una patologia rara ma estremamente aggressiva, con un'incidenza di circa 2000 – 3000 casi annui negli Stati Uniti [2], un'incidenza di 1.25 casi per 100.000 abitanti in Gran Bretagna [3], e circa 900 casi annui in Italia [4]. Il rapporto tra maschi e femmine colpiti è di 3 a 1, e solitamente colpisce soggetti di età superiore ai 50 anni. È stato calcolato che l'incidenza del MPM continuerà ad aumentare fino al 2015-2020, in cui raggiungerà il picco di incidenza. La sopravvivenza mediana dal momento della diagnosi è di circa 4-16 mesi, con meno del 5% di pazienti vivi a 5 anni [5,6,7].

L'esposizione professionale od ambientale all'asbesto è considerata il maggior fattore di rischio per l'insorgenza del MPM. Il periodo di latenza tra l'esposizione e lo sviluppo del MPM varia tra i 20 ed i 50 anni. L'infezione virale da SV40 e l'esposizione a radiazioni, rappresentano altri fattori di rischio per lo sviluppo del MPM.

Il MPM, solitamente, si presenta con la comparsa di versamento pleurico che può causare dispnea e/o toracalgie. In rarissimi casi il mesotelioma si può presentare come pneumotorace di etiologia sconosciuta. Nel 95% dei casi si presenta unilateralmente, ed in oltre il 60% dei casi colpisce l'emitorace destro.

La radiografia standard del torace rappresenta l'esame radiologico di scelta per individuare il versamento pleurico.

A questo punto, la diagnosi di MPM viene ottenuta o con esame citologico sul liquido pleurico o con esame istologico su biopsia pleurica.

Nel corso degli anni sono stati introdotti diversi trattamenti (chemioterapia, radioterapia, trattamento chirurgico, terapia multimodale) per la cura del MPM con modesti risultati in termini di controllo della malattia e di sopravvivenza globale. Il MPM ha dimostrato una radiosensibilità ed una chemio sensibilità modesta.

Attualmente il trattamento di scelta per i pazienti in stadio iniziale, candidabili ad intervento chirurgico, è il trattamento multimodale con l'associazione di chemioterapia, radioterapia e resezione chirurgica (pleuropneumonectomia extrapleurica o pleurectomia/ decorticazione). Ad oggi non è ancora ben chiaro l'impatto della terapia multimodale e del tipo di trattamento chirurgico sulla sopravvivenza. Purtroppo solo una minima percentuale di paziente può essere sottoposta a tale trattamento, perché molti pazienti si presentano in stadio avanzato, ed in scadenti condizioni generali. In questi pazienti le opzioni terapeutiche possono essere o un trattamento chemioterapico oppure una terapia palliativa di supporto.

Per quanto riguarda la scelta dell'intervento chirurgico da eseguire nel contesto della terapia multimodale, la pleuropneumonectomia extrapleurica è un intervento praticato in pazienti con MPM epiteliomorfo in stadio I-III, in buone condizioni generali con un performance status di 0 o 1. La pleurectomia decorticazione è un trattamento che può essere riservato a pazienti con un tumore

in stadio precoce senza apparente coinvolgimento della pleura viscerale, a pazienti non candidabili a pleuropneumonectomia extrapleurica per la presenza di comorbidità ed a pazienti con un tumore avanzato ma ancora macroscopicamente resecabile con finalità palliative per migliorare il controllo sintomatologico.

Attualmente c'è una controversia su quale sia il migliore trattamento chirurgico per i pazienti con MPM. Sicuramente lo scopo di entrambi gli interventi è quello di rimuovere macroscopicamente la neoplasia, per favorire l'azione del trattamento chemioterapico e radioterapico nel controllo locale e sistemico della malattia.

La pleurectomia decorticazione ha il vantaggio di ridurre mortalità e morbidità rispetto alla pleuropneumonectomia, mantenendo l'intento citoreducente nel contesto di un trattamento multimodale. Le recidive locali sono, però, più frequenti rispetto ai pazienti sottoposti a trattamento trimodale con la pleuropneumonectomia extrapleurica, ma la differenza in termini di sopravvivenza dopo pleurectomia decorticazione o dopo pleuropneumonectomia extrapleurica è minima e non significativa [8].

In alcune casistiche chirurgiche di pazienti estremamente selezionati si sono ottenuti discreti risultati a distanza dopo pleuropneumonectomia extrapleurica, Sugarbaker [9] ha riportato una sopravvivenza a 5 anni dopo trattamento multimodale con pleuropneumonectomia extrapleurica del 45% in pazienti con MPM epiteliomorfo, margini di resezione negativi e senza coinvolgimento linfonodale.

Probabilmente il vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a questo tipo di trattamento è dovuto ad un bias di selezione, in quanto i

soli pazienti in buone condizioni generale e con uno stadio precoce di malattia vennero sottoposti a tale trattamento.

Sì è però visto in numerosi studi che la prognosi e la sopravvivenza dipendono in gran parte dalle caratteristiche del paziente, dal sottotipo istologico di MPM e da parametri biologici ed ematologici (come per es. il numero di piastrine) [10].

Purtroppo, mancano degli studi randomizzati controllati che mettano a confronto i diversi trattamenti per poter effettivamente valutare il loro impatto sulla sopravvivenza; gli studi pubblicati fino ad oggi sono retrospettivi o randomizzati non controllati con popolazioni di pazienti non omogenee, tutto ciò rende difficile confrontare i risultati a distanza dei diversi trattamenti.

Ad oggi l'unico trattamento che ha dimostrato un significativo seppur modesto miglioramento della sopravvivenza è lo schema chemioterapeutico basato su pemetrexed e cisplatino con un vantaggio di circa 3 mesi rispetto alla sola terapia medica di supporto [11].

In Inghilterra è stato portato a termine l'unico studio prospettico randomizzato controllato sulla fattibilità di randomizzare i pazienti con MPM tra trattamento chirurgico e non chirurgico [12], nei risultati però ha anche dimostrato un impatto negativo della pleuropneumectomia extrapleurica sulla sopravvivenza nei pazienti portatori di MPM rispetto al trattamento palliativo: i pazienti sottoposti a pleuropneumectomia hanno dimostrato una sopravvivenza media di circa 14.4 mesi versus 19.5 mesi nei pazienti non sottoposti ad extrapleuroneumectomia [13]. Sono state mosse numerose critiche circa le metodiche con cui questo studio è stato condotto, soprattutto perché lo studio

non è stato disegnato per dimostrare un vantaggio della pleuropneumonectomia nei confronti del trattamento non chirurgico [14].

Nuove frontiere sono rappresentate dalla terapia genica, dall'immunoterapia e dai vaccini, di cui però non sono ancora disponibili risultati definitivi.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'impatto della chirurgia nei pazienti con MPM con fattori prognostici favorevoli per la sopravvivenza. Lo studio PASS (Pleural Mesothelioma Strategy Study) trial è uno studio randomizzato controllato di fase III che si propone di confrontare la chemioterapia versus l'associazione di chemioterapia e pleurectomia decorticazione nei pazienti portatori di mesotelioma pleurico maligno con malattia stabile e resecabile, in quanto non esistono studi prospettici che confrontino la pleurectomia decorticazione con la chemioterapia standard.

In base a queste considerazioni, per disegnare lo studio e garantire che ai pazienti fosse offerto un trattamento adeguato e sicuro in termini di risultati a breve termine e a distanza, sono stati analizzati i soggetti con MPM, diagnosticati e trattati chirurgicamente presso sei centri italiani di Chirurgia Toracica (Spedali Civili Brescia, Ospedale Maggiore della Carità Novara, San Luigi Hospital Orbassano (Torino), Ospedale Policlinico Milano, IRCCS San Martino Genova, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano), analizzando i fattori prognostici preoperatori ed intraoperatori e mettendo a confronto i risultati a distanza della terapia medica (palliativa e chemioterapia) e della chirurgia inserita nel contesto della terapia trimodale, confrontando in maniera specifica i risultati della extrapleuroneumectomia e della pleurectomia decorticazione in termini di mortalità e morbidità postoperatoria e di risultati a lungo termine.

I fattori prognostici sono inoltre stati analizzati e rivalidati in una serie indipendente contemporanea di pazienti trattati con chemioterapia a base di cisplatino e pemetrexed al Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Presso la Struttura Complessa di Chirurgia Toracica dell'Istituto Nazionale dei Tumori (Direttore Dr Ugo Pastorino), è stato inoltre condotto uno studio pilota prospettico su pazienti sottoposti a pleurectomia decorticazione dopo chemioterapia neoadiuvante per valutare la fattibilità di tale trattamento in termini di morbilità e mortalità postoperatoria.

In base ai risultati raccolti, nel 2013 è cominciato l'arruolamento per lo studio PASS che si propone di valutare mediante uno studio prospettico randomizzato l'esistenza di un vantaggio in termini di sopravvivenza del trattamento chirurgico con pleurectomia decorticazione dopo chemioterapia neoadiuvante nei pazienti portatori di mesotelioma pleurico maligno epiteliomorfo o bifasico rispetto ai pazienti sottoposti a solo terapia chemioterapica standard esclusiva.

Contestualmente, lo studio si propone altri tre obiettivi: l'analisi delle complicanze postoperatorie nei primi 30 giorni dopo intervento chirurgico e il loro trattamento, l'analisi della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei due gruppi di pazienti, e la valutazione della qualità di vita (QoL) al momento della diagnosi, al termine del trattamento chemioterapico e durante ogni follow-up.

Parallelamente allo studio prospettico randomizzato è stato costruito un registro retrospettivo e prospettico in collaborazione con la European Society of Thoracic Surgery (ESTS) per raccogliere i dati circa i diversi trattamenti e risultati nei

diversi centri europei coinvolti nel trattamento dei pazienti con MPM non coinvolti in studi prospettici chirurgici.

IL MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO: GENERALITA'

CENNI STORICI

L'asbesto, era già noto agli antichi Egizi, come “minerale magico” e fu già menzionato da Plinio nei suoi scritti. Solo dal 1890 l'asbesto fu estratto dalle miniere e lavorato come minerale. Alle fine del 1800 lo sfruttamento di grandi depositi di asbesto cominciò in Canada e in Russia con l'asbesto bianco, il crisotilo, e poi in Sud Africa con l'asbesto blu, la crocidolite. Agli inizi del 900 sempre in Sud Africa cominciò poi l'estrazione di un'altra qualità di asbesto, l'amosite. La crocidolite fu poi trovata in grande quantità, dopo la Seconda Guerra Mondiale, anche nell'Australia Occidentale [15].

Il primo caso di tumore maligno della pleura fu riportato nel 1870 quando Wagner [16] pubblicò un articolo in cui riportava un caso di linfadenoma della pleura “simile alla tubercolosi”. Nel 1943, Saccone e Koblenz [17] in una revisione di casi pubblicati prima del 1940 riportarono la presenza di tumori chiamati endotelomi e citarono un articolo di Lieutaud del 1767 su due tumori pleurici simili, in una serie di oltre 3000 autopsie. Questi autori identificarono 41 casi di tumori pleurici simili in sette diverse casistiche pubblicate tra il 1910 ed 1938 su di un totale di oltre 46000 autopsie (0.9%). All'epoca Saccone e Koblenz [17] cercarono di mettere chiarezza sulla confusione circa questo “nuovo tumore”, dovuta alla rarità e alla mancanza di caratteristiche istologiche tipiche. In base alle

opinioni divergenti sulla natura delle cellule delle sierose da cui il tumore originava fu chiamato “pleuroma”, ma ben presto questa definizione venne sostituita dalla parola mesotelioma. Il primo caso riportato di mesotelioma maligno fu nel 1947.

La possibile correlazione tra mesotelioma ed esposizione professionale all’asbesto fu proposta da Gloyne [18] nel 1935. In Germania, Wedler descrisse due casi di neoplasia in uomini con asbestosi [19] e Weiss un caso tra i lavoratori dei cantieri navali [20]. Leicher [21] fu invece il primo a riportare un caso di mesotelioma peritoneale in un operaio tessile. Ad un congresso scientifico nel 1952, Cartier [22] riportò 8 decessi di cui 2 correlati a tumori della pleura nel Quebec, nella zona delle miniere chiamata Thetford Mines. Nel 1960 Wagner e collaboratori [23] riportarono un’aumentata incidenza di casi di mesotelioma maligno tra i minatori di una miniera di asbesto di crocidolite nella provincia occidentale di Città del Capo in Sud Africa. Dei 33 casi di mesotelioma 28 erano persone che avevano lavorato nelle miniere o vissuto nelle loro vicinanze. Per primi, quindi, dimostrarono una stretta relazione tra esposizione all’asbesto e mesotelioma maligno.

DEFINIZIONE

Il Mesotelioma Maligno (MM) è un tumore solido, raro ma aggressivo, che origina dalle cellule mesoteliali e può coinvolgere, quindi, la pleura, il pericardio, il peritoneo, la tunica vaginale del testicolo e le ovaie. Il Mesotelioma Pleurico Maligno (MPM) rappresenta circa il 70% di tutti i mesoteliomi diagnosticati. Il tumore si sviluppa nei foglietti pleurici, coinvolgendo poi le scissure interlobari, ed incarcerando, di conseguenza, il polmone. Raramente, si può anche manifestare come lesione pleurica isolata.

ANATOMIA DELLO SPAZIO PLEURICO

La pleura, a somiglianza della altre sierose, è formata da un foglietto viscerale e da un foglietto parietale, che si continuano l'uno nell'altro riflettendosi sugli elementi dell'ilo polmonare, dando origine al legamento triangolare del polmone.

La pleura viscerale ricopre l'intera superficie del polmone, tranne l'ilo, e si affonda nelle scissure senza presentare normalmente un piano di dissezione dal parenchima polmonare sottostante. La pleura parietale, invece, tappezza la cavità toracica contenente il polmone e presenta: una porzione costale, una diaframmatica, una mediastinica e la cupola pleurica, cioè tutta la parte superiore della pleura parietale che riveste l'apice del cavo pleurico (*vedi Figura 1*).

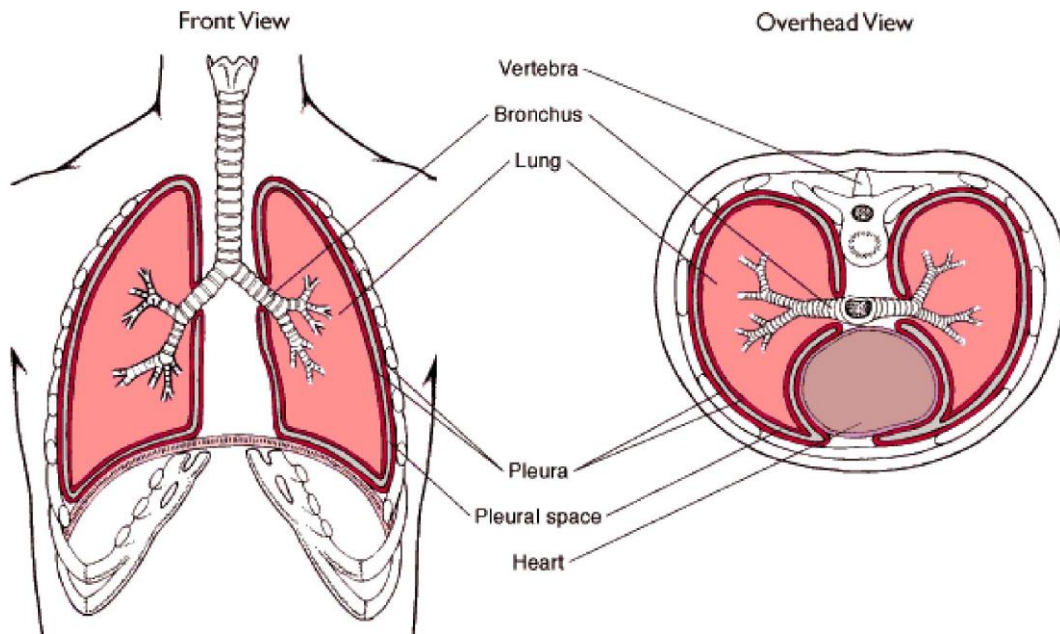


Figura 1. Schema della pleura viscerale e parietale. Immagine tratta da Atlante di Anatomia Umana, Netter FH. Novartis Edizioni, 1997.

La pleura costale si insinua in basso nel seno costodiaframmatico, posteriormente nel seno costovertebrale e in avanti nel seno costomediastinico.

La pleura parietale è formata da tre strati: uno strato epiteliale (tonaca mesoteliale), una tonaca propria e una membrana fibroelastica.

La presenza della fascia endotoracica, che rappresenta uno strato sottopleurico, rende possibile l'individuazione di un piano di dissezione col il piano costale. Questo piano consente una più agevole esecuzione della pleurectomia parietale da parte del chirurgo.

La pleura parietale è vascolarizzata da rami che originano dalle arterie intercostali, da rami dell'arteria mammaria interna e nella sua porzione apicale è irrorata da rami provenienti dall'arteria succlavia. La pleura mediastinica è vascolarizzata da rami delle arterie bronchiali, delle arterie diaframmatiche e delle

mammarie interne. Invece la pleura viscerale è vascolarizzata sia da rami provenienti dalla circolazione sistemica sia da rami provenienti dalla circolazione polmonare. Il drenaggio venoso è tributario delle vene azygos e del sistema venoso polmonare.

I linfatici della pleura viscerale drenano nei linfatici del sistema linfatico polmonare; questi capillari linfatici sono meglio rappresentati nei lobi inferiori e sono connessi con i plessi linfatici collocati negli spazi interlobulari e peribronchiali. Il drenaggio linfatico della pleura parietale prevede, invece, una comunicazione diretta tra lo spazio pleurico ed i canali linfatici della pleura parietale. Questi canali hanno un diametro compreso tra i 2 ed i 6 μm e contengono delle valvole endoluminali. Essi drenano in lacune linfatiche sottomesoteliali, da cui originano dei vasi linfatici che seguono il decorso delle coste per raggiungere la catena linfatica mammaria interna anteriormente, e la catena intercostale, posteriormente. A livello diaframmatico il drenaggio linfatico avviene attraverso i linfonodi celiaci, mediastinici e retrosternali.

Inoltre la pleura parietale, a differenza della pleura viscerale, ha un'innervazione somatica in grado di trasmettere gli stimoli dolorifici a livello centrale attraverso i nervi intercostali e i due nervi frenici [24].

ANATOMIA MICROSCOPICA DELLO SPAZIO PLEURICO

La pleura viscerale e parietale sono due membrane costituite da un singolo strato di cellule mesoteliali su una matrice di tessuto connettivo. Le cellule mesoteliali sono elastiche, la loro dimensione e forma dipendono dalla loro posizione. La loro superficie cellulare è ricoperta da microvilli. La presenza di un

ricco reticolo endoplasmatico le rende anche capaci di funzioni secretorie. Aumentando la loro superficie cellulare, i microvilli favoriscono la fagocitosi e il riassorbimento dei fluidi [25].

Le cellule mesoteliali appoggiano sopra una membrana basale, che è formata da collagene e fibre elastiche. Questa membrana contiene vasi sanguigni, l'estremità terminale dei nervi, ed i vasi linfatici. Nella pleura viscerale, questo strato è a diretto contatto con la struttura fibroelastica del polmone per distribuire in maniera uniforme lo stress meccanico durante la ventilazione.

La pleura parietale ha due caratteristiche peculiari, che non sono presenti nella pleura viscerale. La prima è che contiene un maggior numero di vasi linfatici che sono concentrati nella porzione inferiore e posteriore del torace; come detto precedentemente, questi vasi comunicano direttamente con lo spazio pleurico attraverso dei fori di comunicazione.

La seconda è che nella porzione inferiore e sulla superficie pleurica mediastinica sono presenti i Kampmeier foci, che consistono in aggregati di macrofagi, linfociti, plasmacellule, mastcellule, cellule mesenchimali indifferenziate attorno a dei vasi capillari e linfatici, la cui funzione è quella di partecipare alla difesa dello spazio pleurico [26].

FISIOLOGIA DELLO SPAZIO PLEURICO

In condizioni di riposo, le forze elastiche della parete toracica e del polmone tendono a separare la pleura viscerale da quella parietale creando una

pressione negativa. Lo spazio tra i due foglietti pleurici è, quindi, uno spazio virtuale.

Il liquido pleurico viene costantemente prodotto, soprattutto per filtrazione dai microvasi presenti nella pleura. È molto difficile valutare la produzione giornaliera di liquido pleurico nell'essere umano. Su alcuni modelli animali Pistolesi e colleghi [27] hanno dimostrato che la produzione di liquido pleurico varia da 0.02 a 2mL/Kg/hr. Normalmente, solo una piccola quantità di liquido pleurico può essere rimossa dallo spazio pleurico in normali condizioni. Analizzando alcuni modelli animali si è visto che la pleura è in grado di riassorbire 0.1-0.3ml/Kg di liquido pleurico. Studi su mammiferi hanno rivelato che il turnover del liquido pleurico diminuisce in maniera inversamente proporzionale con le dimensioni degli animali. Agostini e colleghi [28] hanno proposto che il bilancio tra pressione idrostatica ed osmotica è alla base del meccanismo di scambio del liquido pleurico, rifacendosi all'equazione di Starling che afferma che il flusso di un fluido attraverso una barriera semipermeabile dipende da 3 fattori: il coefficiente di permeabilità della membrana, in questo caso specifico, della pleura, la differenza della pressione idrostatica e la differenza della pressione osmotica. Comunque, dati recenti dimostrano che gli scambi di fluidi attraverso la pleura sono regolati da meccanismi ben più complessi della semplice equazione di Starling. Infatti, la pleura parietale è una membrana complessa che consente anche il passaggio selettivo di proteine. Questo potrebbe spiegare la bassa concentrazione di proteine nel liquido pleurico rispetto all'interstizio extrapleurico.

Grazie alle pressioni idrostatica ed osmotica, ai trasportatori di ioni presenti sulle superfici pleuriche (Na^+/H^+ ; $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$; $\text{Na}^+/\text{glucosio}$; Na^+/K^+ ATPase), ed al drenaggio diretto attraverso gli stomi presenti sui vasi linfatici, si crea un bilancio tra produzione di liquido pleurico e suo riassorbimento; però, se la produzione di liquido pleurico supera la capacità di riassorbimento, si forma un versamento pleurico.

Le tre cause principali di formazione del versamento pleurico possono così essere riassunte:

- a. Cause che alterano il bilancio delle pressioni transpleuriche
- b. Cause che alterano il flusso linfatico
- c. Cause che incrementano la permeabilità capillare a livello pleurico

I fattori che influenzano le forze di Starling sono solitamente extra pleurici, quelli che alterano il flusso linfatico possono essere causati da cause di origine pleurica o extra pleurica. Le cause che determinano una perdita della selettività per quanto riguarda la permeabilità capillare dipendono dalle cellule mesoteliali.

MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO

EPIDEMIOLOGIA

Il mesotelioma maligno (MM) fu una neoplasia estremamente rara fino alla seconda metà del XX secolo. L'incidenza del MM è successivamente aumentata in maniera significativa e attualmente negli Stati Uniti l'incidenza è di circa 2000/3000 casi per anno [2]. Il continuo aumento dei casi di mesotelioma è stato associato al costante aumento dell'utilizzo dell'asbesto nello scorso secolo. L'asbesto è stato per anni ampiamente utilizzato nell'industria navale, nell'industria edile, specialmente tra il 1940 e il 1979, negli Stati Uniti ed in Europa, per le sue proprietà ignifughe [29]. Il tempo di latenza tra l'esposizione all'asbesto e la comparsa dei sintomi e successiva diagnosi è tra i 20 e i 40 anni [30]. Circa il 60% dei pazienti con MM hanno un'età compresa tra i 50 ed i 70 anni. I maschi hanno un più elevato rischio rispetto alle femmine (M: F 3:1) di sviluppare il mesotelioma; probabilmente questo è dovuto all'esposizione professionale [31].

McDonald e colleghi [15] avevano evidenziato che l'incidenza del mesotelioma era di circa 1 o 2 casi per milione negli anni 50, ciò era probabilmente dovuto ad una bassa esposizione all'asbesto. Nel 1976 pubblicarono uno studio con oltre 4.000 casi provenienti da 22 nazioni, individuando l'Olanda e l'Inghilterra come i due paesi con un incremento importante dei casi di MPM. Anche i dati provenienti dal Registro Tumori

Europeo hanno evidenziato un aumento di casi di MPM nei maschi a partire dagli anni 60 [32].

Nonostante l'utilizzo dell'asbesto sia stato largamente proibito, esso viene ancora utilizzato e lavorato soprattutto nei paesi in via di sviluppo; ed è ancora presente in numerosi edifici e strutture dove fu utilizzato come isolante. La distruzione di questi edifici potrebbe esporre la popolazione ad un aumentato rischio di esposizione all'asbesto; per esempio nel disastro delle Torri Gemelle negli Stati Uniti circa 10 milioni di persone sono state esposte all'asbesto, liberatosi dal crollo dei grattacieli.

Secondo alcuni epidemiologi, il picco di incidenza atteso non è ancora stato raggiunto e varia da nazione a nazione. Price e colleghi hanno detto che, secondo le loro analisi, gli Stati Uniti hanno già raggiunto l'incidenza massima prevista [33]; questa ipotesi deve ancora essere confermata da ulteriori studi epidemiologici. Comunque circa 70.000 nuovi casi sono previsti negli Stati Uniti nel corso dei prossimi 20 anni. In Europa invece il picco di incidenza dovrebbe essere raggiunto tra il 2015 e il 2020, con un'incidenza predetta di circa 250.000 nuovi casi nei prossimi 40 anni [34].

In uno studio americano è stato notato come l'esposizione prolungata all'asbesto, in maniera particolare al crisotilo determinasse un rischio di sviluppare il mesotelioma pleurico maligno (MPM) con un'incidenza di 5 casi su 100.000 pazienti e con un'incidenza di 27 su 100.000 per l'esposizione a fibre miste [35].

Non è mai stata valutata attentamente se l'esposizione continua o saltuaria possa determinare un aumento o una riduzione del rischio di sviluppo del MPM.

Un recente studio francese [36] ha, però, riportato un tasso decisamente più elevato di MPM nei soggetti continuamente esposti all'asbesto.

L'incidenza del mesotelioma, comunque, presenta un'estrema variabilità tra le diverse nazioni. In alcuni paesi, l'incidenza del mesotelioma è comunque bassa nonostante un elevato utilizzo di asbesto [37]. Le ragioni alla base di queste differenze sono poco chiare. Studi a carattere epidemiologico hanno dimostrato come solo il 5% circa di individui esposti per lunghi periodi all'asbesto abbia sviluppato il mesotelioma, sebbene studi americani abbiano rivelato che circa l'80% dei pazienti con mesotelioma negli Stati Uniti siano stati esposti all'asbesto.

Oltre all'esposizione lavorativa all'asbesto, anche l'esposizione ambientale può essere alla base dello sviluppo del mesotelioma. Le due fonti principali sono l'ambiente familiare e, quindi per esempio l'installazione, la riparazione o la rimozione di prodotti contenenti asbesto, oppure l'ambiente limitrofo in cui si vive, e quindi vivere nei pressi di cave di asbesto o industrie manifatturiere che trattano l'asbesto. Una causa ulteriore di possibile contatto con l'asbesto è stato visto nei familiari dei lavoratori dell'asbesto, la cui polvere è portata in casa mediante gli abiti da lavoro. Anche in questi soggetti esposti solo da un punto di vista ambientale all'asbesto c'è un aumentato rischio di sviluppo di mesotelioma. È stata, infatti, rilevata un'incidenza più alta di MPM nelle mogli di lavoratori dell'asbesto in uno studio condotto in Italia [38], mentre ci sono dati controversi circa l'esposizione ambientale per le persone residenti nei luoghi limitrofi alle aree di lavorazione dell'asbesto [39,40]; per esempio nello studio condotto in Canada e negli Stati Uniti non è stata rivelata un'incidenza aumentata nei soggetti

residenti nei pressi di industrie manifatturiere dell'asbesto, mentre nello studio condotto in Gran Bretagna l'incidenza di mesotelioma era superiore nei soggetti che vivevano nel raggio di 0.5 Km dalle aziende in cui veniva lavorato l'asbesto. Questi dati presentano alcune limitazioni in quanto l'esposizione ambientale è stata analizzata in specifiche aree e non anche in zone urbane con un'esposizione legata invece per esempio ai materiali di costruzione dei vari edifici; inoltre questi stessi dati sono in parte influenzati anche dall'esposizione professionale. Comunque il rischio di sviluppare il MPM correlato all'esposizione ambientale è più basso del rischio correlato all'esposizione professionale rispetto alla popolazione generale non esposta [41].

C'è una differenza significativa nelle percentuali di mesoteliomi correlati all'esposizione all'asbesto nei diversi studi: da 0 in alcuni studi al 100% in altri studi [42]. Alla base di questa estrema variabilità ci sono differenze di carattere geografico e diversi approcci tecnici nell'attribuire l'esposizione all'asbesto ai pazienti; per esempio alcuni autori utilizzano analisi sulla quantità di asbesto trovata in 1 cc di tessuto polmonare mentre altri autori utilizzano invece semplici interviste per valutare eventuali esposizioni lavorative o ambientali. Anche all'interno di questi diversi metodi di analisi ci sono differenze notevoli, per esempio alcuni autori considerano un livello minimo di esposizione all'asbesto nella popolazione generale e considerano solo fibre di asbesto con una lunghezza superiore a 5 μm , altri autori invece considerano ogni minima esposizione all'asbesto e prendono in considerazione tutti i tipi di fibre di asbesto rintracciate nel tessuto polmonare.

Oltre all'asbesto, altri cofattori sono stati correlati allo sviluppo del mesotelioma, il virus SV40 (Simian Virus), la predisposizione genetica, e altre fibre minerali, come l'erionite. Questi fattori possono in parte contribuire alla diversa incidenza del mesotelioma nelle diverse aree geografiche.

Ci sono diversi articoli che riportano un elevatissimo numero di casi di mesotelioma in piccole aree; per esempio in 3 piccoli villaggi della Cappadocia, in Turchia, il mesotelioma è responsabile di circa il 50% della mortalità della popolazione locale [43]. L'incidenza di mesotelioma in questi villaggi è di circa 1:100/anno, confronto a 1-20:1.000.000/anno nel mondo occidentale. Recentemente, Luo e colleghi hanno riportato che in una contea, chiamata Da-yao nel Sud-Ovest della Cina, il tasso di mortalità annua per mesotelioma è di circa 365/1.000.000 confronto a 2-3/1.000.000 nella popolazione generale cinese [44].

EZIOPATOGENESI

Asbesto

La parola Asbesto deriva dal greco antico e ha il significato di "inestinguibile". L'asbesto è un insieme di minerali del gruppo dei silicati, una classe di minerali composti prevalentemente da ossigeno e silicio, le cui forme principali sono il serpentino, rappresentato dal crisotilo (l'asbesto bianco), e gli anfiboli, che comprendono la crocidolite (l'asbesto blu), l'amosite (l'asbesto marrone), l'antofillite, l'actinolite e la tremolite.

Il rischio di sviluppare MPM dipende dal tempo intercorso dalla prima esposizione, dal tipo di asbesto e dalla dose.

L'associazione tra l'esposizione agli amfiboli e lo sviluppo del MPM è ben conosciuta ed accettata. In modo particolare, la crocidolite è considerata essere il tipo di asbesto più strettamente correlato allo sviluppo del MPM. Le fibre lunghe e sottili (specialmente le fibre $\geq 8\mu\text{m}$ di lunghezza e $\leq 0.25\ \mu\text{m}$ di spessore) sono considerate le più pericolose, perché presentano una maggior persistenza a livello pleurico. Queste fibre sono in grado di penetrare all'interno del polmone e nella pleura causando danni ripetuti, ed innescando meccanismi di riparazione tissutale ed infiammazione cronica che possono condurre allo sviluppo di cellule neoplastiche.

Il crisotilo è il più comune tipo di asbesto e rappresenta circa il 90% della produzione mondiale di asbesto. La correlazione tra esposizione al crisotilo e sviluppo del MPM è ancora controversa. Alcuni ricercatori sostengono che il crisotilo rivesta un ruolo importante nello sviluppo del MPM, poiché le fibre di crisotilo causano danni a livello del DNA e anomalie cromosomiche nelle cellule mesoteliali degli uomini e dei ratti *in vitro*, e determinano lo sviluppo di MPM negli animali. Alcuni autori suggeriscono che il crisotilo possa causare il MPM ma con un'incidenza più bassa rispetto agli amfiboli. Hodgson e Darnton hanno suggerito che il rischio specifico di sviluppare il MPM in correlazione all'esposizione all'amianto è in un rapporto di circa 1:100:500 per il crisotilo, l'amosite e la crocidolite, rispettivamente [45]. Invece Suzuki e colleghi hanno proposto il crisotilo come il maggior responsabile nello sviluppo del MPM in base all'analisi di tessuto polmonare e mesoteliale in circa 168 pazienti con

mesotelioma maligno, in cui trovarono che il crisotilo era la fibra di asbesto più comune nei campioni analizzati [46]. Invece, altri autori sostengono che il crisotilo non è alla base dello sviluppo del MM, ma che le fibre di amfiboli, che spesso contaminano il crisotilo, siano responsabili dello sviluppo del MM [47]. Alcuni studi hanno, inoltre, dimostrato che il crisotilo è meno persistente a livello tissutale rispetto agli amfiboli, una volta inalati, e che il crisotilo determina una reazione infiammatoria meno marcata rispetto alle fibre di tremolite [48].

Il meccanismo carcinogenico dell'asbesto non è stato ancora pienamente compreso. Durante il lungo periodo di latenza prima dello sviluppo del mesotelioma, numerosi eventi patogenetici possono accadere contribuendo allo sviluppo del mesotelioma. Rispetto ad altre linee cellulari, le cellule mesoteliali umane sono estremamente sensibili ai danni citotossici causati dall'asbesto. Per esempio, quando sono esposte all'amosite, le cellule mesoteliali sono da 10 a 100 volte più sensibili agli effetti citotossici dell'asbesto rispetto alle normali cellule dell'epitelio bronchiale umano o alle cellule fibroblastiche. L'asbesto induce una tossicità in maniera dose dipendente. Nelle colture cellulari dosi uguali o superiori a $5 \mu\text{m}/\text{cm}^2$ di crocidolite inducono il 100% di morte cellulare in meno di una settimana [49]. Questi dati hanno suscitato alcuni dubbi su come l'asbesto possa essere la causa principale del mesotelioma se le cellule esposte all'asbesto muoiono così rapidamente. Un recente lavoro ha cercato di spiegare questo paradosso, dimostrando il ruolo cruciale dei fattori tumor necrosis factor (TNF- α) e nuclear factor (NF- κ B) nel mediare la risposta delle cellule mesoteliali umane all'asbesto [50]. In vivo, alcuni studi hanno rivelato che a seguito dell'esposizione all'asbesto c'è una reazione infiammatoria con un'importante risposta monocitaria

[51]. Subito dopo essersi differenziati in macrofagi, queste cellule fagocitano le fibre di asbesto e rilasciano TNF- α . Contemporaneamente l'asbesto determina l'espressione dei recettori TNF-R1 per il TNF- α a livello delle cellule mesoteliali e anche la secrezione di TNF- α con effetti autocrini e paracrini. Il TNF- α si lega ai suoi recettori e attiva la via del NF- κ B, che aumenta la percentuale di cellule mesoteliali che sopravvivono all'esposizione e al contatto con l'asbesto [50]. A livello macrofagico, inoltre, si verifica la produzione di linfocine che sono in grado di deprimere la risposta immunitaria. L'attivazione della via del NF- κ B, stimolata dal TNF- α , permette alle cellule mesoteliali, con i danni del DNA indotti dalle fibre di asbesto, di dividersi piuttosto che morire, grazie alla stimolazione di diversi oncogeni, e, se si sono accumulati sufficienti danni genetici, di trasformarsi in cellule neoplastiche [50] (*vedi Figura 2*).

Oltre al TNF- α , altri fattori di crescita e citochine sono stati coinvolte nel processo di carcinogenesi causato dall'asbesto e il loro ruolo nella patogenesi del MPM è ancora in fase di analisi: questi includono il transforming growth factor β (TGF- β), che potrebbe avere un ruolo nello stimolare la crescita delle cellule tumorali, il platelet-derived growth factor (PDGF), che potrebbe agire come un fattore regolatore nella proliferazione delle cellule del MPM, l'insuline-like growth factor (IGF), che promuoverebbe la proliferazione tumorale e la migrazione cellulare [52]. Inoltre, le interleuchine, come IL-6 e IL-8, potrebbero promuovere la crescita delle cellule tumorali e la neoangiogenesi con lo sviluppo di vasi capillari neoformati [53]; anche altri fattori di crescita sono stati coinvolti nel meccanismo patogenetico del mesotelioma: il vascular endothelial growth factor (VEGF), che anch'esso promuoverebbe la neoangiogenesi [54], e lo

hepatocyte growth factor (HGF), che stimolerebbe la migrazione delle cellule mesoteliali e l'invasività nei tessuti da parte del tumore [55].

Il PDGF è un importante agente mitogeno; in vitro le cellule di mesotelioma hanno evidenziato una risposta direttamente proporzionale alla quantità di PDGF. Le cellule di mesotelioma esprimono il recettore beta per il PDGF mentre le cellule mesoteliali normali esprimono il recettore alfa.

Questi dati suggeriscono la grande importanza dell'angiogenesi nel mesotelioma. L'interleuchina-8, una potente chemochina con funzione pro-angiogenetica, è stata vista svolgere il ruolo di fattore autocrino per la crescita cellulare [53]. L'espressione del VEGF nel mesotelioma correla con la densità dei microvasi; un'alta densità di microvasi è associata ad una limitata sopravvivenza [56].

Dopo l'interazione con le cellule tumorali, oltre alla produzione di fattori crescita, l'asbesto stimola ed interagisce con multiple vie di segnale intracellulari. Le fibre di crocidolite possono indurre l'autofosforilazione dei recettori dello epidermal growth factor (EGF) che stimolano la via di una chinasi, l'extracellular regulated kinase (ERK1/2). Questo determinerebbe un aumento di una proteina attivatrice (AP-1) e delle mitosi delle cellule mesoteliali [50].

L'aumentata espressione di c-Met, un recettore per la tirosina chinasi, ed il suo ligando HGF sono stati ritrovati in numerosi campioni di tessuto tumorale analizzati nei pazienti con mesotelioma; inoltre, i mesoteliomi positivi per la presenza di HGF hanno dimostrato un significativo incremento della densità della microvascolarizzazione [57]. HGF e c-Met giocano anche un ruolo fondamentale nella motilità cellulare e nell'invasione extracellulare dello stroma.

Catalano e colleghi hanno dimostrato che nelle linee cellulari di mesotelioma multiresistente alla chemioterapia c'è una iperespressione di c-Kit e del suo ligando stem cell factor (SCF). Riducendo l'espressione di c-Kit aumentava la sensibilità ai chemioterapici [58].

Nelle cellule umane del mesotelio esposte all'asbesto, si possono accumulare anche danni diretti del DNA; per esempio l'asbesto causa delle rotture nelle catene di DNA mediante dei radicali liberi catalizzati dal ferro. Inoltre, determinando il rilascio di radicali dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS), le fibre di asbesto causano indirettamente una genotossicità con successive sostituzioni di basi di DNA, delezioni, riarrangiamenti, inserzioni, e aberrazioni cromosomiche che possono condurre ad un ampio spettro di mutazioni nelle cellule dei mammiferi [59,60].

L'asbesto sembra causare anche dei danni diretti a livello cromosomico durante il processo mitotico, le fibre di asbesto infatti possono alterare direttamente il fuso mitotico [61].

Sebbene non ci siano anomalie cromosomiche specifiche per il mesotelioma, sono state individuate un certo numero di anomalie, come per esempio la monosomia del cromosoma 4 e del cromosoma 22, la polisomia dei cromosomi 5, 7 e 20. Analisi citogenetiche hanno evidenziato frequenti delezioni di specifiche regioni nei bracci cromosomici 1p, 3p, 4p, 4q, 6q, 9p, 13q, 14q, 15q e 22q [62,63,64,65,66,67]. La delezione del tratto cromosomico 9p13-p22 è stata osservata in circa il 50% di pazienti con mesotelioma maligno [68], 3 geni oncosoppressori si trovano in questa regione cromosomica: p14, p15 e p16. P16 è comunemente alterato nel mesotelioma, mentre circa il 70% dei mesotelioma

mostra una delezione di p15 e p16 al FISH test, che raggiunge una percentuale del 100% nella forma sarcomatoide [69]. I geni oncosoppressori CDKN2A/ARF, codificati nel braccio cromosomico 9p21, e NF2, codificato nel braccio cromosomico 22q12 sono anch'essi coinvolti nel meccanismo oncogenetico. Per esempio, CDKN2A/ARF codifica gli oncosoppressori p16 (INK4a), un inibitore delle Kinasi ciclina-dipendente, e p14 (ARF), un componente del ciclo cellulare della proteina p53; le delezioni omozigotiche del CDKN2A/ARF potrebbero alterare le vie di segnale intracellulare del retinoblastoma (Rb) e della p53 [70]. Il prodotto del gene NF2, Merlin, sopprime l'espressione della ciclina D1 e blocca il ciclo cellulare nella fase G1 con un'azione antiproliferativa; la mancanza e/o l'inattivazione del gene NF2 nel mesotelioma conduce ad una progressione del ciclo cellulare in correlazione con l'aumento dell'attività della ciclina D1 [71]. Merlin, inoltre, inibisce i segnali Rac/Pak e i segnali delle kinasi (FAK, focal adhesion kinase), che giocano un ruolo nella migrazione cellulare; inoltre, l'inattivazione di NF2 nel mesotelioma promuove l'invasività locale e la diffusione a distanza del mesotelioma [72,73].

Nei modelli murini è stato, inoltre, osservato che l'alterazione del gene GPC3, un gene X correlato, che stimola la crescita cellulare, può essere coinvolto nella patogenesi del MPM [74].

Sono, inoltre, presenti alterazioni nei segnali apoptotici. Anche mutazioni del gene per la proteina p53 (TP53) sono occasionalmente osservate nel mesotelioma [75]. La resistenza all'apoptosi può anche essere spiegata dall'inibizione della permeabilizzazione mitocondriale e dalla soppressione delle caspasi, causata dalla azione delle proteine inibitrici dell'apoptosi (IAP).

Inoltre, la forma BCL-XL di BCL-2, potente soppressore dell'apoptosi, è comunemente espressa nelle cellule di mesotelioma.

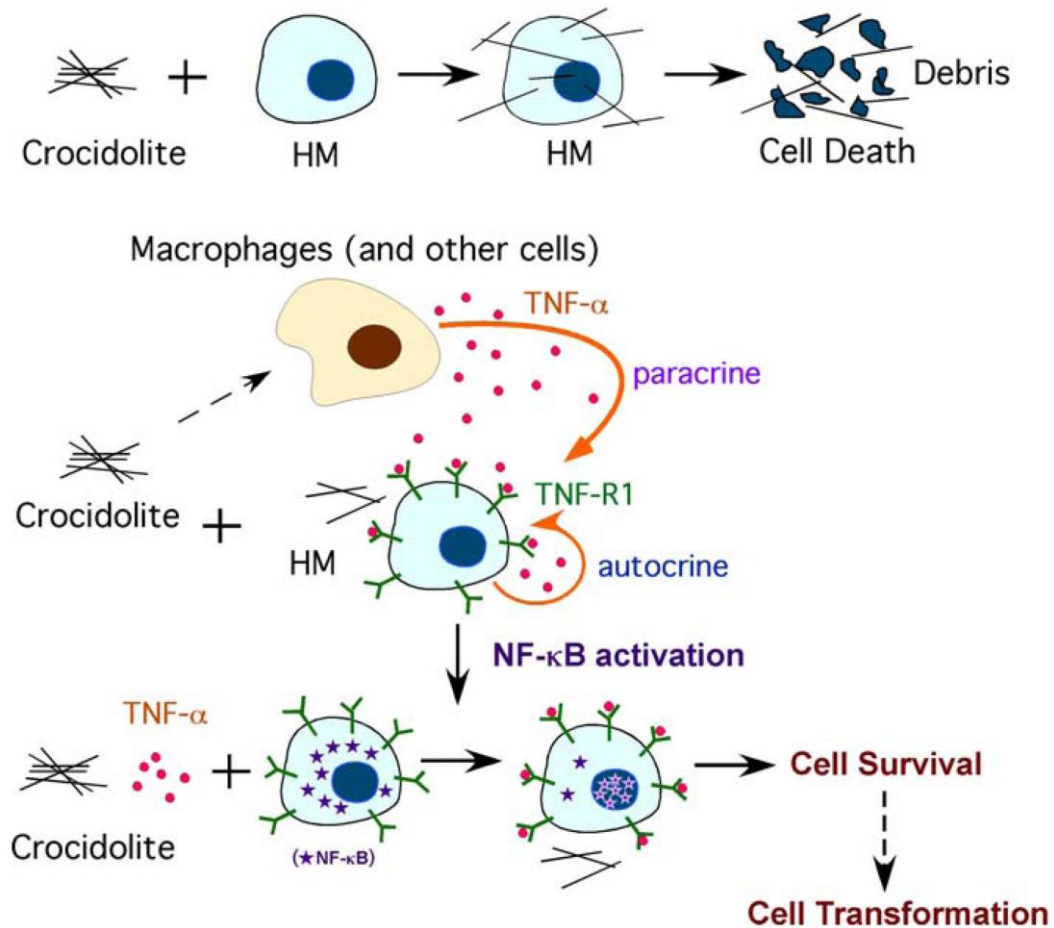


Figura 2. Induzione del danno cellulare da parte dell'asbesto. Il TNF- α inibisce la citotossicità indotta dall'asbesto attraverso la via cellulare dipendente dal NF- κ B. Nelle colture cellulari, la crocidolite è estremamente citotossica; la crocidolite, inoltre, causa l'accumulo di macrofagi nella pleura e nel polmone. Questi macrofagi ed altre cellule rilasciano TNF- α , quando vengono a contatto con l'asbesto. Allo stesso tempo l'asbesto induce la secrezione di TNF- α da parte delle cellule mesoteliali con effetti paracrini ed autocrini. Il TNF- α

determina un aumento del NF- κ B che aumenta la sopravvivenza delle cellule mesoteliali esposte all'asbesto ed ai suoi danni. In questo modo le cellule mesoteliali possono continuare a riprodursi, accumulando danni cellulari, ed eventualmente trasformarsi in cellule neoplastiche.

SV40

Il Simian Virus 40 (SV40) è un DNA virus, poliomavirus, delle scimmie e degli uomini che si associa al mesotelioma [76,77]. La più probabile via di trasmissione del Virus SV40 dalle scimmie all'uomo è attraverso il vaccino antipoliomielitico contaminato dal virus SV40 prodotto tra il 1955 e il 1978 [78].

Sebbene circa 50 laboratori differenti abbiano riportato un'associazione tra il virus SV40 e il mesotelioma, alcuni hanno smentito tale associazione creando una controversia circa questa associazione [79]. Per esempio Lopez-Rios e colleghi hanno riportato inizialmente la presenza del virus SV40 in circa il 60% dei campioni analizzati, e poi hanno riportato che la maggior parte di questi risultati positivi è stata determinata da una contaminazione di plasmidi durante la PCR e che solo il 6% dei campioni inizialmente positivi contenevano realmente il DNA del virus SV40 [80]. Sembra possibile che alcuni studi in cui mancano propri controlli possano aver riportato risultati falsi positivi. Comunque, molti studi attentamente disegnati e controllati hanno dimostrato la presenza del virus SV40 nei campioni umani, usando altre tecniche oltre alla PCR, come per esempio il Southern blotting, l'immunostaining, l'ibridazione in situ dell'RNA, la microdissezione, e la microscopia elettronica [81]. L'analisi dei mesoteliomi umani ha rivelato che sequenze del virus SV40 sono presenti nelle cellule

tumorali ma non nei normali tessuti adiacenti. [82, 83]. Esperimenti animali hanno dimostrato una chiara associazione tra SV40 e il mesotelioma. Per esempio, il 100% dei criceti iniettati a livello intrapleurico con il virus SV40 e il 60% di quelli iniettati a livello intracardiaco hanno sviluppato il mesotelioma in 6 mesi.

Il virus SV40 produce due proteine che sono oncogeniche: l'antigene T grande e t piccolo. Nei campioni biotici di mesotelioma negli uomini, l'antigene T grande (Tag) si lega ed inibisce la p53 e le proteine oncosoppressive pRb, contribuendo al processo carcinogenico del mesotelioma. Un recente studio ha dimostrato che il complesso Tag-p53 ha incrementato l'attività stimolante richiesta per la crescita delle cellule tumorali [84]. Questa ricerca ha dimostrato che il complesso multi proteico "Tag-p53-pRb-p300" si lega al promotore del gene che codifica IGF-1 (insuline-like growth factor), stimolando così l'espressione di IGF-1, che a sua volta stimola la crescita cellulare. Questo complesso multi proteico ha una duplice azione: inibisce l'azione oncosoppressiva di queste proteine e stimola la produzione di IGF-1, attivando la via di segnale IGF-1/IGF1R, che mostra un potenziale oncogenico. Il piccolo antigene t (tag), invece, inibisce la fosfatasi cellulare 2A (PP2A), una proteina coinvolta nei processi di defosforilazione delle vie di segnale delle MAP kinasi (MAPK). Attraverso l'inibizione della fosfatasi PP2A, tag può attivare i segnali di MAPK e indurre l'attività di AP-1. Inoltre, SV40 induce l'attivazione dei recettori HGF/Met [55], l'attività della telomerasi [85] e l'attivazione di Notch-1 nelle cellule mesoteliali umane e nelle cellule di MPM [86].

Bocchetta e colleghi furono i primi a dimostrare in vitro nelle cellule mesoteliali umane l'azione combinata carcinogenica di SV40 e dell'asbesto [49].

Queste osservazioni sono state poi confermate da Kroczyńska, che ha dimostrato un forte effetto combinato tra asbesto e SV-40 [87]. L'asbesto e il virus SV40 sottotipo dl883 (SV40 dl883 non esprime tag e non causa il MPM negli animali) insieme sono responsabili del 90% dei casi di MPM nei criceti, invece SV40 dl883 da solo non causa lo sviluppo del MPM negli animali, e l'asbesto da solo causa il MPM soltanto nel 20% dei criceti. Inoltre è stato visto che un quantitativo minore di asbesto è sufficiente a causare il MPM negli animali infettati con SV40. Studi molecolari hanno dimostrato che l'asbesto e SV40 hanno un effetto combinato nell'indurre la fosforilazione di ERK 1/2 e l'attivazione di AP-1 nei criceti e nelle cellule mesoteliali umane. L'attivazione di AP-1 stimola l'espressione e l'attivazione delle metalloproteasi MMP-1 e MMP-2, che conducono le cellule a sviluppare l'invasività nei confronti dei tessuti sani [87]. Queste scoperte indicano che le fibre minerale dell'asbesto e i virus possono cooperare nello sviluppo del MPM. Inoltre questi dati testimoniano come possano essere sufficienti minime quantità di asbesto a causare il MPM in individui infettati dal virus SV40, come per esempio i soggetti vaccinati per la poliomielite. Questa azione combinata dell'asbesto e del virus SV40 è stata poi confermata su altri modelli animali [88,89].

Erionite

Tra i diversi tipi di fibre minerali, l'erionite è il più potente induttore di MPM. L'erionite è stata individuata nei polmoni degli abitanti di numerosi villaggi della Cappadocia, in Turchia, dove circa il 50% dei decessi sono stati causati dallo sviluppo del mesotelioma. Il MPM è stato osservato nel 100% (40 su

40) dei ratti a cui è stata iniettata l'erionite contro il 50% (19 su 40) circa dei ratti iniettati con asbesto. Anche l'inalazione dell'erionite nei ratti induce un effetto simile: 27 su 28 dei ratti che avevano inalato l'erionite hanno sviluppato il MPM contro 4 su 24 dei ratti che avevano inalato la crocidolite [90].

Fattori genetici

Una predisposizione genetica allo sviluppo del MM è stata osservata in alcuni villaggi della Cappadocia, come per esempio Tuzzkoy, Karain, e la vecchia Sarihidir. Sebbene sia stato dimostrato che tutte le case di questi villaggi contenessero più o meno la stessa quantità di erionite, il mesotelioma era più frequente solo in alcune famiglie. Studi condotti nei 3 villaggi di questa regione turca hanno dimostrato come lo sviluppo del MPM fosse legato ad una trasmissione autosomica dominante (*vedi Figura 3*). Quando un membro di una famiglia ad alto rischio per lo sviluppo di MPM sposava un membro di una famiglia, senza casi di MPM, il MPM si sviluppava nei figli. Considerando sia i risultati degli studi sull'asbesto, sia le analisi genetiche, scoprirono che l'epidemia di MPM in Cappadocia era determinata dall'esposizione all'erionite in individui geneticamente predisposti. Membri di famiglie geneticamente predisposte, nati e cresciuti al di fuori di questi villaggi con un'elevata incidenza di MPM, non svilupparono il mesotelioma, supportando le osservazione che il mesotelioma maligno nasceva dalla sinergia di ambiente, esposizione all'erionite, e predisposizione genetica. Anche in famiglie americane è stata rilevata un'augmentata incidenza di casi di mesotelioma, probabilmente, anche qui

correlata con la predisposizione genetica e l'esposizione all'asbesto o all'infezione da parte del virus SV40.

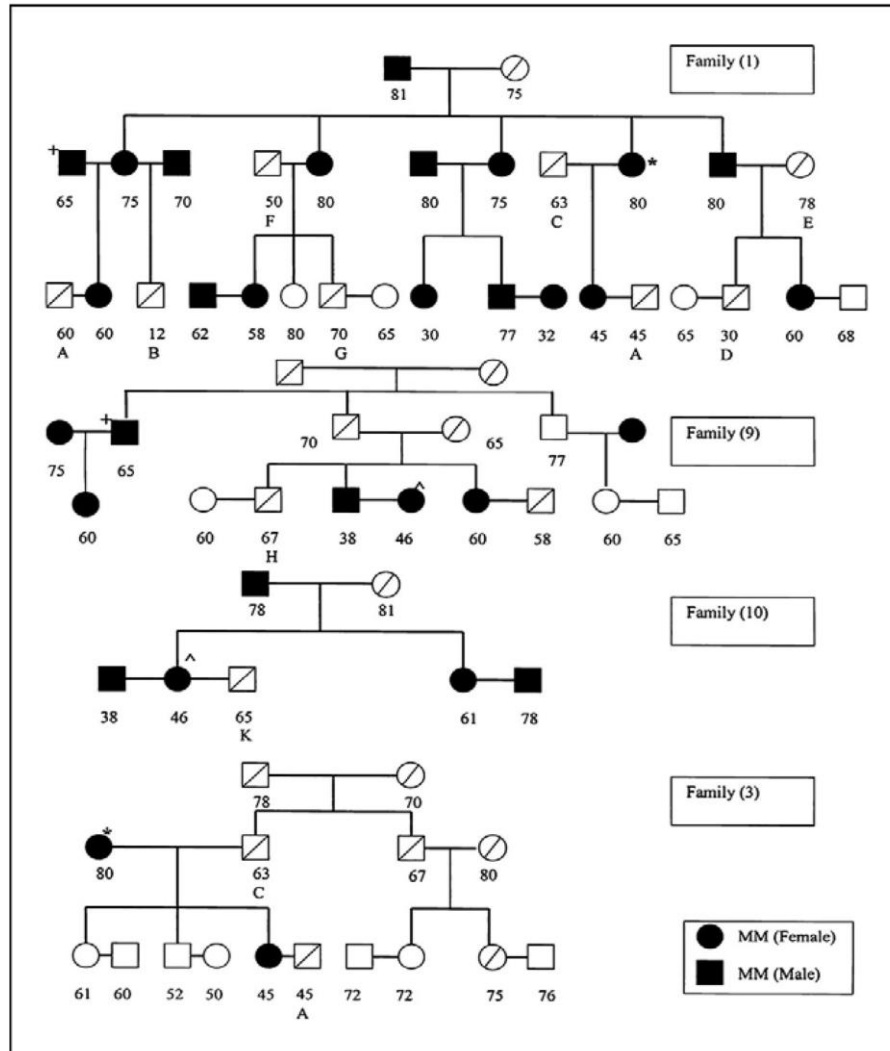


Figura 3. Trasmissione genetica all'interno di una famiglia. Questo diagramma mostra esempi di famiglie native della Cappadocia in cui la maggior parte dei membri sono deceduti per MPM (blocchetti neri).

Radiazioni

Diversi casi di mesotelioma sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto radiazioni a livello toracico o addominale [91,92]. I pazienti tumorali

trattati con radioterapia hanno dimostrato un aumentato rischio di sviluppare il MM con un intervallo medio tra lo sviluppo del mesotelioma e la radioterapia di circa 21 anni [93,94,95]. Anche studi animali sui ratti hanno confermato il ruolo delle radiazioni come possibile causa di insorgenza del mesotelioma.

ISTOPATOLOGIA E ANATOMIA PATOLOGICA

Il MPM è una lesione diffusa che coinvolge ampiamente gli spazi pleurici e si associa in genere ad un cospicuo versamento pleurico e alla invasione diretta delle strutture toraciche. Il polmone colpito viene permeato e circondato da uno spesso strato di tessuto neoplastico, di consistenza piuttosto molle, di aspetto gelatinoso e di colore grigio, che può impedirne, però, la completa espansione.

Il primo obiettivo nell'analisi del tessuto pleurico è quello di differenziare le proliferazioni mesoteliali benigne dal mesotelioma maligno. A sua volta bisogna poi distinguere tra i diversi istotipi di mesotelioma. È però, difficile distinguere e differenziare i tre sottotipi di mesotelioma maligno.

La diagnosi di MPM dipende meno dalle atipie cellulari e più dall'architettura del tessuto neoplastico e dalla dimostrazione dell'invasione delle cellule neoplastiche oltre la pleura nel tessuto adiposo, nel muscolo scheletrico o nel polmone.

Microscopicamente, il MPM è formato da una mescolanza di due tipi di cellule che, nei diversi casi, possono essere prevalenti l'uno sull'altro: cellule stromali e cellule epitelio-simili. Le cellule mesoteliali hanno la capacità

potenziale di differenziarsi sia come cellule stromali di tipo mesenchimale, sia come cellule epiteliomorfo-simili che rivestono le cavità sierose del corpo.

Il tipo mesenchimale (sarcomatoide) rappresenta circa il 10-20% dei mesoteliomi e ricorda un sarcoma fusocellulare ed, in particolare, il fibrosarcoma.

Il tipo papillare o epiteliomorfo è costituito da cellule cuboidali, o cilindriche o appiattite, che formano strutture papillari e tubulari simili a quelle di un adenocarcinoma. Il MPM epiteliomorfo costituisce circa il 50% dei mesoteliomi diagnosticati. Talvolta, può essere molto difficile differenziare un mesotelioma epiteliomorfo da un adenocarcinoma polmonare. Depongono a favore della diagnosi differenziale di mesotelioma i seguenti fattori: la positività delle colorazioni per i mucopolisaccaridi acidi, la negatività della colorazione immunohistochimica per l'antigene carcinoembrionario (CEA), la forte positività per la presenza di citocheratine, di calretinina, di vimentina, ed infine per la presenza alla microscopia elettronica di microvilli e abbondanti tonofilamenti. Anche la presenza di acido ialuronico è tipica del mesotelioma pleurico maligno. Invece la presenza di positività per il thyroid transcription factor-1 (TTF-1) e per la E-caderina aiutano a differenziare il mesotelioma dall'adenocarcinoma, essendo tipicamente espresse da quest'ultimo.

La varietà bifasica del mesotelioma, che rappresenta il 30% circa dei casi diagnosticati di mesotelioma, presenta aspetti sia di tipo epiteliale che di tipo sarcomatoide (*vedi Figura 4*).

Occasionalmente può rendersi utile l'impiego della microscopia elettronica per distinguere forme miste o sarcomatoidi da pleuriti fibrinose.

Gordon e colleghi hanno dimostrato inoltre la possibilità di utilizzare l'analisi dell'RNA per distinguere il mesotelioma dall'adenocarcinoma con un'accuratezza tra il 95 ed il 99% [96].

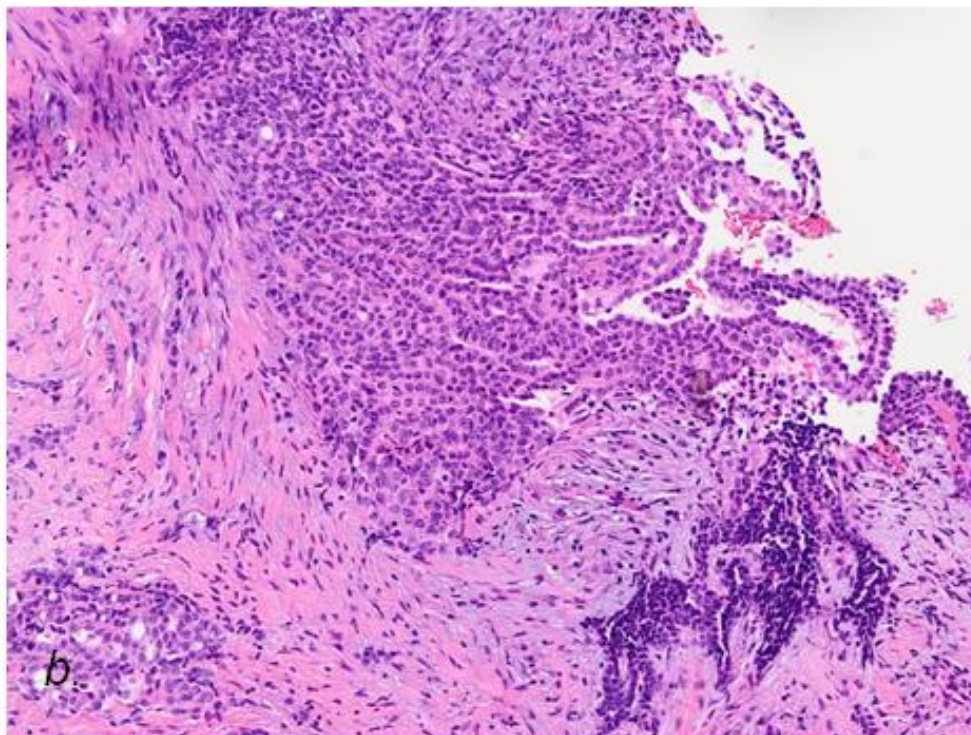
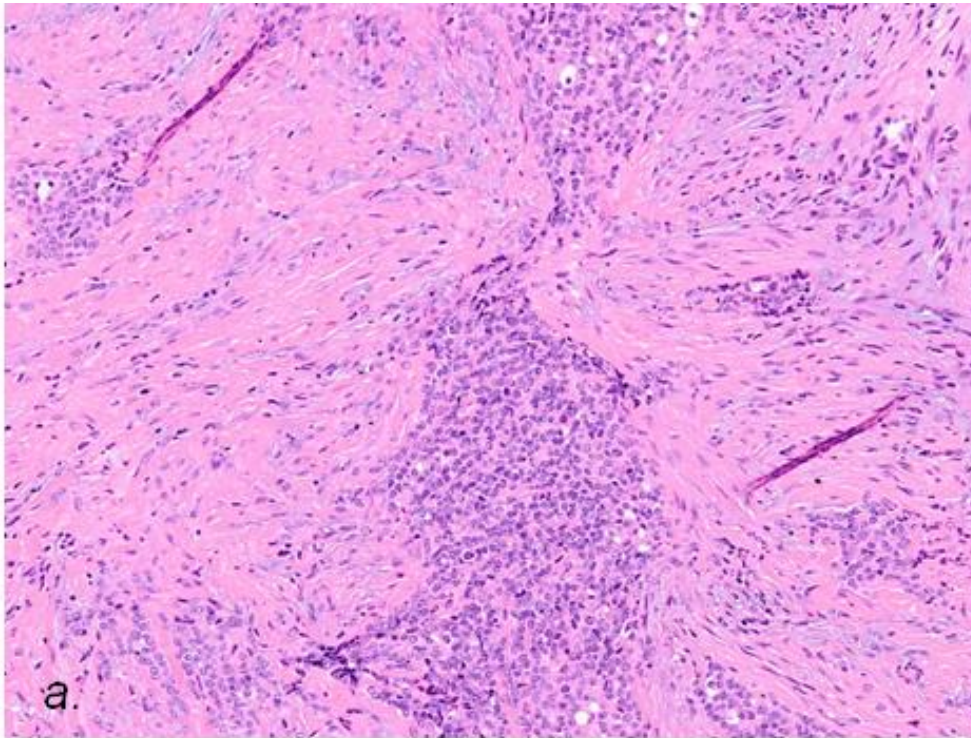


Figura 4. Immagini del quadro microscopico del mesotelioma con preparazione ematossilina-eosina: a. mesotelioma sarcomatoide; b. mesotelioma epiteliomorfo

DIAGNOSI

La diagnosi di mesotelioma è importante per diversi motivi, non solo per la gestione clinica del paziente con mesotelioma. Ci sono motivi medico-legali che riguardano eventuali risarcimenti in caso di esposizione professionale accertata.

Il più comune problema diagnostico è la distinzione tra mesotelioma ed adenocarcinoma polmonare, quando quest'ultimo invade la pleura. Entrambi si presentano in uomini anziani e spesso si manifestano con dolore toracico, dispnea e versamento pleurico. Da un punto di vista macroscopico spesso anche l'adenocarcinoma si presenta con multiple lesioni nodulari interessanti la pleura parietale e viscerale. Microscopicamente vi sono, però, alcuni caratteri differenziali elencati precedentemente

Recentemente in Australia hanno scoperto un nuovo marker sierico per il MPM chiamato proteina solubile mesotelina correlata (SMRP) che è presente nell'84% dei pazienti con mesotelioma; questo marker potrebbe essere usato nella diagnosi, ma anche nel follow up per valutare gli eventuali effetti terapeutici dei diversi trattamenti fino ad ora proposti [97]. Inoltre anche il livello sierico dell'osteopontina è significativamente più alto nei pazienti con MPM, ma anche

nei pazienti precedentemente esposti all'asbesto [98]. La SMRP ha una sensibilità dell'84% e una specificità del 100% circa nei confronti di altri tumori polmonari o malattie pleuriche. La specificità scende all'80%, invece, se si confronta la positività del marker nei pazienti con mesotelioma e nei pazienti solo esposti all'amianto [99]. Potrebbe, inoltre, essere utilizzata in futuro per la diagnosi precoce di mesotelioma in soggetti precedentemente esposti all'asbesto; in un recente articolo 3 su 7 pazienti sani precedentemente esposti all'asbesto positivi per SMRP hanno sviluppato il mesotelioma dopo un periodo compreso tra 1 e 6 anni [100].

SEMEIOLOGIA E DIAGNOSI CLINICA

Il MPM nel 90-95% dei casi circa coinvolge un solo emitorace soprattutto il lato destro (60%). I sintomi sono spesso aspecifici e ciò giustifica il lungo periodo di latenza, di circa 3-6 mesi, tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi nei pazienti con MPM.

Il MPM si può presentare con modesti versamenti pleurici nel 10-20% dei casi che sono spesso asintomatici e rappresentano un riscontro occasionale. Raramente, il MPM può esordire con un pneumotorace apparentemente spontaneo, che tende ad essere persistente e la cui causa, in realtà, è il mesotelioma.

Versamenti pleurici più importanti, di solito nell'80-90% dei casi al momento della diagnosi, possono causare una sintomatologia importante con

comparsa di dispnea, tosse e/o toracalgie. La presentazione iniziale tipica dei pazienti con MPM è una dispnea ingravescente accompagnata da toracalgie. Possono comparire, poi, altri sintomi, come la tosse secca, la perdita di peso, la febbre, l'astenia o le sudorazioni notturne; questi sintomi di solito appaiono più avanti nel decorso del MPM; quindi la presenza di questi sintomi al momento della diagnosi è indice di una prognosi limitata.

I pazienti con mesotelioma peritoneale tendono a presentarsi con distensione addominale, dolori addominali ed, occasionalmente, con sintomi da ostruzione intestinale. Il mesotelioma del pericardio e della tunica vaginale sono rari; si manifestano con versamento pericardico o sintomi da tamponamento cardiaco, e idrocele, rispettivamente.

All'esame obiettivo polmonare solitamente si percepisce un'ottusità alla percussione, e una riduzione dei suoni respiratori omolaterali. Tardivamente si può osservare un emitorace ipomobile dovuto all'infiltrazione della parete toracica da parte della neoplasia, con comparsa di un fibrotorace. L'ippocratismo digitale è raro. I segni locali di invasione della vena cava superiore o la sindrome di Horner sono rari all'esordio della malattia. La diagnosi clinica è solitamente confermata da una radiografia del torace che evidenzia la presenza di liquido nel cavo pleurico, come descritto in seguito. I versamenti pleurici massivi, si possono manifestare con uno spostamento mediastinico controlaterale, insufficienza respiratoria ed instabilità emodinamica.

Il MPM nelle fasi avanzate tende a dare metastasi linfonodali a livello ilare, mediastinico, a livello della catena mammaria interna ed a livello sopraclavicolare. Più spesso può dare sintomi correlati all'invasione diretta locale

del midollo osseo, del pericardio, e del polmone contro laterale [99]. Le metastasi a distanza sono rare, ma può determinare la comparsa di metastasi ossee e, talvolta, di metastasi cerebrali.

DIAGNOSTICA RADIOLOGICA

Le persone esposte all'asbesto hanno una maggior incidenza di alterazioni a livello pleurico, come placche pleuriche, ispessimenti, versamenti pleurici, fibrosi polmonare e neoplasie [101,102,103]. Il periodo di latenza prima della comparsa dei segni radiologici dell'esposizione all'asbesto, che si manifesta inizialmente con la comparsa di placche pleuriche, è di circa 20 anni. Radiologicamente queste placche pleuriche appaiono come lesioni nodulari od opacità irregolari lungo il margine anteriore o posteriore delle costa con o senza calcificazioni. La presenza di placche calcifiche diaframmatiche è patognomonica per l'esposizione all'asbesto. Come accennato precedentemente, il MPM si presenta nel 90-95% dei casi circa con un versamento pleurico.

L'apparenza radiologica di un versamento libero nello spazio pleurico varia con la posizione del paziente e con il volume di liquido presente.

Nelle radiografie del torace in proiezione postero-anteriore, una modesta quantità di liquido pleurico va solitamente ad occupare il seno costo-frenico posteriore determinando la comparsa di un menisco. All'aumentare della quantità di liquido pleurico il versamento pleurico diventa più visibile coprendo completamente l'emidiaframma. Quando l'emitorace è completamente opacato è

difficile distinguere tra versamento pleurico, consolidazione polmonare o atelettasia. Lo sbandamento mediastinico dal lato opposto rispetto a quello, dove è presente l'opacamento, fa di solito sospettare per un versamento pleurico (*vedi Figura 5*).

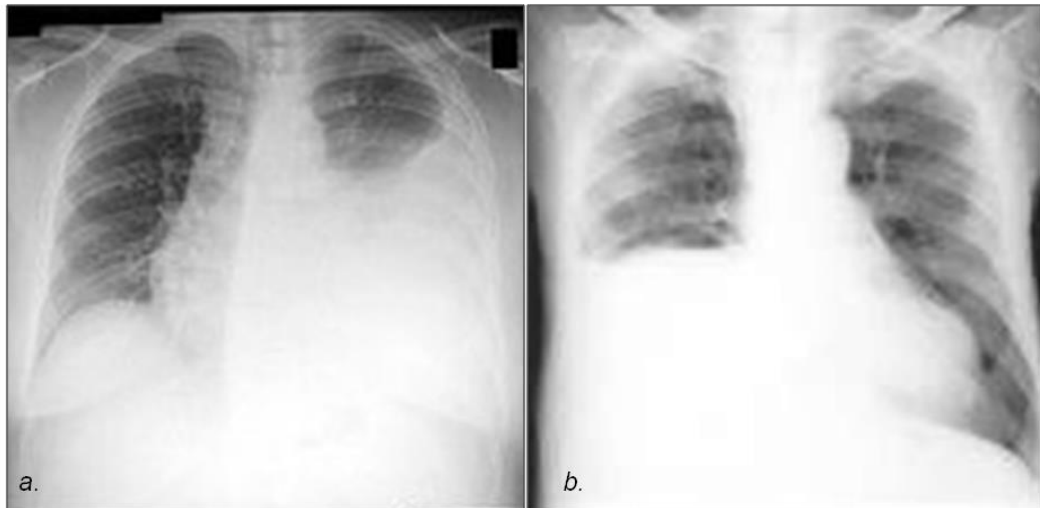


Figura 5. Radiografie del torace in proiezione P-A del torace con presenza di versamento pleurico sinistro (a) e destro (b) rispettivamente.

La diagnosi viene comunque confermata eseguendo una tomografia assiale computerizzata (TC) del torace. La distinzione tra essudato e trasudato e le caratteristiche del liquido pleurico possono essere determinate con precisione solo mediante l'utilizzo della toracentesi, che rimane ad oggi il gold-standard per valutare le caratteristiche del liquido pleurico.

Inoltre alla TC, possono essere visibili ispessimenti pleurici focali o diffusi, già visibili talvolta alla radiografia del torace, sospetti per eventuali neoplasie pleuriche, o anche per pregressi episodi infiammatori od infettivi. Comunque l'aspetto radiologico alla radiografia standard non è caratteristico,

invece la TC permette di distinguere tra ispessimenti pleurici, tessuto adiposo o versamento pleurico. Gli ispessimenti pleurici apicali sono spesso dovuti a pregressi infezioni pleuro-polmonari di natura granulomatosa, come la tubercolosi. Ci possono anche essere ispessimenti pleurici diffusi tali da causare un fibrotorace, in queste situazioni le cause possono essere varie: processi infettivi pregressi, traumi, emotorace, esposizione all'asbesto, o neoplasie pleuriche.

Le diverse neoplasie, tra cui metastasi, linfomi e il MPM stesso possono causare ispessimenti pleurici [104]. Quando sono presenti lesioni nodulari, ispessimenti pleurici parietali superiori ad un centimetro, ed un ispessimento della pleura mediastinica deve sospettarsi una neoplasia. L'unica eccezione è la pleurite tubercolare che può coinvolgere diffusamente anche la pleura mediastinica. Queste caratteristiche sono più facilmente diagnosticabili sulla TC del torace rispetto alla radiografia del torace standard. Le neoplasie pleuriche sono, inoltre, caratterizzate da lesioni con dimensioni crescenti, e con angoli ottusi. Talvolta voluminose lesioni pleuriche peduncolate possono presentare un angolo acuto ed essere confuse per lesioni di origine polmonare. Il tumore fibroso solitario della pleura rappresenta circa il 5% delle neoplasie pleuriche, meno comune del mesotelioma pleurico. I tumori fibrosi una volta erano identificati come mesoteliomi benigni, ma a differenza del MPM essi originano dal tessuto connettivo, tendono a recidivare localmente e non sono correlati all'esposizione all'asbesto.

È difficile distinguere le lesioni pleuriche tra MPM e neoplasie polmonari metastatiche. La presenza di calcificazioni pleuriche, spesso bilaterali, simmetriche, che formano delle placche sono patognomoniche per patologie

pleuriche correlate all'esposizione all'asbesto. Alla TC torace le placche hanno una forma acuta con uno spessore dai 2 ai 15 mm con la presenza di calcificazioni.

L'esposizione all'asbesto si può manifestare anche con un ispessimento pleurico diffuso, questo è, però, meno caratteristico. Gli ispessimenti della pleura viscerale non sono comuni e devono far sospettare una lesione neoplastica. L'ispessimento della pleura viscerale è difficilmente distinguibile dagli ispessimenti della pleura parietale a meno che non coinvolga la pleura viscerale a livello delle scissure oppure quando i due foglietti pleurici sono dissociati per la presenza di un versamento pleurico.

La TC torace e la risonanza magnetica nucleare (RMN) sono, inoltre, in grado di fornire una migliore stadiazione radiologica rispetto alla semplice radiografia del torace, anche se la RMN non ha un ruolo fondamentale nella diagnosi iniziale di anomalie pleuriche correlate all'esposizione all'asbesto. L'esame radiologico che rappresenta il gold standard per la stadiazione del mesotelioma è rappresentato dalla TC torace. La RM può aggiungere ulteriori informazioni circa l'eventuale coinvolgimento del diaframma, della parete toracica, del plesso brachiale in pazienti selezionati in cui viene considerata l'opzione chirurgica. Per esempio negli stadi avanzati il MPM può invadere il pericardio, il cuore, l'esofago, il mediastino, la parete toracica omolaterale, l'emitorace controlaterale ed il diaframma; in queste situazioni la RMN riveste un ruolo nella stadiazione e nella valutazione preoperatoria.

La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET/TC) rappresenta una nuova metodica introdotta recentemente, che, acquisendo immagini di tipo funzionale ed

anatomico, aumenta l'accuratezza nella stadiazione del MPM. In una serie di 29 pazienti studiati per essere sottoposti a pleuropneumonectomia extrapleurica (EPP), la chirurgia è stata esclusa in 11 pazienti come diretta conseguenza delle informazioni addizionali fornite dalla PET/TC. In 7 casi la PET/TC ha mostrato la presenza di metastasi extratoraciche. Inoltre, la PET/TC possiede una sensibilità del 91% ed una specificità del 100% nel differenziare patologie pleuriche benigne da quelle maligne [105,106]. Purtroppo però la PET/TC non è in grado di distinguere tra mesotelioma e altri tumori che metastatizzano a livello pleurico.

DIAGNOSI CITO-ISTOLOGICA

In presenza di un versamento pleurico, dopo aver ottenuto una diagnosi radiologica, il passo successivo è quello di ottenere del materiale per formulare una diagnosi sulla natura del versamento pleurico e degli eventuali ispessimenti pleurici.

Siccome molti pazienti spesso vengono sottoposti ad una toracentesi evacuativa per migliorare la sintomatologia, la prima analisi da effettuare è l'esame citologico del liquido pleurico. La resa diagnostica dell'esame citologico è soltanto del 62% [107], ottenendo una diagnosi definitiva di certezza in solo il 20-33% dei pazienti [29].

Invece, la resa diagnostica della agobiopsia eseguita sotto guida ecografica o TC è dell'86% [108]. Sebbene alcune volte una minitoracotomia ed una biopsia pleurica a cielo aperto siano necessarie per una sinechia pleurica totale o per

l'assenza di versamento pleurico, di solito la toracosopia video assistita (VATS) si è dimostrata il metodo più efficace ed accurato per ottenere una diagnosi di MPM, permettendo di ottenere ampie biopsie a livello della pleura viscerale, parietale e diaframmatica sotto il diretto controllo della vista delle aeree macroscopicamente alterate. La toracosopia si è rivelata diagnostica nel 98% dei pazienti. Inoltre la toracosopia permette di valutare l'estensione del tumore sotto diretto controllo visivo, di drenare completamente il versamento e di eseguire il talcaggio pleurico nel corso della stessa procedura. Uno svantaggio della toracosopia è la possibile recidiva della neoplasia a livello locale, nella sede della pleurotomia, che può interessare fino al 20% dei pazienti [109].

STADIAZIONE

C'è una mancanza di consenso generale circa il miglior sistema stadiativo per il MPM. Sono stati e vengono ancora utilizzati numerosi sistemi stadiativi: il sistema stadiativo di Butchard, il TNM fatto dalla Union Internationale Contre le Cancer (UICC), la stadiazione dell'IMIG (International Mesothelioma Interest Group), basata sul TNM, e il Brigham and Women's Hospital/Dana-Farber Cancer Institute (BWH) staging system, redatta da Sugarbaker e colleghi [104].

La stadiazione di Butchard fu la prima ad essere introdotta nel 1976; lo *stadio I* comprendeva tumori confinati alla sola pleura parietale, lo *stadio II* tumori che invadevano la parete toracica, l'esofago, il cuore, la pleura controlaterale con o senza coinvolgimento linfonodale, lo *stadio III* tumori che

infiltravano il diaframma con interessamento linfonodale extratoracico, lo *stadio IV* era associato a metastasi a distanza. Questo sistema classificativo era abbastanza semplice, ma non forniva nessuna informazione prognostica, in quanto solo i tumori in stadio I erano considerati operabili.

Il sistema di stadiazione dell'UICC è stato descritto nel 1990 ed è basato sul TNM usato per i tumori del polmone non a piccole cellule; il T è difficilmente valutabile in quanto il mesotelioma è spesso una lesione diffusa senza un'estensione dimensionale precisa. Inoltre anche l'N è difficilmente valutabile, perché quando la pleura si presenta diffusamente coinvolta con la presenza di versamento pleurico è difficile valutare precisamente lo stato linfonodale. Inoltre il mesotelioma è una patologia estremamente aggressiva tale da non consentire lo sviluppo di metastasi a distanza, questo rende l'M un criterio difficile da utilizzare. Anche questo sistema stadiativo non permetteva di correlare la sopravvivenza e la prognosi dei pazienti allo stadio di malattia.

Nel 1994 un altro sistema stadiativo è stato proposto dall'IMIG. Questo sistema stadiativo, sfruttando i due descrittori T ed N, si basa sulle caratteristiche peculiari di sviluppo del MPM. Il sistema stadiativo è riportato qui di seguito:

T- tumore primitivo

T1 Tumore che invade la pleura omolaterale parietale, con o senza focale coinvolgimento della pleura viscerale

T1a Tumore che invade la pleura omolaterale parietale
(mediastinica, diaframmatica). Nessun coinvolgimento della
pleura viscerale.

T1b Tumore che invade la pleura omolaterale parietale (mediastinica, diaframmatica) con focale coinvolgimento della pleura viscerale.

T2 Tumore che invade qualsiasi foglietto pleurico omolaterale, con almeno una delle seguenti caratteristiche:

- Tumore della pleura viscerale confluyente (inclusa la scissura)
- Coinvolgimento del diaframma
- Coinvolgimento del parenchima polmonare

T3 Tumore che invade qualsiasi foglietto pleurico omolaterale, con almeno una delle seguenti caratteristiche:

- Coinvolgimento della fascia endotoracica
- Coinvolgimento del tessuto adiposo mediastinico
- Focolaio unico che invade i tessuti molli della parete toracica
- Coinvolgimento non trasmurale del pericardio

T4 Tumore che invade qualsiasi foglietto pleurico omolaterale, con almeno una delle seguenti caratteristiche:

- Coinvolgimento diffuso o multifocale dei tessuti molli della parete toracica
- Interessamento costale
- Invasione del peritoneo attraverso il diaframma
- Interessamento di qualsiasi organo mediastinico
- Estensione diretta alla pleura controlaterale
- Coinvolgimento del midollo spinale

- Coinvolgimento del foglietto viscerale del pericardio
- Versamento pericardico con presenza di cellule tumorali
- Interessamento del miocardio
- Coinvolgimento del plesso brachiale

T3 descrive una neoplasia localmente avanzata ma potenzialmente operabile.

T4 descrive una neoplasia localmente avanzata e tecnicamente non operabile.

N – Linfonodi regionali

NX Linfonodi regionali non valutabili.

N0 Linfonodi regionali liberi da metastasi.

N1 Metastasi nei linfonodi omolaterali peribronchiali e/o omolaterali ilari, comprendendo anche i casi di invasione diretta.

N2 Metastasi nei linfonodi sottocarenali e/o mammari interni omolaterali o mediastinici omolaterali.

N3 Metastasi nei linfonodi controlaterali mediastinici, mammari interni o ilari e/o omo- o controlaterali sovraclaveari o scalenici.

M – Metastasi a distanza

MX Metastasi a distanza non accertabili

M0 Metastasi a distanza assenti

M1 Metastasi a distanza presenti

Classificazione patologica pTNM con il raggruppamento in stadi

Stadio IA	T1a	N0	M0
Stadio IB	T1b	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stadio IV	T4	Ogni N	M0
	Ogni T	N3	M0
	Ogni T	Ogni N	M1

La classificazione fatta da Sugarbaker nel 1999 è più semplice di quella basata sul TNM e offre un miglior inquadramento prognostico per i pazienti con mesotelioma trattati con modalità differenti: gli stadi I e II sono chirurgicamente resecabili (nello stadio II sono comprese le neoplasie con interessamento linfonodale), mentre lo stadio III è considerato non operabile per la presenza di un tumore localmente invasivo e lo stadio IV presenta metastasi a distanza. Questo sistema stadiativo permette di stratificare i pazienti in base alla sopravvivenza e tiene conto della resecabilità, del tipo istologico e del coinvolgimento linfonodale, e la sua validità è stata confermata su una serie di 120 pazienti [110].

FATTORI PROGNOSTICI

Al fine di individuare i pazienti candidabili a trattamenti multimodali aggressivi, numerosi fattori prognostici sono stati valutati e sono stati creati alcuni indici prognostici per poter valutare quali pazienti affetti da mesotelioma potessero beneficiare di terapie multimodali più aggressive.

Il fattore prognostico più significativo rimane la variante istologica. La variante epiteliomorfo presenta la miglior prognosi [111-114]. La valutazione radiologica dell'estensione di malattia è limitata nonostante il TNM clinico sia stato validato in numerosi studi e può sottostimare la reale estensione della malattia [112].

Due gruppi di studio hanno creato due indici prognostici per selezionare i pazienti a prognosi migliore candidabili a trattamenti più aggressivi: il Cancer and Leukemia Group B (CALGB) e la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [111,115]. Lo studio del gruppo CALGB ha arruolato 309 pazienti con diagnosi patologica di mesotelioma e performance status tra 0 e 2 che avevano preso parte ad uno dei sette studi di fase II tra il 1984 ed il 1994, L'estensione della malattia pleurica, LDH > 500 UI/L, scadute condizioni generali, una conta piastrinica > 400 000, una variante istologica non epiteliomorfa and un'età superiore ai 75 anni erano fattori prognostici negativi per la sopravvivenza. Considerando i pazienti per cui tutte le variabili erano disponibili, (195 su 309), il coinvolgimento pleurico e la variante istologica non epiteliomorfa non vennero confermati come fattori prognostici all'analisi multivariata. I pazienti con un'età inferiore ai 49 anni e con un PS di zero avevano

la prognosi migliore [111]. Lo Studio EORTC ha analizzato 204 pazienti arruolati in 5 studi tra il 1984 ed il 1993 con diagnosi confermata di mesotelioma dimostrando che una conta leucocitaria elevata, il performance status, la certezza della diagnosi istologica, la variante istologica, ed il sesso erano fattori prognostici indipendenti. Mentre entrambi gli studi hanno identificato la variante istologica e le condizioni generali come i due fattori prognostici più importanti nei pazienti con mesotelioma, queste analisi includono pazienti con stadi di malattia diversi al momento della diagnosi, molti pazienti andarono incontro a chirurgia resettiva, e il trattamento chemioterapico non prevedeva l'utilizzo del pemetrexed. Dall'impiego del pemetrexed come chemioterapico standard, solo un nuovo indice prognostico per la sopravvivenza è stato creato da un'analisi retrospettiva di 283 pazienti trattati tra il 2007 ed il 2013 con sola chemioterapia. L'istologia, le condizioni generali, lo stadio di malattia (I-III vs IV) and e la chemioterapia a base di pemetrexed furono individuati come fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza ma non furono analizzati fattori associati con un eventuale beneficio clinico nei pazienti sottoposti a chemioterapia [115].

TRATTAMENTO

Il MPM è un tumore raro ma altamente aggressivo il cui trattamento si basa sugli stessi principi applicati per i tumori solidi, ed include la chemioterapia, la radioterapia e la chirurgia e la combinazione dei diversi trattamenti in una approccio multimodale.

Ad oggi non c'è nessun protocollo largamente accettato riguardante il trattamento del MPM. Non ci sono attualmente linee guida circa il trattamento del MPM. Data la sua bassa incidenza, non ci sono trials randomizzati controllati che abbiano confrontato i diversi approcci terapeutici (chemioterapico, radioterapico, chirurgico e la loro combinazione). L'evidenza presente in letteratura deriva da casistiche retrospettive o studi prospettici non controllati. Questi dati sono resi confusi dai cambiamenti dei sistemi classificativi e stadiativi sul mesotelioma occorsi durante gli anni e dei trattamenti stessi.

Per quanto riguarda la valutazione della prognosi e quindi la scelta del trattamento più indicato oltre allo stadio del tumore si valutano altri parametri quali l'età, il performance status, ed il sottotipo istologico. Altre variabili meno importanti sono rappresentate dal dolore toracico, dalla dispnea, dalla presenza di versamento pleurico, dall'esposizione all'asbesto, dal calo ponderale, dall'anemia, dalla leucocitosi, dalla piastrinosi con conta piastrinica superiore a 400000/ μ L e da un livello elevato di lattato deidrogenasi (LDH>500 UI/L) [115].

Ci sono ad oggi diverse opzioni terapeutiche, nessuna delle quali però attualmente ha dimostrato un netto vantaggio sugli altri trattamenti in termini di sopravvivenza. Ci sono diversi approcci che prevedono l'utilizzo della sola chirurgia, della sola radioterapia o della sola chemioterapia con un singolo agente o molto spesso, se tollerata, con una combinazione di platino e pemetrexed. Negli ultimi anni si sono affermati approcci multimodali con la combinazione della chirurgia con la chemioterapia e la radioterapia come terapia adiuvante e talvolta come regime neoadiuvante.

Recentemente, sono state introdotte nuove terapie, attualmente in fase di studio, come la chemioterapia ipertermica intracavitaria, la terapia fotodinamica, la terapia genica, la terapia antiangiogenetica e la terapia immunogenica.

Trattamento palliativo

I pazienti con MPM in stadio avanzato ed in scadute condizioni generali vengono sottoposti ad un trattamento palliativo il cui fine è quello di migliorare la qualità di vita, migliorando la sintomatologia algica e la sintomatologia respiratoria. In questi pazienti la toracosopia o il semplice posizionamento di un drenaggio pleurico per drenare il liquido presente nel cavo pleurico rappresenta il trattamento di scelta, a cui si può associare il talcaggio pleurico per insufflazione od in sospensione, se il polmone si riespande completamente. Questa procedura è utile al fine di evitare la recidiva del versamento pleurico e la comparsa di dispnea ingravescente e toracalgie.

La sintomatologia antalgica viene controllata mediante farmaci antalgici oppiacei, somministrati per via orale, transdermica, ed endovenosa.

Trattamento radioterapico

Il MPM ha una modesta radiosensibilità, minore rispetto al microcitoma ma superiore alle neoplasie polmonari non a piccole cellule [116]. Un trattamento efficace senza alcun danno polmonare è largamente limitato dalla presenza del polmone stesso e di organi vitali nel campo di irradiazione, che determinano una riduzione della dose di radiazioni che si può utilizzare. È difficile stabilire il reale

ruolo della radioterapia, in quanto non esistono studi con serie numerose che confrontino il trattamento radioterapico al solo trattamento palliativo. In una piccola serie di 23 pazienti riportata da Ball e colleghi, i pazienti che ricevettero meno di 40 Gy non ebbero una palliazione efficace, invece quelli che ricevettero una dose superiore ebbero un buon effetto palliativo [117]. La radioterapia si è, invece, dimostrata efficace nel prevenire le recidive locali dopo toracentesi o toracosopia: nessun dei 20 pazienti dopo radioterapia ha sviluppato metastasi locali, mentre 8 su 20 nel gruppo di controllo hanno sviluppato metastasi a livello del tramite pleurotomico [118].

Nelle prime serie di pazienti trattati con radioterapia le complicanze più frequenti furono la polmonite post-attinica, mielite ed epatite. Attualmente con l'utilizzo di tecniche conformazionali radioterapiche queste complicanze si sono notevolmente ridotte.

In pazienti sottoposti a pleuropneumectomia extrapleurica, la radioterapia adiuvante può aiutare a ridurre il rischio di recidiva locale nello stesso emitorace, che può interessare circa il 60% dei pazienti. In uno studio non randomizzato, che non ha raggiunto la significatività statistica, il 31% dei pazienti sottoposti a radioterapia, dopo pleuropneumectomia extrapleurica, ha sviluppato una recidiva loco-regionale contro il 45% dei pazienti non sottoposti a trattamento radioterapico adiuvante [118,119]. I pazienti con i margini di resezione negativi non hanno dimostrato nessuna riduzione nelle recidive locali dopo la radioterapia postoperatoria, invece fu visto che la radioterapia postoperatoria poteva migliorare la prognosi e la sopravvivenza in quei pazienti con i margini di resezione positivi [120].

Rusch e colleghi hanno riportato un tasso di recidiva locale dopo pleuropneumonectomia extrapleurica (EPP) del 13% utilizzando una dose di 54 Gy per la radioterapia post chirurgica [121]. Gli autori hanno inoltre notato come dopo EPP la radioterapia poteva essere meglio tollerata. Le complicanze più frequenti nella loro serie furono rappresentate da astenia ed esofagite post attinica.

Sono ancora da valutare i risultati della radioterapia modulata su campi tridimensionali, che dovrebbe ottimizzare il campo di irradiazione migliorandone i risultati e riducendone le complicanze.

Trattamento chemioterapico

Il MPM è relativamente chemio resistente, con un tasso di risposta alla chemioterapia con un singolo agente del 20% circa e nessun effetto sulla sopravvivenza globale. Gli antimetaboliti, le antracicline e i derivati del platino sembrano essere più efficaci nel MPM. Il metotrexate ha mostrato un tasso di risposta del 37% in uno studio di fase II su 63 pazienti, con una tossicità che ha però colpito il 58% dei pazienti [122]. La daunorubicina ha dimostrato una miglior risposta rispetto alla doxorubicina in 35 pazienti, il cui tasso di risposta fu del 26% [123].

Il cisplatino è stato dimostrato essere l'agente chemioterapico più attivo in una meta-analisi degli studi pubblicati tra il 1965 ed il 2001 con un più alto tasso di risposta ma senza incrementi significativi in termini di sopravvivenza [124]. Il cisplatino nello studio fatto dal Southwest Oncology Group ha mostrato di ottenere una risposta nel 14% dei pazienti trattati [125]. Con un aumento della dose del cisplatino, il tasso di risposta raggiunse il 36% [126]. Purtroppo, la

tossicità del cisplatino causò numerosi effetti collaterali determinando la sospensione precoce del trattamento in circa il 34% dei pazienti in seguito all'elevata tossicità. Il carboplatino ha dimostrato un tasso di risposta dell'11% con meno effetti collaterali [123]. Anche la vinorelbina ha dimostrato un'azione come singolo agente, con una bassa incidenza di effetti collaterali, mentre la gemcitabina ha dimostrato una ridotta efficacia quando usata da sola come singolo agente.

Il Pemetrexed, potente inibitore di 3 enzimi coinvolti nella sintesi di purine e pirimidine: diidrofolato reduttasi, timidilato sintasi, glicinamide ribonucleotide formil transferasi, ha dimostrato qualche risultato incoraggiante come singolo agente in uno studio su 64 pazienti con MPM, di cui il 14% ha mostrato una risposta parziale [127]. Essendo un anti-folato il supplemento vitaminico con acido folico e vitamina B12 riduce la tossicità del farmaco senza però ridurne i benefici sulla sopravvivenza.

Tassi di risposta più elevati sono stati ottenuti mediante la combinazione di agenti chemioterapici diversi. I risultati riportati da Vogelzang e colleghi nel trial randomizzato di fase III su 354 pazienti con mesotelioma hanno mostrato una sopravvivenza superiore, una più lenta progressione della malattia ed un maggior tasso di risposta nei pazienti sottoposti a pemetrexed più cisplatino, rispetto al cisplatino da solo. La sopravvivenza mediana nei pazienti che ricevettero pemetrexed più cisplatino fu di 12.1 mesi contro 9.3 mesi dei pazienti sottoposti a solo cisplatino, con un tasso di risposta del 41.3% e del 16.7%, rispettivamente. Questo regime chemioterapico ad oggi è considerato il trattamento di prima linea per i pazienti con MPM [11].

Considerando che molti pazienti non sono in grado di tollerare chemioterapie basate sul cisplatino, alcuni schemi chemioterapici prevedono l'utilizzo del carboplatino che è meglio tollerato, soprattutto nei pazienti anziani e in scadute condizioni generali.

La conoscenza che le vie del segnale mediate dal fattore di crescita epidermica (EGF) ed il fattore di crescita derivata dalle piastrine (PDGF) possono essere coinvolte nel mesotelioma ha condotto all'utilizzo di farmaci come imatinib e gefitinib nel trattamento del MPM, anche se nei primi trials non c'è stata evidenza di un effetto positivo sulla sopravvivenza da parte di questi farmaci [128].

Ad oggi non ci sono trattamenti standard di seconda linea per il mesotelioma. I più comuni chemioterapici utilizzati come farmaci di seconda linea sono la gemcitabina, la vinorelbina, la doxorubicina e l'irinotecan. Il più comune schema chemioterapico di seconda linea prevede cisplatino e gemcitabina, seguito da schemi con un unico agente con antracicline e vinorelbina. I trattamenti di seconda linea hanno dimostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza [129].

Per quanto riguarda l'utilizzo della chemioterapia nel contesto della terapia multimodale come trattamento neoadiuvante, Flores [130] ha suggerito di limitare le indicazioni ai soli pazienti con stadio avanzato per aumentare il tasso di reseccabilità, siccome era stato visto che la pneumonectomia dopo terapia neoadiuvante presentava un tasso di mortalità più elevato. In questo studio gli autori osservarono un tasso di reseccabilità dell'88% rispetto al tasso del 75% riportato nella maggioranza degli studi precedenti. Quindi, Flores concluse la sua

analisi affermando che la chemioterapia di induzione seguita da EPP e radioterapia è possibile ed indicata in pazienti con stadio III e IV.

Trattamento chirurgico

La resezione chirurgica completa è difficile da ottenere anche se teoricamente risulterebbe il trattamento più efficace. Considerando la storia naturale della malattia e la sua diffusione nell'emitorace, la resezione completa con margini chirurgici negativi è difficilmente raggiungibile. Quindi la chirurgia del mesotelioma è stata più precisamente definita come chirurgia con intento citoriduttivo. La chirurgia si propone di rimuovere macroscopicamente la neoplasia, in quanto non è in grado di eliminare i residui microscopici, a prescindere dal fatto che venga eseguita una pleuropneumonectomia extrapleurica (EPP) o una pleurectomia/decorticazione (P/D).

Il trattamento del mesotelioma rimane ancora controverso ma si è evoluto nel corso degli ultimi 20 anni [8]. Le controversie circa la EPP e la P/D come trattamento di scelta rimangono e riguardano soprattutto il rischio peri operatorio, la probabilità di rimuovere macroscopicamente l'intera neoplasia, la qualità di vita postoperatoria e le opzioni per la successiva terapia adiuvante.

Coloro che propongono la EPP credono che sia più facile raggiungere una resezione completa della neoplasia (R0/R1), con un aumentato rischio di mortalità e morbidità postoperatoria, ancora accettabile, e con una maggior facilità nel somministrare la radioterapia postoperatoria [9,121,131,132,133,134,135, 136].

Coloro che propongono la P/D credono che offra un'adeguata citoriduzione con una mortalità e morbilità più bassa della EPP [121,137,138,139,140]. I risultati ottenuti da Flores e colleghi confermano i risultati precedentemente ottenuti negli altri studi con una mortalità postoperatoria più bassa dopo P/D, rispetto ai pazienti sottoposti ad EPP, anche se i pazienti sottoposti ad EPP recidivarono con più facilità a distanza, mentre i pazienti sottoposti a P/D recidivarono più frequentemente a livello locale [8].

Flores ha poi sottolineato anche i risultati simili in termini di sopravvivenza dopo EPP o P/D [8] nei pazienti con MPM. Nella sua analisi l'impatto sulla sopravvivenza della EPP o della P/D rimase poco chiaro, in quanto i risultati dell'analisi univariata suggerivano un notevole vantaggio in termini di sopravvivenza della P/D, che diventava però marginale all'analisi multivariata quando la terapia chirurgica veniva confrontata con le altre variabili come lo stadio, l'istologia, ed il sesso [8]. Da un punto di vista critico questi risultati potrebbero sottolineare come la sopravvivenza dipenda soprattutto dall'istologia, dallo stadio, e da vari fattori prognostici biologici non ben definiti, più che dalla terapia chirurgica e multimodale utilizzata.

Da un altro punto di vista questi risultati potrebbero enfatizzare la mancanza di una terapia sistemica efficace nel controllo del MPM. Infatti i pazienti sottoposti a EPP e radioterapia mostrarono un basso rischio di recidiva locale ma spesso presentarono una recidiva a distanza [8].

Il punto chiave rimane la corretta selezione dei pazienti a cui offrire la EPP o la P/D in base alla funzionalità cardiopolmonare, alla possibilità di ottenere una resezione macroscopicamente completa con rischi perioperatori accettabili.

I pazienti devono essere valutati accuratamente prima di essere sottoposti ad intervento chirurgico. L'età e le condizioni generali sono le prime cose da valutare per capire se il paziente è in grado di potersi sottoporre ad un intervento chirurgico di questo tipo. Va inoltre valutata attentamente la funzionalità cardiopolmonare. La funzione del ventricolo destro e sinistro deve essere conservata e deve essere superiore al 45%. La presenza di ipertensione polmonare (>45mmHg) rappresenta una controindicazione alla pleuropneumonectomia extrapleurica (EPP) [104]. Un valore preoperatorio ai limiti di norma per il volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1) impone di eseguire una scintigrafia polmonare od un test cardiopolmonare per valutare la funzionalità respiratoria residua postoperatoria in caso di EPP. Nella *Tabella 1* vengono riportati i criteri preoperatori per eseguire una EPP. I pazienti che non soddisfano questi criteri sono, però, ancora candidabili per una pleurectomia decorticazione (P/D).

Pazienti che presentano un MPM in uno stadio precoce o pazienti che non soddisfano tutti i criteri elencati in *Tabella 1*, ma ancora in discrete condizioni generali, possono essere dei candidati a P/D, che si è dimostrata utile nel controllare la recidiva del versamento pleurico, senza però determinare significativi miglioramenti della sopravvivenza [141].

Anche la stadiazione preoperatoria deve essere accurata al fine di scegliere l'approccio chirurgico ottimale ed evitare interventi esplorativi. La TC e la RMN sono utilizzate per definire l'estensione della malattia, mentre la PET/TC fornisce informazione circa l'eventuale presenza di metastasi extratoraciche. Metodiche stadiative invasive, come la mediastinoscopia o la laparoscopia, potrebbero

fornire informazioni utili circa l'eventuale interessamento linfonodale mediastinico o l'interessamento peritoneale, ma non vengono considerate come metodiche staditive standard.

Tabella 1. Criteri di inclusione per la EPP.

Caratteristiche	Criteri
Indice di Karnofski	>70
Funzionalità renale	AST<80UI/L; bilirubina tot < 1.9 mg7dl, PT< 15 sec
Funzionalità polmonare	ppo FEV1 > 0.8 l
Funzionalità cardiaca	ECG nella norma ed EF>45%
Estensione della malattia	Limitata all'emitorace, non interessamento trans diaframmatico, trans pericardico o esteso coinvolgimento della parete toracica

Principi di chirurgia nel mesotelioma pleurico maligno

La chirurgia nel MPM si pone come obiettivo quello di ridurre il tumore, lasciando solo residui microscopici al fine di poter migliorare i risultati della terapia multimodale con la chemioterapia e la radioterapia. Gli interventi proposti per il trattamento del MPM sono stati la toracosopia, a fini diagnostici e a fini palliativi grazie al talcaggio per insufflazione, la EPP e la P/D a fini exeretici e curativi.

Tipi di intervento chirurgico

Toracosopia video-assistita

La Toracosopia Videoassistita (VATS) consente di ottenere delle biopsie pleuriche sotto diretto controllo della vista per avere la conferma istologica di MPM. Inoltre nel corso della stessa procedura, il liquido pleurico può essere drenato completamente, e si può ottenere una pleurodesi chimica utilizzando il talco per insufflazione per ottenere un'efficace pleurodesi al fine di evitare recidive del versamento pleurico. La pleurodesi chimica non incrementa la sopravvivenza, ma migliora il controllo della sintomatologia respiratoria dovuta al riaccumularsi del liquido pleurico. Questo tipo di procedura non preclude, inoltre, un successivo intervento chirurgico di EPP o P/D.

Con il paziente in anestesia generale o più semplicemente in sedazione ed anestesia locale, ed in decubito laterale, si effettua una pleurotomia di minima di circa 1.5-2 cm in corrispondenza della linea ascellare media al VI-VII spazio intercostale del lato coinvolto dal versamento pleurico. Dopo aver aspirato il liquido si introduce il video toracoscopio per eliminare tutte le raccolte saccate di versamento pleurico e le eventuali aderenze. Dopo di che si effettuano le biopsie della pleura parietale possibilmente in diversi punti al fine di incrementare la resa diagnostica della metodica. Alcune volte è necessaria una seconda incisione per rimuovere tutto il liquido ed i depositi di fibrina. Al termine della procedura solitamente 4-6 g di talco vengono insufflati all'interno del cavo pleurico per ottenere la pleurodesi chimica. Solitamente viene posizionato un unico drenaggio al termine dell'intervento, che viene mantenuto per alcuni giorni fino a quando il

polmone non è completamente riespanso e la produzione giornaliera di liquido è inferiore ai 200 ml nelle 24 ore.

Il talcaggio pleurico per insufflazione ha un tasso di successo compreso tra l'80 ed il 90%, ovviamente tassi di successo inferiori si ottengono in presenza di un polmone incarcerato [142,143,144,145].

La complicanza più seria è costituita dall'ARDS legata all'insufflazione del talco, che è riportata in letteratura ma si verifica raramente. Altra complicanza dopo tale procedura è l'empiema del cavo pleurico.

Pleuropneumonectomia extrapleurica

La pleuropneumonectomia extrapleurica (EPP) è un intervento estremamente aggressivo che prevede la resezione en bloc della pleura parietale, viscerale, del polmone, del pericardio e del diaframma. Questo tipo di intervento è eseguito solamente nel 10-15% dei pazienti con MPM.

Il paziente viene intubato con tubo endotracheale doppio lume; il cateterino peridurale per l'anestesia loco-regionale viene posizionato ed infine il paziente viene posto in decubito laterale. L'intervento di EPP viene eseguito mediante un accesso toracotomico posterolaterale.

L'incisione comincia circa a metà tra la colonna vertebrale e il margine posteriore della scapola seguendo il decorso della sesta costa al di sotto della punta della scapola fino all'articolazione condro-costale [146]. I muscoli gran dorsale e serrato anteriore vengono divisi. I precedenti tralcati toracoscopici vengono rimossi al fine di evitare recidive locali, e di solito se possibile essi vengono incorporati lungo il margine di incisione. La sesta costa viene identificata

e rimossa interamente. Questa manovra permette, soprattutto in presenza di un fibrotorace di poter cominciare la dissezione per via extrapleurica. La dissezione prosegue fino a creare uno spazio sufficiente per inserire il divaricatore. Dopo di che si procede alla dissezione per via extrapleurica dell'intera pleura parietale per via smussa e/o mediante forbici da dissezione, posizionando delle garze tra la pleura parietale e la parete toracica al fine di evitare o di ridurre il sanguinamento. Bisogna prestare attenzione ai vasi succlavi superiormente, al cavo pleurico controlaterale ed ai vasi mammari interni medialmente, alla vena azygos, alla vena cava e all'esofago posteriormente a destra, all'aorta, ai vasi intercostali e all'esofago posteriormente a sinistra. È estremamente importante avere sempre un'idea precisa della posizione e del piano di dissezione per evitare lacerazioni delle strutture sopra citate. L'utilizzo di un sondino nasogastrico può facilitare l'individuazione dell'esofago. Terminato questo tempo chirurgico, può essere valutata la reseccabilità del tumore. Se il tumore risulta reseccabile si asporta il diaframma, lasciandone una piccola porzione periferica su cui in un secondo tempo ancorare la protesi diaframmatica. Il peritoneo viene lasciato intatto, evitando di causare aperture accidentali. Dopo di che il pericardio è aperto caudalmente ed è inciso in direzione antero-mediale verso il nervo frenico omolaterale e verso i vasi ilari polmonari. Le vene polmonari vengono isolate, suture e sezionate, l'arteria polmonare viene suturata e sezionata a livello intrapericardico a destra e a livello extrapericardico a sinistra. Posteriormente, il pericardio è aperto a livello dell'esofago a destra, ed a livello dell'aorta a sinistra. I linfonodi sottocarenali sono quindi rimossi e per ultimo viene suturato

meccanicamente il bronco principale, cercando di lasciare un moncone bronchiale corto, al fine di ridurre il rischio di fistole bronco-pleuriche.

Una volta che il polmone insieme alla pleura, pericardio e diaframma sono stati rimossi, vengono asportati i linfonodi delle altre stazioni mediastiniche e il moncone bronchiale viene testato mediante ventilazione a pressione positiva per evidenziare eventuali perdite aeree. A questo punto la cavità viene lavata con soluzione fisiologica e in alcuni centri viene anche eseguita una chemioterapia intracavitaria. Il moncone bronchiale viene poi coperto o utilizzando l'omento, propriamente mobilizzato, o il tessuto adiposo mediastinico o un lembo muscolare pedunculizzato come il gran dorsale o il dentato anteriore. Poi il diaframma e il pericardio vengono ricostruiti utilizzando delle reti di politetrafluoroetilene dello spessore di 2mm ed 1 mm per il diaframma ed il pericardio, rispettivamente. Una serie di punti staccati viene utilizzata per fissare la protesi diaframmatica a partire dal legamento paraspinoso posteriore fino a livello della cartilagine costale della sesta costa e poi la protesi viene fissata medialmente al patch di pericardio. Il patch di pericardio è poi suturato prima posteriormente e quindi assicurato con alcuni punti alla protesi diaframmatica inferiormente, e al pericardio residuo anteriormente e superiormente. Il patch pericardico viene, poi, fenestrato in alcuni punti per facilitare la fuoriuscita del liquido pericardico. La tensione intrapericardica non deve essere eccessiva al fine di evitare un effetto simile al tamponamento cardiaco. Questo è più importante a destra in quanto il cuore potrebbe ruotarsi sull'asse della cava ed erniarsi. Per tale ragione, invece, la ricostruzione del pericardio a sinistra non è mandatoria. Dopo la copertura del moncone bronchiale con uno dei tessuti sopra citati, viene eseguita un'emostasi

accurata e la toracotomia posterolaterale viene sintetizzata secondo il metodo tradizionale. Viene poi posizionato un drenaggio per riequilibrare il mediastino e per valutare l'eventuale sanguinamento postoperatorio.

Pleurectomia/decorticazione

L'intervento di pleurectomia/decorticazione (P/D) può essere eseguito per via tradizionale mediante toracotomia postero-laterale o per via toracosopia. La pleurectomia/decorticazione viene definita come parziale quando incompleta, totale quando macroscopicamente completa ed estesa quando prevede la resezione del pericardio e/o del diaframma.

La Pleurectomia parietale: la procedura chirurgica prevede la rimozione della sola pleura parietale con scollamento extra fasciale dall'apice del cavo pleurico fino al diaframma e risparmio della pleura viscerale, non coinvolta da malattia, del diaframma e del pericardio.

La Pleurectomia/decorticazione: prevede lo scollamento per via smussa della pleura parietale secondo un piano extra fasciale dall'apice del cavo pleurico fino al diaframma, comprendendo la riflessione pleurica tra pleura viscerale e parietale. Le pleure parietale e viscerale vengono quindi rimosse en-bloc per via smussa, prestando attenzione a rimuovere eventuali depositi di malattia a livello delle scissure. In caso di infiltrazione del parenchima polmonare, il parenchima polmonare coinvolto dalla lesione viene resecato mediante resezione trans-segmentaria. Viene inoltre asportata la pleura mediastinica in blocco con il tessuto adiposo mediastinico, previo isolamento e preservazione del nervo frenico laddove possibile.

La Pleurectomia estesa: prevede la rimozione del pericardio e/o del diaframma. In caso di marcata infiltrazione muscolare del diaframma da parte del processo tumorale, il diaframma viene resecato e sostituito con una protesi non riassorbibile (Goretex o Surgimesh) o ricostruito mediante del muscolo grande dorsale. A destra in considerazione della presenza del fegato non sempre è necessaria la ricostruzione del diaframma mediante materiale protesico

È molto importante rimuovere la maggior quantità di tumore possibile, soprattutto a livello delle scissure per ottenere una resezione macroscopicamente completa.

In circa l'80% dei casi di P/D si trova del residuo macroscopico di tumore al termine dell'intervento [147]. La P/D mostra un buon controllo dei sintomi ma presenta un rischio di recidiva loco-regionale dell'80-90% circa [148].

Trattamento postoperatorio

Al termine dell'intervento chirurgico il paziente di solito trascorre almeno 24 o 48 ore in terapia intensiva al fine di mantenere un buon controllo emodinamico.

Il punto cruciale per una convalescenza rapida prevede un buon compenso antalgico, un attento bilancio dei liquidi, e un'attenta sorveglianza di tutte le complicanze comuni in chirurgia toracica. Sugarbaker [149] ha evidenziato come le più comuni complicanze dopo intervento chirurgico per mesotelioma siano il sanguinamento, la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare, la paralisi delle corde vocali per danneggiamento del nervo ricorrente, il chilotorace, l'empiema, la fistola bronco pleurica e lo sbandamento mediastinico importante con conseguente instabilità emodinamica.

Il dolore postoperatorio viene controllato mediante analgesia epidurale e farmaci antalgici per via endovenosa o somministrati per via orale. Un ottimo compenso antalgico e una vigorosa fisioterapia con una mobilizzazione rapida sono cruciali al fine di prevenire fenomeni atelettasici controlaterali e conseguenti infezioni. Ai pazienti non viene somministrato nulla per bocca e il sondino nasogastrico viene mantenuto in sede per le prime 48 ore dopo EPP. Dalla terza giornata viene iniziata una graduale rialimentazione per bocca. In caso di alterazioni vocali è importante valutare la motilità delle corde vocali, in quanto una paralisi cordale potrebbe essere causa di aspirazione e di polmonite ab ingestis. Una restrizione nell'assunzione dei fluidi per via orale è importante per ottenere un corretto bilancio dei liquidi poiché un edema polmonare dopo EPP potrebbe rappresentare una complicanza mortale.

Sugarbaker e colleghi in una serie di 328 pazienti sottoposti ad EPP [149] ha rilevato una morbidità postoperatoria del 25% ed una mortalità del 3.8%, Maggi e colleghi invece riportarono una mortalità del 6.5% in 32 pazienti [150]. Le complicanze maggiori potevano essere sia di natura tecnica come la deiscenza della protesi diaframmatica, il chilotorace per danneggiamento del dotto toracico, eventuali emorragie intratoraciche o la fistola bronco pleurica, sia di natura cardiovascolare, come la fibrillazione atriale, l'embolia polmonare o lo sbandamento mediastinico con tamponamento cardiaco subacuto.

I pazienti che ricevono la chemioterapia intraoperatoria vengono poi attentamente valutati per il rischio di sviluppare una trombosi venosa profonda. Questi pazienti, inoltre, devono anche essere attentamente idratati per evitare i danni causati dagli agenti chemioterapici nefrotossici.

L'intervento di P/D è complicato maggiormente dalla presenza di perdite aeree prolungate, da empiema ed emorragie; una zona estremamente pericolosa per causare emorragie è la pleura a livello scissurale dove si trovano i vasi tributari dei lobi polmonari. Flores [8] ha riportato un tasso di mortalità dopo P/D del 4% ed un tasso di morbidità postoperatoria del 6.4%, notevolmente ridotto rispetto alla EPP.

Risultati operatori

Nel passato la P/D era considerata un intervento palliativo in cui veniva rimosso macroscopicamente il tumore nei pazienti che non erano in grado di tollerare una EPP. Recentemente è stato rivalutato il ruolo citoriduttivo della P/D, in considerazione dei modesti risultati ottenuti con la EPP, nel contesto di una terapia multimodale con chemioterapia e radioterapia. Inoltre questo tipo di intervento presenta una minor morbidità e mortalità rispetto all'EPP ed ha comunque un minor impatto sulla qualità di vita dei pazienti in quanto non determina le alterazioni respiratorie dovute alla pneumonectomia. La P/D è quindi indicata in soggetti anziani, con funzione cardio-polmonare compromessa, e con diverse comorbidità, che non tollererebbero una EPP. Anche un infarto miocardico occorso nei tre mesi precedenti all'intervento oppure un'aritmia importante possono essere controindicazioni assolute all'EPP ma non alla P/D [151].

Nel 1980 Antman e colleghi proposero un approccio multimodale nei pazienti con MPM in considerazione della valutazione dei dati retrospettivi sulla sopravvivenza dei pazienti con MPM trattati con la sola chirurgia o con la sola

chemioterapia o radioterapia. L'autore propose un trattamento multimodale che comprendeva l'EPP seguita da chemioterapia e radioterapia adiuvante.

Ad oggi, non esiste una terapia standardizzata per il mesotelioma. La chemioterapia, la radioterapia o la chirurgia non hanno dimostrato nessun vantaggio consistente in termini di sopravvivenza [152]. La chemioterapia e la radioterapia senza la chirurgia hanno dimostrato un successo limitato [153].

Approcci combinati con chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante e radioterapia hanno ottenuto successi limitati in gruppi altamente selezionati di pazienti [9,121]. Solo un numero esiguo di pazienti beneficia di un trattamento multimodale aggressivo, in quanto molti pazienti al momento della diagnosi presentano una malattia in stadio avanzato non più resecabile.

Studi di valutazione dei siti di recidiva dopo terapia multimodale hanno dimostrato che il più comune sito di recidiva locale è rappresentato dall'emitorece interessato nel 35% dei casi, seguito poi dall'addome nel 26%, e dall'emitorece controlaterale nel 17% [154]. Le recidive a distanza sono rare, circa l'8%.

Diversi studi su larghe casistiche di pazienti con MPM trattati chirurgicamente sono state riportati in letteratura. Una casistica proveniente dal Memorial Sloan-Kettering di pazienti trattati con P/D ha mostrato una mortalità dell'1.8% ed un tasso di complicanze del 25% con una sopravvivenza ad un anno del 49% in 64 pazienti [155]. Achatzy e colleghi hanno rivisto una serie di 245 casi di pleurectomie parziali e totali, che ha mostrato una mortalità perioperatoria a 30 giorni dell'8.5% con una sopravvivenza mediana di 9.2 mesi [156]. Nel 1991 Bracatisano descrisse una serie di 45 pleurectomie con una mortalità del 2.2% e una morbilità del 16% con una sopravvivenza mediana di 16 mesi [151]. Allen e

colleghi presentarono una serie di 56 pleurectomie con una mortalità perioperatoria del 5,4%, una morbilità del 26.8% ed una sopravvivenza ad un anno del 30% [157].

Rusch e colleghi hanno riportato successivamente una sopravvivenza mediana di 12.5 mesi in 105 pazienti sottoposti a P/D con brachiterapia più radioterapia adiuvante [158]. In un altro studio proveniente sempre dallo stesso gruppo su 28 pazienti con MPM trattati con P/D più chemioterapia intracavitaria seguita da chemioterapia sistemica adiuvante il tasso di sopravvivenza globale è stato del 68% ad un anno e del 40% a 2 anni [121]. In entrambi gli studi il più comune sito di recidiva fu l'emitorace operato. In altri studi, dopo P/D la sopravvivenza mediana riportata variava tra 9 mesi e 18.3 mesi. La sopravvivenza a 2 anni invece variava tra il 40 ed il 12% [137,159,160,161]. Lang-lazdunski ha recentemente pubblicato i risultati di pazienti sottoposti a P/D tra il 2004 ed il 2013 con una morbilità postoperatoria del 29% ed una sopravvivenza mediana di 32 mesi ed una sopravvivenza a 5 anni del 23% [162].

Per quanto riguarda i risultati dopo EPP, la EPP ha mostrato un tasso di mortalità più elevato rispetto alla P/D in molte serie. Oggi giorno la mortalità operatoria si è ridotta al 5-9%, ma la morbilità raggiunge ancora il 25% circa [163]. Nella serie di Butchart negli anni 70 la mortalità era circa del 30%, mentre ora nei centri di riferimento la mortalità è di circa il 10%. DaValle e colleghi hanno riportato una mortalità del 9%, mentre Rusch e colleghi hanno riportato una mortalità del 6% [164,165]. Recentemente, Sugarbaker ha riportato una mortalità postoperatoria del 3.8% e una morbilità del 25% [110].

Nel 1991 Sugarbaker ha riportato la sua prima serie di 31 pazienti sottoposti a EPP in corso di terapia trimodale. Il tasso di mortalità fu del 6% circa e questo studio dimostrò un miglioramento in termini di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a terapia trimodale con margini di resezione chirurgici negativi ed indenni da neoplasia [166]. Nello studio di Rusch con 83 pazienti [165] la EPP ha raggiunto una sopravvivenza mediana di 14 mesi contro i 10 mesi della pleurectomia decorticazione ma non ha dimostrato nessuna differenza significativa in termini di sopravvivenza a lungo termine nei pazienti sottoposti ad EPP rispetto ai pazienti sottoposti ad interventi chirurgici meno radicali o al solo trattamento non chirurgico [157,165]. La conclusione di questo studio fu che la EPP è il trattamento di scelta per ottenere un controllo locale, ma non per migliorare la sopravvivenza. Sugarbaker nel 1993 identificò un sottogruppo di pazienti a prognosi favorevole con MPM epiteliomorfo, linfonodi negativi per metastasi e margini di resezione negativi con una sopravvivenza mediana di circa 5 anni dopo EPP [167,168]. Sugarbaker in ripetuti studi ed altri gruppi hanno dimostrato che la EPP seguita da terapia adiuvante sia l'unica tecnica che garantisce un incremento della sopravvivenza ma solo in gruppi selezionati di pazienti [149, 165,169].

Successivamente lo stesso autore ha riportato le diverse sopravvivenze correlate allo stadio di malattia del MPM di 120 pazienti sottoposti a terapia trimodale con una sopravvivenza mediana di 21 mesi. Basandosi sulla stadiazione BWH la sopravvivenza mediana è stata di 22 mesi per lo stadio I, 17 mesi per lo stadio II, ed 11 mesi per lo stadio III [110]. In un ulteriore lavoro pubblicato dal

suo gruppo su 183 pazienti [9] ha dimostrato una sopravvivenza a 2 e 5 anni del 38% e del 15%, rispettivamente.

In alcuni studi, nonostante i limiti delle casistiche spesso non omogenee, sono state confrontate EPP e P/D; Pass e colleghi hanno riportato in uno studio prospettico non randomizzato un vantaggio in termini di sopravvivenza della P/D rispetto alla EPP: 14.5 mesi contro 9.4 mesi rispettivamente [139], questo risultato potrebbe essere stato influenzato dal fatto che i pazienti in stadio precoce vennero sottoposti a P/D e pazienti con tumori avanzati vennero invece sottoposti ad EPP. Nessuno degli studi retrospettivi invece [157,170,171,172,173,174,175, 176,177] ha riportato vantaggi in termini di sopravvivenza confrontando EPP e P/D. Rusch e Venkatraman [134] in una casistica di 174 pazienti trattati con EPP o P/D non hanno trovato differenze in termini di sopravvivenza tra i due gruppi di pazienti. Rusch e colleghi, dopo aver sviluppato un nuovo sistema classificativo per meglio stratificare i pazienti, hanno pubblicato uno studio prospettico [178] su una coorte di pazienti con mesotelioma trattati con EPP o pleurectomia seguita da trattamento adiuvante. Nello stadio I la sopravvivenza fu di 30 mesi, nello stadio II di 19 mesi e nello stadio III di 10 mesi e nello stadio IV di soli 8 mesi. Sebbene non emersero differenze significative in termini di sopravvivenza a seconda del tipo di intervento chirurgico eseguito, bisogna tenere presente che la P/D fu eseguita su pazienti con un minimo interessamento della pleura viscerale, mentre la EPP fu eseguita in pazienti con un coinvolgimento più diffuso. È importante tenere questo fattore a mente come possibile bias nell'interpretazione dei risultati [178].

Un recente articolo pubblicato da Stewart e colleghi ha supportato il beneficio della EPP rispetto alla P/D in quanto determina un allungamento dell'intervallo libero da malattia, ed un più lungo tempo di progressione locale di malattia [148].

Il dibattito sul tipo di approccio chirurgico è ancora tuttora aperto, in quanto mancano studi randomizzati controllati che confrontino i due tipi di approccio chirurgico. Inoltre il cambiamento della stadiazione, dei trattamenti e della classificazione istologica nel corso degli anni ha reso difficile il confronto dei dati nelle serie retrospettive. I due approcci chirurgici in combinazione con trattamenti adiuvanti ottengono più o meno gli stessi risultati in termine di sopravvivenza, con però un minor impatto sulla qualità di vita e un minor rischio di mortalità e complicanze postoperatorie nei pazienti sottoposti a P/D.

Numerosi studi hanno evidenziato come svariati fattori prognostici incidano sulla prognosi e sulla sopravvivenza e quindi come solo in pazienti selezionati si possano ottenere dei vantaggi in termini di sopravvivenza. Antman e colleghi [179] hanno dimostrato come un performance status di 0 o 1, un sottotipo istologico epiteliomorfo, la EPP seguita da terapia adiuvante fossero indici di una sopravvivenza migliore, mentre la presenza di dolore toracico ed un intervallo tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi inferiore a 6 mesi fossero associati con una sopravvivenza limitata. Sugarbaker e colleghi [9] hanno dimostrato come la presenza di margini positivi di resezione, la presenza di metastasi linfonodali e l'associazione con istotipo sarcomatoso o bifasico fossero associati ad una prognosi peggiore.

Il MARS trial [180] è l'unico trial randomizzato che si è posto come obiettivo quello di valutare l'efficacia dell'EPP nel trattamento del MPM, i dati definitivi non sono ancora stati pubblicati, ma quello che è emerso fino ad ora è che la randomizzazione tra terapia chirurgica versus no chirurgia è fattibile. I dati preliminari hanno dimostrato nessun vantaggio in termini di sopravvivenza della EPP associata a radio e chemioterapia rispetto al trattamento palliativo.

NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI

Chemioterapia intracavitaria

La chemioterapia intracavitaria è stata studiata prima nelle neoplasie addominali per ottenere un maggior controllo locale [181], poiché spesso il mesotelioma peritoneale recidivava localmente nella cavità addominale; recentemente è stata introdotta la chemioterapia ipertermica intracavitaria a livello toracico. Con la chemioterapia intracavitaria gli agenti chemioterapici entrano direttamente nelle cellule per diffusione. Questo dovrebbe minimizzare la tossicità dovuta alla somministrazione sistemica dei chemioterapici. Inoltre, l'ipertermia incrementa la permeabilità cellulare, altera il metabolismo cellulare e migliora il trasporto dei farmaci chemioterapici attraverso le membrane.

È importante ottenere una resezione macroscopicamente completa per far sì che l'agente chemioterapico possa entrare in contatto con tutte le superficie con minimi residui microscopici di neoplasia. Il tempo ottimale per la chemioterapia

intracavitaria è intra operativamente al termine della resezione, prima che si possano formare delle aderenze. Questo consente la massima esposizione all'agente chemioterapico prima che le cellule neoplastiche vengano intrappolate in piccole camere pleuriche piene di essudato fibrinoso. Inoltre al termine della resezione il volume residuo di neoplasia è minimo in modo tale da favorire l'azione del chemioterapico.

Rusch [182] ha evidenziato come nello studio sulla chemioterapia intracavitaria con cisplatino dopo pleurectomia la tossicità di questo trattamento fu molto elevata ed il controllo locale rimase il problema principale in circa l'80% dei pazienti.

Terapia antiangiogenetica

L'angiogenesi gioca un ruolo fondamentale nella crescita tumorale e quindi costituisce un obiettivo dei nuovi trattamenti. I pazienti con mesotelioma esprimono il più alto livello di VEGF rispetto ad ogni altro tumore solido. I tre antiangiogenetici attualmente sotto analisi sono il talidomide, il SU5416 e il bevacizumab. Il talidomide è uno dei pochi anti angiogenetici disponibile per via orale. Ha dimostrato di prolungare il controllo della malattia con modesti effetti collaterali [183]. Gli studi sugli altri due agenti coinvolgono il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF); gli obiettivi di questi studi sono valutare il tempo di progressione della malattia e il tasso di risposta. SU5416 è un inibitore del recettore per VEGF-1, mentre il bevacizumab è un anticorpo monoclonale ricombinato anti VEGF che blocca il legame tra VEGF ed i suoi recettori. Il

bevacizumab non sembrerebbe avere un impatto significativo sulla sopravvivenza in associazione con il cisplatino [184.]

Terapia fotodinamica

La terapia fotodinamica prevede la somministrazione di un agente fotosensibilizzante come la fotoforina. Questi agenti vengono captati dalle cellule tumorali. Dopo di che le cellule tumorali vanno esposte ad un tipo particolare di luce con una lunghezza d'onda specifica. Questa luce catalizza una reazione cellulare in cui vengono prodotti radicali liberi e le cellule vanno incontro ad un processo di necrosi ischemica. Questi eventi conducono ad un danno da effetti citotossici diretti sulle membrane cellulari ed ad un danno da occlusione vascolare. Poiché la penetrazione in profondità dei raggi luminosi è limitata, la terapia fotodinamica è considerata un trattamento aggiuntivo al termine dell'intervento chirurgico.

Questo tipo di approccio è stato utilizzato in pochi centri [185,186]. Pazienti sottoposti ad EPP o P/D e successiva terapia fotodinamica con uno spessore del tumore residuo inferiore a 5 mm hanno mostrato una sopravvivenza mediana di 36 mesi nello stadio I e II, e di 10 mesi per i pazienti in stadio III e IV. Un altro studio fu condotto con un altro agente fotosensibilizzante con una maggior produzione di radicali liberi e minor durata della fotosensibilità cutanea in 26 pazienti sottoposti a EPP o P/D tra il 1997 ed il 2001, che dimostrò una sopravvivenza libera da malattia di 12.4 mesi [187].

Immunoterapia

Diversi studi hanno suggerito che le cellule di mesotelioma possano essere danneggiate e distrutte mediante mezzi di tipo immunologico [188]. Boutin e colleghi hanno descritto l'attività intrapleurica dell'interferon gamma ricombinato nel MPM nel 1991 [189]. Il suo gruppo aveva anche utilizzato un sistema impiantabile per il rilascio prolungato dell'interferon gamma nell'emitorece interessato al fine di ridurre la tossicità. Un recente studio prospettico multicentrico su 89 pazienti con mesotelioma in stadio iniziale ha dimostrato un tasso di risposta del 20% circa ed il trattamento è stato ben tollerato [190]. L'esatto meccanismo d'azione non è chiaro. Comunque potrebbe essere correlato all'effetto inibitore sulla produzione di interleuchina 6 (IL-6) mediata dall'interferone gamma.

Altri studi sono stati fatti utilizzando l'interleuchina 2 (IL-2), che è conosciuta per stimolare la proliferazione delle cellule T, delle cellule natural killers e delle cellule killers attivate dalle linfocine. In uno studio di fase II, l'IL-2 fu somministrata ripetutamente a livello intrapleurico 2 volte a settimana per 4 settimane coinvolgendo 31 pazienti, di cui 22 pazienti in stadio I [191]. I versamenti pleurici furono efficacemente trattati nel 90% dei pazienti e la sopravvivenza globale mediana fu di 15 mesi. In un altro studio di fase I il trattamento con IL-2 ha portato ad un tasso di risposta del 47% e ad un tasso di risposta del 55% nello studio di fase II [192]. Monti e colleghi hanno dimostrato l'attivazione locale in situ dei linfociti T CD8+ e dei macrofagi dopo la somministrazione di interferon gamma [193]. Nonostante queste considerazioni teoriche lo studio di fase II con somministrazione di interferon gamma e

macrofagi attivati non ha dimostrato nessun miglioramento dell'attività antitumorale.

La terapia con l'interferon alfa come farmaco sistemico ha dato una risposta del 10-15% con gli effetti collaterali tipici della terapia con interferon (letargia, perdita di peso e febbre) in uno studio del 1991 [194].

Recentemente sono stati pubblicati dati preliminari circa l'impiego di linfociti T modificati diretti specificamente verso antigeni/proteine espressi maggiormente dalle cellule tumorali come, come Erb2 o la mesotelina. I risultati sui modelli animali sono incoraggianti ma non ci sono ancora risultati su studi clinici.

Terapia Genica

La terapia genica può essere utilizzata per alterare le cellule ed incrementare l'immunogenicità. Questo può essere ottenuto determinando l'espressione di geni che codificano citochine e molecole mediante l'innesto di geni nelle cellule dei pazienti con MPM attraverso dei carriers [195]. In un modello murino, per esempio, i tumori sono stati trattati infettando le cellule con adenovirus codificanti interferon beta.

Recentemente, in un piccolo studio su 21 pazienti con mesotelioma è stata utilizzata una terapia genica con un vettore codificante la timidilato sintasi dell'herpes virus [196]. Questo gene di per sé non ha alcun effetto, ma dopo la somministrazione di ganciclovir, il gene è in grado di convertire il farmaco in un metabolita tossico che distrugge le cellule tumorali e le cellule limitrofe. Furono osservate diverse risposte cliniche, tra cui 2 pazienti ancora vivi a distanza di 6

anni. Si è pensato che l'aumento degli effetti immuni dovuto al trasferimento di geni possa aumentare le risposte ai trattamenti.

Un secondo approccio coinvolge la modulazione della risposta immunitaria da parte dei geni. Il principio alla base di questa terapia è di introdurre un vettore, come per esempio l'utilizzo di un virus con un gene per la produzione dell'IL-2 che induca un infiltrato linfocitario nel tumore, per produrre citochine alla base della risposta infiammatoria all'interno del tumore per un periodo di tempo prolungato che mimi il processo che avviene negli organi che vanno incontro alla distruzione autoimmune.

PRESENTAZIONE DELLA CASISTICA

MATERIALI E METODI

Popolazione

Studio retrospettivo multicentrico italiano

Nel periodo compreso tra il Settembre 1982 ed il Settembre 2012 sono stati analizzati retrospettivamente 1365 pazienti consecutivi con diagnosi istologica di mesotelioma pleurico maligno (MPM) che sono stati sottoposti a biopsia pleurica a cielo aperto o toracoscopica presso sei strutture italiane di Chirurgia Toracica (Spedali Civili Brescia, Ospedale Maggiore della Carità Novara, Ospedale San Luigi Orbassano (Torino), Ospedale Policlinico Milano, IRCCS San Martino Genova, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano).

La tabella seguente mostra la distribuzione dei casi tra i vari centri.

Tabella 2. Centri partecipanti e pazienti trattati con le diverse modalità sotto analisi

Centro	Gruppo chirurgico n	non Gruppo chirurgico n	P/D n	EPP n	Totale n
Spedali Civili of Brescia	260	130	39	91	390
Ospedale Maggiore della Carità, Novara	-	132	52	80	132
San Luigi Hospital, Turin	527	39	15	24	566
Policlinico Hospital, Milan	-	70	66	4	70
IRCCS S Martino, Genoa	-	66	22	44	66
Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	75	66	8	58	141
Total	862	503	202	301	1365

Dopo aver ottenuto i dati da i diversi registri istituzionali, è stato creato un registro comune compilato in maniera prospettica includendo le seguenti variabili: sesso, età, esposizione all'asbesto, abitudine al fumo, sottotipo istologico di MPM, stadiazione clinica e /o patologica, trattamento chirurgico eeguito e regime chemioterapico quando disponibile.

Nella popolazione in studio la biopsia pleurica è stata ottenuta mediante toracosopia (n=1282) o con biopsia pleurica a cielo aperto (n=83) sotto anestesia generale totale. In assenza di versamento pleurico, i pazienti sono stati sottoposti a biopsia pleurica a cielo aperto attraverso una mini-toracotomia laterale. Tre diversi tipi cellulari di mesotelioma sono stati identificati: epitelioide, bifasico e sarcomatoide.

Ottocento sessantadue pazienti sono stati trattati con trattamento medico, che ha compreso la chemioterapia (n=172) o il trattamento palliativo sintomatico (n=690) car; 503 pazienti hanno ricevuto un trattamento chirurgico con o senza chemioterapia: 202 pazienti sono stati sottoposti a Pleurectomia/Decorticazione (sei pazienti sono stati sottoposti a sola pleurectomia) o extrapleuropneumonectomia (n=301) in base alle loro condizioni generali (Performance status), alla variante istologica di mesotelioma a e alla stadiazione clinica del mesotelioma pleurico.

Prima del 2004 il regime chemioterapico utilizzato si basava sul cisplatino da solo o in combinazione con la gemcitabina, dopo il 2004 il trattamento di scelta è stato la combinazione di cisplatino e pemetrexed.

I pazienti con una diagnosi istologica di mesotelioma pleurico non sarcomatoso, di età inferiore a 75 anni, con un performance status secondo la definizione ECOG

di 0 o 1 (vedi tabella 3), con funzionalità epatica e renale nella norma furono invece valutati per chirurgia. Tali pazienti vennero sottoposti a prove di funzionalità respiratoria, alla scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusoria, all'ecocardiogramma, alla tomografia assiale computerizzata (TAC) del torace e dell'addome. Ulteriori test radiologici, come la risonanza magnetica nucleare (RMN) o la PET vennero utilizzati dove ritenuti clinicamente appropriati.

Tabella3. Karnofsky performance status e comparazione con l'ECOG performance status.

Karnofsky (%)	ECOG	Descrizione
100 %	ECOG = 0	Nessun disturbo, nessun segno di malattia.
90 %	ECOG = 0	Possibili le normali attività, Sintomatologia molto sfumata.
80 %	ECOG = 1	Normali attività possibili con difficoltà. Sintomi evidenti.
70 %	ECOG = 1	Cura di se stessi. Normali

		attività e lavoro non possibili.
60 %	ECOG = 2	Necessario qualche aiuto, indipendente nei bisogni personali.
50 %	ECOG = 2	Aiuto spesso necessario, richiede frequenti cure mediche.
40 %	ECOG = 3	Disabile. Necessario un aiuto qualificato.
30 %	ECOG = 3	Severamente disabile. Ospedalizzazione necessaria ma senza rischio di morte.
20 %	ECOG = 4	Estremamente malato. Richieste misure intesive di supporto alla vita.
10 %	ECOG = 4	Moribondo. Processi di

		malattia fatali rapidamente progressivi.
0 %	ECOG = 5	Morte.

I pazienti vennero considerati potenziali candidati per un trattamento chirurgico con EPP nell'ambito della terapia trimodale, se il Volume Espiratorio Forzato in 1 secondo (FEV-1) era almeno un litro, e l'ecocardiogramma mostrava una funzione cardiaca globale nei limiti di norma con un frazione di eiezione maggiore del 45%, con una pressione stimata dell'arteria polmonare nei limiti di norma. La reseccabilità chirurgica fu definita come tumore limitato ad un solo emitorace senza evidenza di metastasi a distanza o di infiltrazione della parete toracica, o di estensione transdiaframmatica o di invasione degli organi mediastinici alla TAC e all'esame clinico obiettivo. La decisione di sottoporre il paziente a P/D o EPP fu basata sull'estensione della malattia: pazienti con MPM localmente avanzato vennero soprattutto sottoposti a EPP. Nello studio, come precedentemente riportato, l'EPP fu definita come resezione in blocco della pleura, del polmone, del diaframma e del pericardio. LA P/D fu definita come la dissezione per via extrapleurica dall'apice polmonare fino al diaframma e la rimozione della pleura parietale e viscerale fino a livello delle scissure. Lo scopo di entrambe le chirurgie fu quello di ottenere una resezione macroscopicamente radicale. Nel periodo postoperatorio i pazienti trattati con P/D ricevettero chemioterapia e/o radioterapia. I pazienti sottoposti ad EPP, dopo il 1999 ricevettero lo schema di

terapia adiuvante con chemioterapia e radioterapia secondo lo schema descritto da Sugarbaker [9].

Sessantotto pazienti furono persi durante il follow up (n=19 nel gruppo non chirurgico, n=46 nel gruppo P/D, n=3 nel gruppo EPP). I restanti 1297 patients furono seguiti fino alla data del decesso o per un periodo minimo di un anno. La sopravvivenza fu misurata dalla data della diagnosi chirurgica. Nel gruppo di pazienti chirurgici, sottoposti a P/D o a EPP, la sopravvivenza fu anche misurata dalla data della chirurgia. Nel gruppo chirurgico l'intervallo tra la diagnosi e l'intervento chirurgico fu di 2.8 mesi (range 0.5 – 4 mesi).

Le seguenti caratteristiche furono analizzate: età, sesso, esposizione all'asbesto, fumo di sigaretta, performance status, variante istologica e trattamento (trattamento palliativo, chemioterapia o chirurgia, dividendo i pazienti in base alla procedura chirurgica a cui furono sottoposti: P/D o EPP, ed in base al regime chemioterapico con o senza pemetrexed)

Studio retrospettivo sui pazienti trattati con pemetrexed al MSKCC

E' stata condotta un'analisi retrospettiva dei dati clinici di pazienti con diagnosi istologica di mesotelioma pleurico maligno che furono esaminati e trattati tra il Gennaio 2000 ed il Dicembre 2013 al Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). I pazienti con mesotelioma peritoneale, pazienti trattati presso altri centri, e pazienti persi la follow up furono esclusi dall'analisi.

I pazienti sottoposti a pleurectomia decorticazione o a extra pleuropneumonectomia furono anch'essi esclusi, invece furono inclusi i pazienti

sottoposti a intervento chirurgico diagnostico o palliativo in base alla sintomatologia (*Figura 6*).

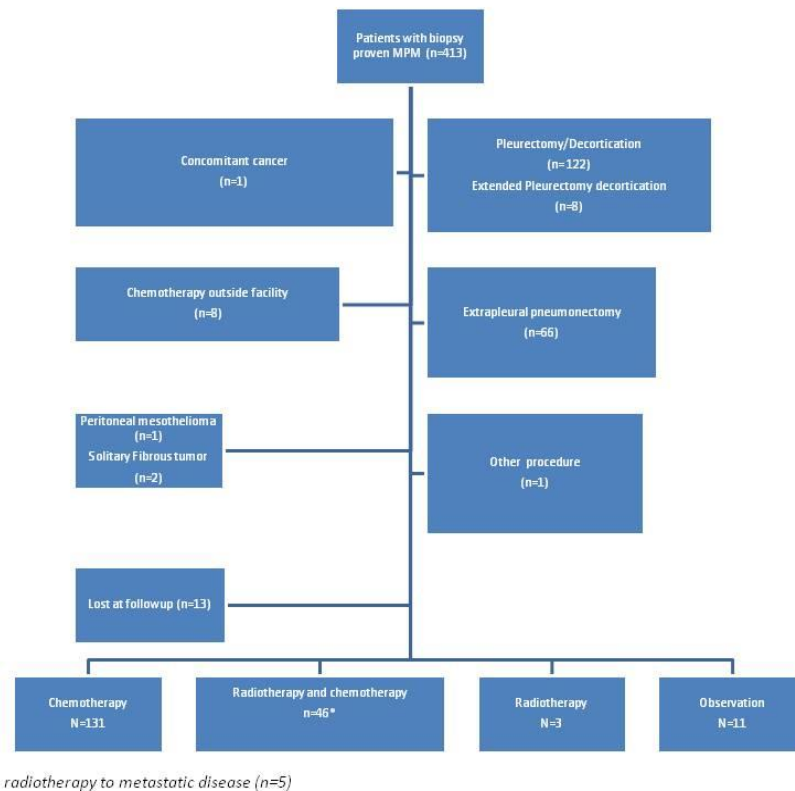


Figura 6. Criteri di inclusione ed esclusione della popolazione in studio.

I seguenti dati clinici furono presi in considerazione: età anagrafica, esposizione all'asbesto, consumo di tabacco, metodo diagnostico (biopsia TAC guidata, biopsia pleurica a cielo aperto o esame citologico su liquido pleurico), lateralità del tumore, performance status (scala ECOG), valori ematici al momento della prima visita ambulatoriale, stadiazione clinica, valore massimo del SUV (maximum standardized uptake value (SUVmax)) alla tomografia ad emissione di positroni (PET) prima dell'inizio del trattamento, variante istologica (epitoliomorfa, bifasica, sarcomatoide), tipo di trattamento (palliativo,

chemioterapia e/o radioterapia), agenti chemioterapici utilizzati, ed il numero di linee di chemioterapia e di cicli, e inoltre le toracotomie esplorative eseguite. Tutte le biopsie furono analizzate e riviste da un patologo del MSKCC per confermare la diagnosi e la variante istologica. Tutte le PET vennero eseguite prima dell'inizio del trattamento, ma ad un tempo variabile dalla diagnosi, alcuni esami vennero eseguiti prima ed altri dopo il talcaggio.

Gli esami di laboratorio inclusi in questa analisi furono eseguiti durante la prima visita ambulatoriale al MSKCC. I valori compresi nell'intervallo di normalità per l'emoglobina, il numero di piastrine, la conta dei globuli bianchi, la conta linfocitaria e neutrofilica furono 13 to 17 g/dL, 160 to 400 K/mcL, 4 to 11 K/mcL, 1.5 to 8.8 K/mcL and 0.5 to 5.3 K/mcL rispettivamente. Per i linfociti fu utilizzata la mediana come valore per dicotomizzare la popolazione in studio. Per la conta leucocitaria e neutrofilica il limite superiore di normalità è stato utilizzato come valore per dividere la popolazione in studio in due gruppi.

Alcuni pazienti in questa analisi risposero all'chemioterapia di induzione o furono considerati in stadio iniziale e furono sottoposti ad esplorazione chirurgica. Questi pazienti mostrarono al momento dell'intervento una malattia non resecabile per il coinvolgimento della parete toracica o degli organi mediastinici.

I pazienti considerati clinicamente stabili o che mostrarono una malattia stabile o in riduzione ai controlli radiologici con TAC e/o PET dopo due cicli di chemioterapia vennero considerati come pazienti che avevano avuto un beneficio clinico dalla chemioterapia.

Studio Pilota sulla sicurezza della Pleurectomia Decorticazione in una coorte di pazienti sottoposti a chemioterapia di induzione

In quanto mancano dati riguardo la fattibilità e la tollerabilità del trattamento chemioterapico neoadiuvante, dal Settembre 2012 ad Agosto 2014 i pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante secondo lo schema cisplatino e pemetrexed e successivamente a pleurectomia decorticazione presso la Struttura Complessa di Chirurgia Toracica dell'istituto Nazionale dei Tumori sono stati valutati prospetticamente. Lo studio osservazionale prospettico ha valutato la morbilità postoperatoria, la mortalità perioperatoria e a 30 giorni, analizzando la sicurezza di tale combinazione nei pazienti portatori di mesotelioma pleurico maligno. I dati riguardanti tempo chirurgico, perdita di sangue intraoperatoria, numero di trasfusioni, complicanze postoperatorie, durata del ricovero, e mortalità perioperatoria sono stati raccolti e analizzati.

Studio Prospettico randomizzato di fase III sul trattamento chirurgico del mesotelioma: PASS trial

Si tratta di uno studio prospettico randomizzato multicentrico di fase III.

Saranno inclusi nello studio 120 pazienti con mesotelioma pleurico maligno T1-3 N0-1 che al termine del trattamento chemioterapico standard con 4 cicli di cisplatino e pemetrexed presenteranno una malattia in regressione e/o stabile o localmente avanzata ma ancora resecabile (*Tabella 4*). Previo consenso informato per la partecipazione allo studio, questi pazienti verranno randomizzati in due gruppi (*Figura 7*):

- *braccio chirurgico*: 60 pazienti che verranno sottoposti ad intervento di pleurectomia/decorticazione al termine della chemioterapia standard

- *braccio di controllo*: 60 pazienti che dopo aver ricevuto chemioterapia standard esclusiva verranno seguiti con semplice follow-up. In caso di recidiva, dopo discussione multidisciplinare, questi pazienti verranno sottoposti a chemioterapia di seconda linea e/o a radioterapia.

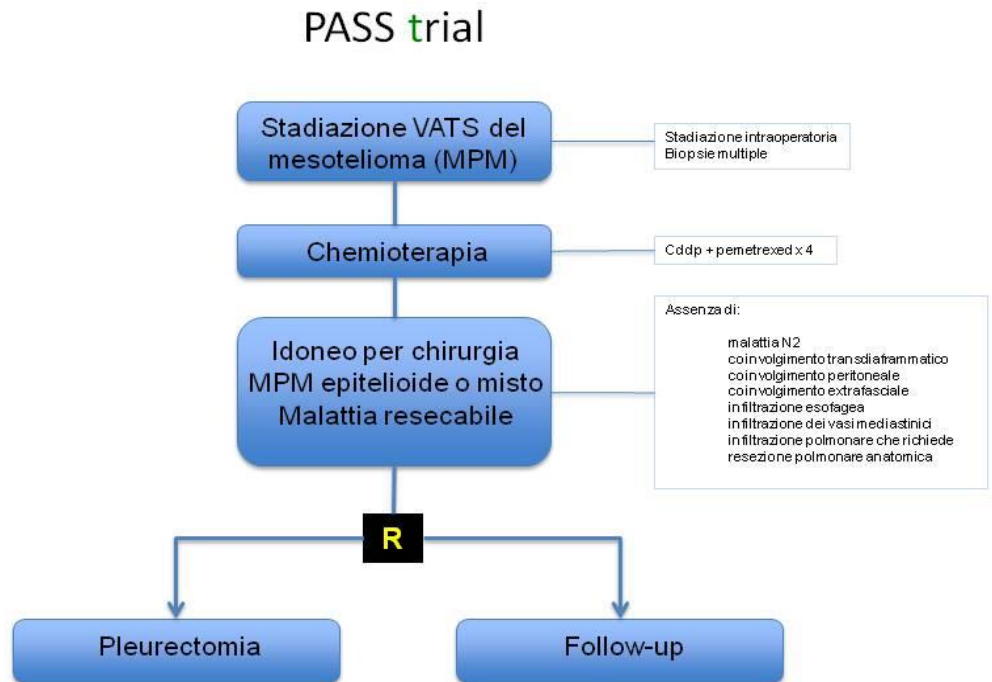


Figura 7. Disegno dello studio randomizzato prospettico PASS trial

Criteria di inclusione (Tabella 4)

I soggetti che rispondono ai criteri seguenti sono idonei alla partecipazione allo

Studio:

- Et  > 18 anni e \leq 75 anni
- Diagnosi istologica di mesotelioma pleurico maligno epitelioide o misto ottenuta mediante VATS (almeno 10 biopsie del diametro minimo di 5 mm, adeguatezza del prelievo stabilita mediante esame estemporaneo al congelatore intraoperatorio)
- Stadiazione macroscopica pre chemioterapia mediante VATS
- Stadio clinico TNM T1-3N01
- ECOG-PS 0-1
- Rischio anestesiológico ASA 1-3
- Funzione respiratoria: FEV1 e Dlco preoperatoria \geq 40% del valore predetto
- Assenza di precedenti procedure chirurgiche (by-pass, resezioni polmonari) sul lato coinvolto dalla malattia
- Consenso informato al trattamento (randomizzazione)
- Resecabilit  chirurgica della neoplasia
- Criteri chirurgici di estensione della malattia per l'operabilit :
 - Conservazione del piano extra fasciale
 - Assenza di infiltrazione dell'esofago o delle strutture vascolari toraciche
 - Estensione trans-diaframmatica della malattia

Tabella 4. CHECK-LIST dei criteri necessari per l'arruolamento

Requisito	Richiesto	Opzionale
Stadiazione in VATS	X	
Biopsie pleuriche	n>10, diam > 5 mm	
Pleurodesi	Talco e/o TIPC	Nessuna procedura in assenza di versamento
Istologia	Epitelioido o Bifasico	
Revisione diagnostica	X	
Banca del tessuto		X
TC torace e addome	Pre e post chemio	Dopo 2 cicli di chemioterapia
PET/TC	X	Pre e post chemioterapia
Istologia confermata M0	X	
N<2		
Funzione respiratoria (FEV1>50%)	Spirometria	Dlco pre e post chemioterapia

Funzione respiratoria	Perfusione	Test del cammino
(FEV1<50%)	polmonare e/o VO2 max	
Chemioterapia (Cddp+pem x 4)	X	
Ristadiazione post CT	Malattia resecabile	
Valutazione all'arruolamento	QoL X	
Chirurgia entro 8 settimane dalla chemioterapia	X	

Criteri di esclusione

I soggetti che rispondono ai criteri seguenti non sono idonei alla partecipazione allo Studio:

- Diagnosi istologica o citologica di mesotelioma pleurico maligno sarcomatoide
- Altre neoplasie maligne concomitanti o diagnosticate negli ultimi 5 anni con eccezione del basalioma e del tumore della cervice in situ o di qualsiasi pregressa neoplasia ritenuta potenzialmente guarita dallo sperimentatore
- Qualsiasi evidenza di malattia polmonare interstiziale clinicamente attiva

- Ogni evidenza di malattia sistemica severa o non controllata (ad esempio malattia respiratoria instabile o scompensata, malattia cardiaca, epatica o renale) che controindichi l'esecuzione della chirurgia
- Gravidanza
- Allattamento

Criteria di esclusione chirurgica

I soggetti che rispondono ai criteri seguenti non sono idonei alla partecipazione allo Studio:

- Estensione trans-diaframmatica
- Infiltrazione della fascia endotoracica
- Infiltrazione di esofago e grossi vasi mediastinici
- Necessità di effettuare resezione polmonare anatomica quali lobectomia e/o pneumonectomia
- Metastasi linfonodali mediastiniche N2
- Coinvolgimento della pleura controlaterale o del peritoneo confermato istologicamente

PROCEDURA PRERANDOMIZZAZIONE

Videotoroscopia diagnostica (VATS)

Una volta accertata la presenza di versamento pleurico e/o di ispessimenti/nodulazioni pleuriche il paziente verrà sottoposto a toroscopia diagnostica e stadiativa. Le biopsie pleuriche saranno costituite da almeno 10 campione di diametro max non inferiore ai 5 mm e l'adeguatezza diagnostica verrà valutata mediante esame istologico estemporaneo al congelatore. I pazienti con versamento pleurico verranno anche sottoposti a procedura di pleurodesi (talcaggio) o a inserzione di catetere pleurico a permanenza se il polmone si presentasse incarcerato e non espansibile.

Stadiazione macroscopica in corso di VATS

Al fine di ottenere una stadiazione della malattia a livello locale ed uniforme l'interessamento delle strutture intratoraciche dovrà essere descritto in maniera standardizzata secondo il seguente schema:

Interessamento pleura parietale e viscerale:

- ✓ Limitato: coinvolgimento < 50% della superficie pleurica
- ✓ Intermedio: coinvolgimento > 50% della superficie pleurica
- ✓ Esteso: infiltrazione dei piani extrafasciali

Interessamento della pleura mediastinica:

- ✓ Assente
- ✓ Disomogeneo
- ✓ Infiltrazione dell'esofago e/o dei grossi vasi intratoracici

Interessamento polmonare:

- ✓ Assente: nella malattia limitata
- ✓ Tangenziale: resecabile con resezione tangenziale
- ✓ Anatomico: resecabile con resezione anatomica

Interessamento del diaframma e del pericardio e verrà così

descritto:

- ✓ Assente
- ✓ < 30%
- ✓ > 30%

Stadiazione

I requisiti minimi per l'inclusione nello studio sono l'esecuzione di una TAC total body prima e dopo la chemioterapia e l'esecuzione di una tomografia ed emissione di positroni (PET). Ove possibile, la PET andrebbe eseguita prima e dopo la chemioterapia per stabilire la risposta metabolica al trattamento.

Chemioterapia

Il trattamento chemioterapico previsto è rappresentato da 4 cicli di chemioterapia secondo schema:

- Cisplatino 75 mg/mq e pemetrexed 500 mg/mq giorni 1,21

La presenza di risposta della malattia al trattamento chemioterapico potrà inoltre essere valutata facoltativamente dopo il secondo ciclo di chemioterapia mediante TAC torace.

Valutazione della malattia mediastinica e peritoneale

In caso di linfadenopatie mediastiniche > 1.5 cm e/o adenopatie positive alla PET/TC sospette per localizzazioni di malattia, i malati verranno sottoposti ad accertamento diagnostico linfonodale mediante mediastinoscopia, mediastinotomia, EBUS, al fine di escludere una malattia linfonodale N2.

L'eventuale sospetto di coinvolgimento peritoneale metastatico dovrà essere accertato anch'esso prima della randomizzazione con laparoscopia diagnostica.

Intervento chirurgico

Obiettivo della procedura è quello della rimozione completa macroscopica della malattia (resezione R0).

I pazienti nel gruppo di studio verranno sottoposti entro otto settimane dal termine del trattamento chemioterapico e terminata la radioterapia, in base all'estensione della malattia, ad intervento di:

1. Pleurectomia: se la malattia interessa solo la pleura parietale senza evidenza macroscopica di interessamento della pleura viscerale.
2. Pleurectomia/Decorticazione: se la malattia interessa la pleura parietale e viscerale.
3. Pleurectomia/Decorticazione estesa: se la malattia interessa il diaframma o il pericardio e la procedura richiede la resezione di tali strutture

TECNICA CHIRURGICA

Via d'accesso

La via d'accesso verrà decisa dal chirurgo operatore (toracotomia laterale con risparmio muscolare, toracotomia posterolaterale, o accesso mini-invasivo toracoscopico) rispettando l'obiettivo primario della procedura: la radicalità macroscopica

Procedura

La scelta della procedura dipende dall'estensione della malattia.

- Pleurectomia parietale: la procedura chirurgica prevede la rimozione della sola pleura parietale con scollamento extra fasciale dall'apice del cavo pleurico fino al diaframma e risparmio della pleura viscerale non coinvolta da malattia, del diaframma e del pericardio.
- Pleurectomia/decorticazione: la procedura chirurgica prevede lo scollamento per via smussa della pleura parietale secondo un piano extra fasciale dall'apice del cavo pleurico fino al diaframma, comprendendo la riflessione pleurica tra pleura viscerale e parietale. Le pleure parietale e viscerale vengono quindi rimosse en-bloc per via smussa, prestando attenzione a rimuovere eventuali depositi di malattia a livello delle scissure. In caso di infiltrazione del parenchima polmonare, il parenchima polmonare coinvolto dalla lesione viene resecato mediante resezione trans-segmentaria. Viene inoltre asportata la pleura mediastinica in blocco con il

tessuto adiposo mediastinico, previo isolamento e preservazione del nervo frenico laddove possibile.

- Pleurectomia estesa: la tecnica chirurgica prevede la rimozione del pericardio e/o del diaframma. In caso di marcata infiltrazione muscolare del diaframma da parte del processo tumorale, il diaframma viene resecato e sostituito con una protesi non riassorbibile (Goretex o Surgimesh) o ricostruzione con il muscolo grande dorsale.

A scelta del chirurgo, potrà essere eseguito un sampling linfonodale delle stazioni mediastiniche e della catena mammaria interna a scopo stadiativo.

Radicalità

La resezione al termine dell'intervento verrà classificata come:

- Resezione R0: malattia macroscopicamente completamente resecata.
- Resezione R1: residui microscopici di malattia sui margini chirurgici all'esame istopatologico definitivo.
- Resezione R2: residui macroscopici in sede di margini chirurgici al momento dell'intervento chirurgico.
- Intervento esplorativo: neoplasia estesa non resecabile al momento dell'esplorazione chirurgica

Parallamente allo studio PASS è stato costituito un registro europeo per la raccolta dei casi di mesotelioma trattati chirurgicamente, che è stato inserito nel registro della Società Europea di Chirurgia Toracica (ESTS). Questo registro

prevede la raccolta di dati retrospettivi e prospettici al fine di analizzare eventuali fattori prognostici e comparare i risultati dei diversi trattamenti. In questo database verranno raccolte le informazioni riguardanti i pazienti: dati demografici, comorbidità, fumo di sigaretta, ed esposizione all'asbesto. Inoltre verranno analizzate le informazioni riguardanti la stadiazione pre operatoria (TAC, PET), i sintomi, le informazioni riguardanti l'intervento chirurgico, la stadiazione clinica e patologica, le complicanze postoperatorie e la mortalità postoperatoria.

FOLLOW UP

Nello studio multicentrico Italiano e nella casistica americana, i pazienti furono seguiti con una TAC torace ogni 6 mesi per monitorare la risposta al trattamento e la progressione di malattia. I pazienti che recidivarono dopo trattamento multimodale vennero valutati e trattati ove possibile con chemioterapia di seconda linea con pemetrexed in associazione con il cisplatino o vinorelbina. La radioterapia venne offerta solo a scopo palliativo nei pazienti con recidiva locale.

Nello studio pilota svoltosi all'Istituto Nazionale dei Tumori i pazienti sono stati seguiti con TAC del torace e dell'addome ogni 4 mesi.

Nello studio PASS i pazienti verranno valutati la prima volta dopo 4 mesi dalla randomizzazione con TAC torace ed addome. Le successive valutazioni verranno effettuate a 8 e 12 mesi (sempre con TAC torace ed addome), per poi essere effettuate ogni 6 mesi a partire dal secondo anno. In caso di sospetta recidiva o progressione di malattia il paziente verrà sottoposto ad ulteriori accertamenti

definiti in sede di discussione multidisciplinare ed eventuale trattamento radioterapico o chemioterapico di seconda linea.

ANALISI STATISTICA

Tutti i fattori prognostici furono valutati al momento della diagnosi. Le analisi univariata e multivariata sono state eseguite, usando il modello di regressione di Cox ed il test log-rank. L'analisi uni e multivariata fu limitata ai pazienti con i dati sulla sopravvivenza disponibili. I fattori associati alla sopravvivenza con una *p* inferiore a 0.1 furono poi valutati all'analisi multivariata. L'analisi della sopravvivenza fu eseguita secondo il metodo Kaplan-Meier e calcolata dal momento della diagnosi, per i fattori correlati al tipo di trattamento la sopravvivenza fu calcolata dalla data di inizio del trattamento. Il rischio relativo e i relativi intervalli di confidenza del 95% sono stati calcolati. Il valore di *p* inferiore a 0.05 fu considerato statisticamente significativo.

L'associazione tra le variabili in studio ed il beneficio clinico dopo chemioterapia furono testati con il test Chi Quadro per le variabili categoriche.

Nello studio PASS, lo studio prevede di confrontare la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia dopo pleurectomia decorticazione utilizzando il metodo Kaplan-Meier tra il gruppo di studio ed il gruppo di controllo. L'andamento della sopravvivenza e del PFS per tipo di trattamento verranno infine descritte dal confronto delle curve di Kaplan e Meier.

La tossicità del trattamento chirurgico verrà riportata in termini di massimo grado osservato codificato coi i criteri NCI-CTAE versione 4.0, e descritta tramite frequenze assolute e proporzioni.

Infine il confronto tra i due gruppi delle misure di Quality of Life (QoL) e il loro andamento temporale verrà descritto e analizzato tramite i criteri citati sul sito dell'EORTC score [197,198]. Le misure de QoL verranno valutate con misure riassuntive a analizzate con tecniche statistiche standard tra i due gruppi agli intervalli di tempo prestabiliti prima e dopo il termine del trattamento previsto dal gruppo di assegnazione. All'interno del gruppo la variazione delle misure di QoL verrà analizzata mediante modello longitudinale.

Tutte le analisi sono state svolte con SPSS versione 18 e con packager version

3.1.1 (R Development Core Team)

RISULTATI

Studio retrospettivo multicentrico italiano

Un totale di 1365 pazienti consecutivi sono stati inclusi nello studio. La maggior parte dei pazienti erano di sesso maschile (68.1%) e la variante istologica più frequente fu il sottotipo epiteliomorfo (57.9%); Le caratteristiche del paziente sono state riassunte nella *Tabella 5*. La stadiazione clinica e patologica sono riportate anch'esse nella *Tabella 5*; i dati dimostrano che in entrambi i gruppi chirurgici di pazienti sottoposti a EPP o P/D, c'è stato un incremento di pazienti in stadio avanzato, stadio III e IV, alla stadiazione patologica rispetto alla stadiazione clinica: nel gruppo P/D la stadiazione patologica ha dimostrato un incremento del 15% degli stadi III e IV e nel gruppo EPP un aumento del 42% degli stadi III e IV.

Tabella 5. Variabili della popolazione in studio (n=1365, n=862 non chirurgici e n=503 chirurgici)

Variabile	Gruppo chirurgico	non P/D	EPP
	N=862 (%)	N=202 (%)	N=301 (%)
Età, anni mediana	67.0 (25-95)	62.5 (30-87)	58.7 (33-78)
(range)			
< 70	509 (59.0)	162 (80.2)	287 (95.3)
≥ 70	353 (41.0)	40(19.8)	14 (4.7)

Sesso

Maschile	570 (66.1)	149 (73.8)	225 (74.7)
Femminile	292 (33.9)	53 (26.2)	76 (25.3)

Tabagismo

Fumatore	237 (48.0)	97 (49.0)	147 (51.4)
Non fumatore	257 (52.0)	101 (51.0)	139 (48.6)
<i>Indeterminato</i>	<i>368 (42.7)</i>	<i>4 (2.0)</i>	<i>15 (5.0)</i>

Esposizione

all'amianto

No	207 (46.8)	107 (69.5)	96 (49.7)
Si	235 (53.2)	47 (30.5)	97 (50.3)
<i>Indeterminato</i>	<i>420 (48.7)</i>	<i>48 (23.8)</i>	<i>108 (35.9)</i>

BPCO

No	51 (92.7)	116 (94.3)	166 (97.6)
Si	4 (7.3)	7 (5.7)	4 (2.4)
<i>Indeterminato</i>	<i>807 (93.6)</i>	<i>79 (39.1)</i>	<i>131 (43.5)</i>

CAD

No	53 (96.4)	165 (94.3)	236 (94.4)
Si	2 (3.6)	10 (5.7)	14 (5.6)
<i>Indeterminato</i>	<i>807 (93.6)</i>	<i>27 (13.4)</i>	<i>51 (16.9)</i>

FEV1 L mediana

(range)

< 60%	11 (27.5)	27 (28.7)	20 (18.5)
≥ 60%	29 (72.5)	67 (71.3)	88 (81.5)
<i>Indeterminato</i>	822 (95.4)	108 (53.5)	193 (64.1)

Chemioterapia

No	658 (79.3)	43 (21.3)	35 (14.5)
Si	172 (20.7)	159 (78.7)	206 (85.5)
<i>Indeterminato</i>	32 (3.7)	0 (0)	60 (19.9)

Stadio clinico

I	34 (14.9)	25 (25.3)	23 (12.5)
II	80 (35.1)	39 (39.4)	100 (54.3)
III	68 (29.8)	34 (34.3)	61 (33.2)
IV	46 (20.2)	1 (1.0)	0 (0)
<i>Indeterminato</i>	634 (73.5)	103 (51.0)	117 (38.9)

Variante istologica

Epiteliomorfa	385 (44.7)	147 (77.0)	258 (86.6)
Bifasica	105 (12.2)	40 (20.9)	40 (13.4)
Sarcomatoide	60 (7)	4 (2.1)	0 (0)
<i>Indeterminato</i>	312 (36.2)	11 (5.4)	3 (1.0)

pT				
T1	-	19 (14.4)	13 (4.4)	
T2	-	50 (37.9)	84 (28.4)	
T3	-	43 (32.6)	181 (61.1)	
T4	-	20 (15.2)	18 (6.1)	
<i>Indeterminato</i>		70 (34.7)	5 (1.7)	
pN				
N0	-	89 (81.7)	169 (57.1)	
N1	-	9 (8.3)	38 (12.8)	
N2	-	11 (10.1)	89 (30.1)	
<i>Indeterminato</i>		93 (46.0)	5 (1.7)	
Stadio patologico	-			
I	-	19 (14.4)	11 (3.7)	
II	-	47 (35.6)	62 (20.9)	
III	-	46 (34.8)	206 (69.4)	
IV	-	20 (15.2)	18 (6.1)	
<i>Indeterminato</i>	-	70 (34.7)	4 (1.3)	

503 pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico resettivo di P/D (n=202) o EPP (n=301). La mortalità a 30 e 90 giorni è stata del 2.6% e 6% dopo P/D, e del 4.1% e 6.9% dopo EPP, rispettivamente (χ^2_{1df} test per testare la differenza della mortalità a 30 giorni = 0.707, p=0.401; χ^2_{1df} test per testare la differenza della mortalità a 90 giorni = 0.136, p=0.713). Nel gruppo P/D 21 (10.4%) pazienti

hanno presentato complicanze postoperatorie: fibrillazione atriale (n=9), perdita aerea prolungata superiore ai 7 giorni (n=5), sanguinamento (n=3; un paziente ha richiesto il reintervento), infarto miocardico (n=2), versamento pleurico controlaterale (n=1), e paraplegia (n=1).

Nel gruppo EPP, 65 (21.6%) pazienti hanno sviluppato complicanze postoperatorie: fibrillazione atriale (n=32), sanguinamento (n=13; 4 pazienti hanno richiesto un reintervento), infezione polmonare (n=4), fistola bronco pleurica (n=3), embolia polmonare (n=3; in due casi causò il decesso postoperatorio), migrazione della protesi diaframmatica con erniazione degli organi addominali (n=3; un paziente ha richiesto il reintervento), insufficienza respiratoria (n=2), trombosi venosa profonda (n=2), sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS) (n=1), ischemia cerebrale (n=1) e infezione di ferita (n=1). La morbilità perioperatoria fu del 7.6%. Fu osservata una differenza statisticamente significativa nel tasso di complicanze postoperatorie tra P/D and EPP ($\chi^2_{1df} = 10.695$; $p < 0.001$).

Nel gruppo P/D, 159 (78.7%) pazienti furono sottoposti a chemioterapia, ma solo 13 (6.4%) furono sottoposti a radioterapia postoperatoria adiuvante. Nel gruppo EPP, 206 (68.4%) pazienti furono sottoposti a chemioterapia e 149 (49.5%) ricevettero anche la radioterapia. Ci fu una differenza statisticamente significativa a favore della P/D tra il numero di pazienti che furono in grado di tollerare e completare la chemioterapia tra i due gruppi chirurgici ($\chi^2_{1df} = 6.409$; $p = 0.014$).

Al momento dell'analisi, la durata del follow up fu di 6.7 anni (intervallo: 0.1-14.8). Duecento trenta (17.7%) pazienti erano vivi al momento dell'analisi. Cinquecento ventidue (40.3%) pazienti morirono entro il primo anno dalla

diagnosi. La durata del follow up per i pazienti che ebbero una sopravvivenza maggiore di un anno fu di 6.7 anni (range 1.1-14.8). Venti sei (3.1%) pazienti nel gruppo non chirurgico erano ancora vivi, rispetto ai 23 (14.8%) pazienti nel gruppo P/D e ai 43 (14.4%) nel gruppo EPP. La sopravvivenza mediana dell'intera popolazione in studio fu 14.5 mesi (95%IC 13.5-15.2). I pazienti sottoposti a trattamento palliativo o chemioterapico dimostrarono una sopravvivenza mediana di 11.7 mesi (range 10.5-12.5 mesi), a 2 e 5 anni il tasso di sopravvivenza fu del 19% (95%CI 0.16-0.22) e del 4% (95%CI 0.03-0.05).

I pazienti sottoposti a P/D mostrarono una sopravvivenza mediana di 20.5 mesi (95%CI 18.2-23.1) ed una sopravvivenza a 2 e 5 anni del 40% (95%CI 0.32-0.48) e del 10% (95%CI 0.06-0.16). I pazienti sottoposti ad EPP ebbero una sopravvivenza mediana di 18.8 mesi (95%CI 17.2-20.9), e un tasso di sopravvivenza a 2 e 5 anni del 37% (95%CI 0.31-0.42) e del 12% (95%CI 0.07-0.17). La sopravvivenza mediana dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico e terapia adiuvante fu significativamente più lunga rispetto ai pazienti sottoposti a sola chemioterapia (19.8 mesi vs. 11.7 mesi; $\chi^2_{1df}=74.541$, $p<0.0001$; *Figura 8*).

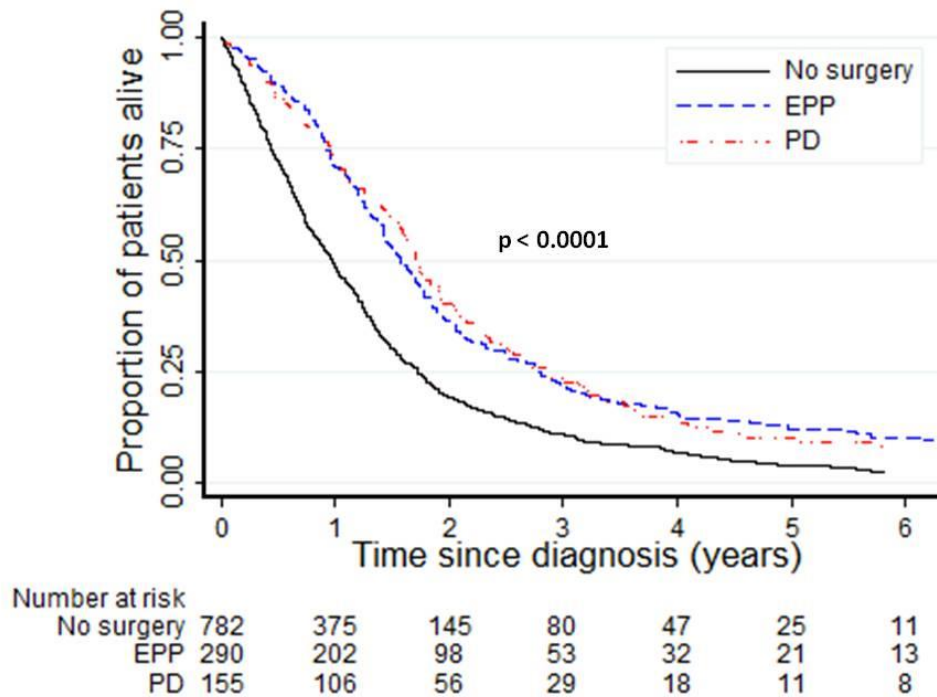


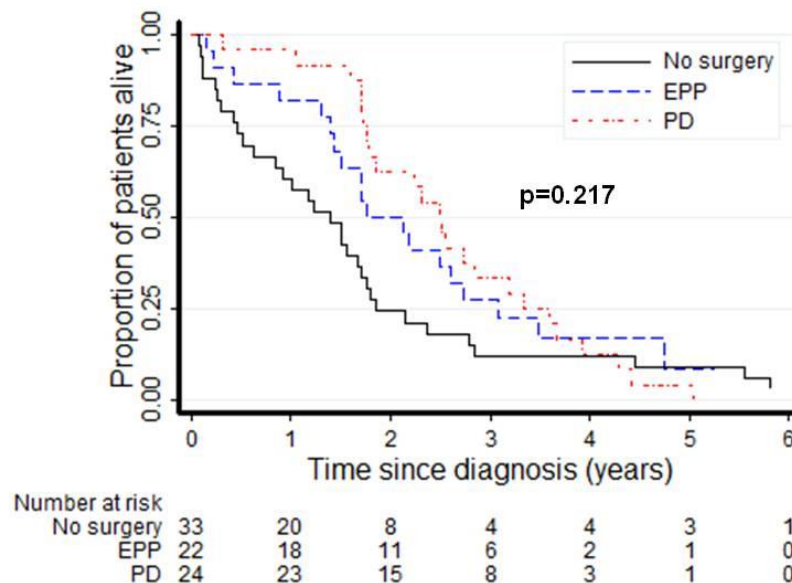
Figura 8. Curva Kaplan Meier di sopravvivenza dei pazienti trattati con terapia medica o con terapia chirurgica, P/D o EPP

Analizzando i 3 gruppi di pazienti prima e dopo l'introduzione del pemetrexed come agente chemioterapico standard di prima linea per il trattamento del mesotelioma, ci fu un miglioramento della sopravvivenza in tutti e tre i gruppi: nel gruppo non chirurgico la sopravvivenza mediana aumentò da 10.9 (95%CI: 9.6-11.9) a 15.3 (95%CI: 13.2-17.0) mesi, nel gruppo P/D da 19.5 (95%CI: 16.0-22.2) a 23 (95%CI: 19.5-28.4) mesi e nel gruppo EPP da 17.2 (95%CI: 15.2-18.8) a 23.3 (95%CI: 19.0-27.0) mesi; sebbene la prognosi sia migliorata con l'introduzione del pemetrexed in tutti e tre i gruppi, non fu evidenziata nessun impatto statisticamente significativo del trattamento sulla prima e dopo l'introduzione del pemetrexed ($\chi^2_{1df} = 2.198, p=0.333$).

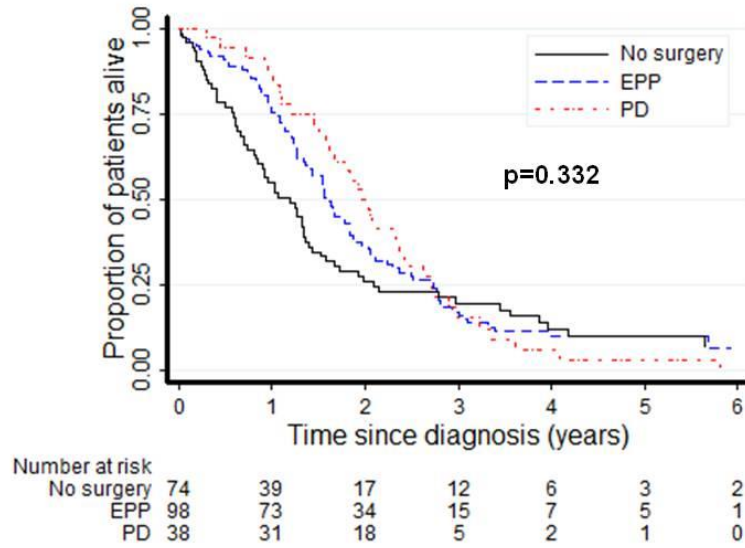
Inoltre, analizzando la sopravvivenza specifica per stadio nei tre gruppi di pazienti, non fu trovata nessuna differenza nella sopravvivenza globale tra i diversi trattamenti e i diversi stadi clinici ($\chi^2_{1df} = 2.201, p=0.821$). Tra gli stadi patologici, fu individuata una differenza significativa nella sopravvivenza mediana nei pazienti con stadio IV patologico con una sopravvivenza mediana di 28.0 (95%CI: 10.5-73.7) mesi e 10.9 (95%CI: 5.3-13.6) mesi per i pazienti sottoposti a EPP e P/D ($\chi^2_{1df} = 9.765, p=0.002$); comunque questi risultati devono essere interpretati con cautela in base al numero di dati mancanti e al numero esiguo di pazienti con stadio IV (17 pazienti nel gruppo EPP e 20 pazienti nel gruppo PD, vedi *figure 9-15*).

Figure 9 – 15. Curve di sopravvivenza secondo Kaplan Meier in base allo stadio clinico e patologico e al tipo di intervento

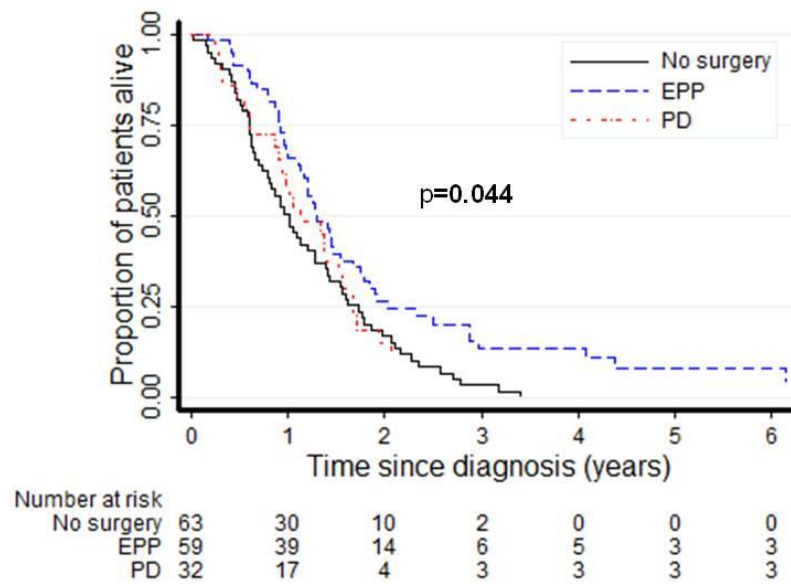
Survival in clinical stage I for all 3 groups (non surgical, EPP, and PD groups)



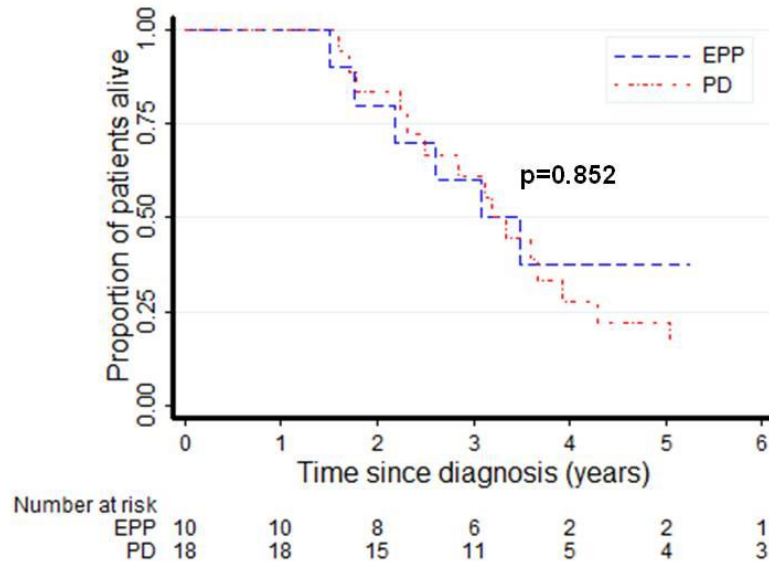
Survival in clinical stage II for all 3 groups (non surgical, EPP, and PD groups)



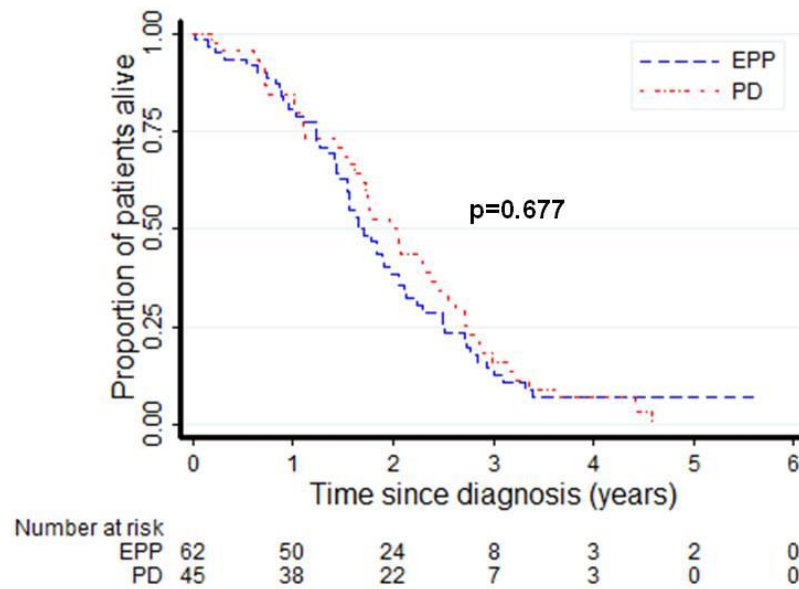
Survival in clinical stage III for all 3 groups (non surgical, EPP, and PD groups)



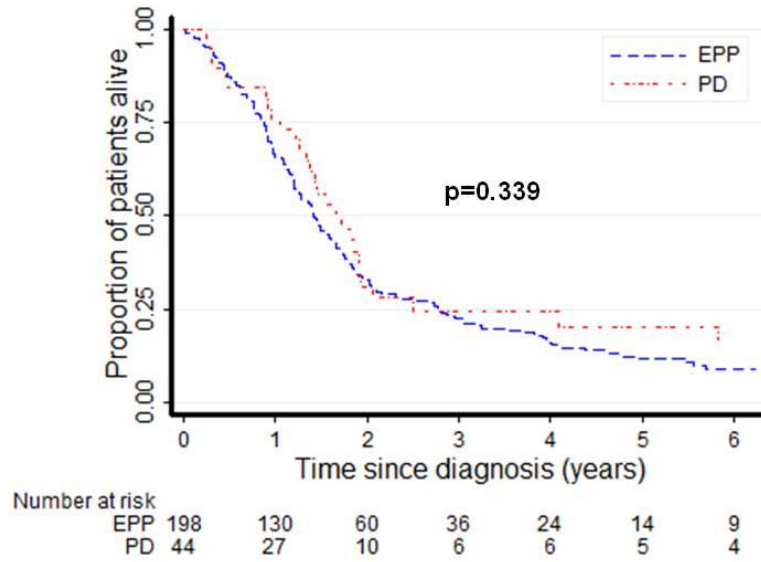
Survival in pathological stage I for all surgical groups (EPP, and PD groups)



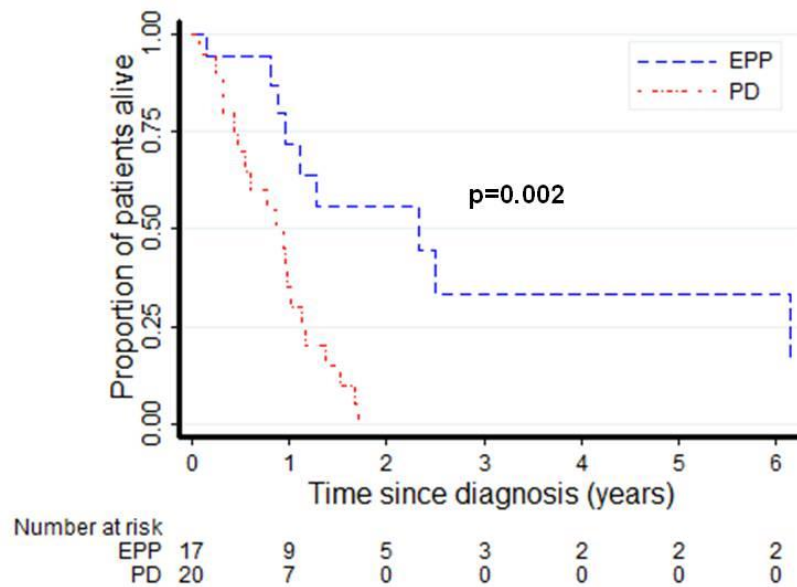
Survival in pathological stage II for all surgical groups (EPP, and PD groups)



Survival in pathological stage III for all surgical groups (EPP, and PD groups)



Survival in pathological stage IV for all surgical groups (EPP, and PD groups)



All'analisi univariata, i fattori correlate con una prognosi migliore furono: l'età, la

variante istologica epiteliorfica, la chemioterapia e il trattamento chirurgico (Tabella 6).

Tabella 6. Analisi univariata (n=1227)

Variabile	HR	95%CI	p-value
Sesso			
Maschile	1	-	0.309
Femminile	0.94	0.83-1.06	
Età (anni)	1.02	1.01-1.03	<0.001
Variante istologica			
Epiteliorfica	1		<0.001
Bifasica	1.58	1.33-1.87	
Sarcomatoide	1.98	1.52-2.58	
Chemioterapia			
No	1		<0.001
Si	0.59	0.52-0.67	
Trattamento			
Medico	1		<0.001
EPP	0.58	0.50-0.67	
P/D	0.57	0.47-0.69	

I potenziali fattori prognostici sono espressi come hazard ratio (HR) ed intervallo di confidenza del 95% (95% CI).

Il limite d'età che meglio definiva la prognosi fu 70 anni (HR: 1.63 95%CI: 1.43-1.86). Non furono trovate correlazioni tra sesso e sopravvivenza. La prognosi peggiore fu riscontrata nei pazienti con variante sarcomatoide. La chemioterapia migliorò la sopravvivenza sia nel gruppo non chirurgico che in quello chirurgico. La chirurgia ha ridotto il rischio di mortalità dovuta al mesotelioma rispetto alla chemioterapia o al trattamento palliativo sintomatologico.

In base all'analisi multivariate (*tabella 7*) l'età, la variante istologica e il trattamento chirurgico furono confermati come fattori prognostici indipendenti associati con la sopravvivenza. I pazienti con un'età inferiore ai 70 anni, e con un mesotelioma epiteliomorfo, trattati con chemioterapia dimostrarono la miglior sopravvivenza sia nel gruppo non chirurgico che in quello chirurgico

Tabella 7. Analisi multivariata (n=1227)

Variabile	HR	95%CI	p-value
Età (anni)	1.01	1.01-1.02	<0.001
Variante istologica			
Epiteliomorfa	1	-	<0.001
Bifasica	1.42	1.18-1.71	
Sarcomatoide	1.99	1.51-2.63	
Chemioterapia			
No	1	-	0.309
Si	0.91	0.77-1.09	

Trattamento			
Medico	1	-	0.001
EPP	0.77	0.64-0.93	
P/D	0.69	0.55-0.86	

I potenziali fattori prognostici sono espressi come hazard ratio (HR) ed intervallo di confidenza del 95% (95% CI).

Quando l'impatto della chirurgia sulla sopravvivenza è stato valutato solo nel sottogruppo di pazienti con prognosi migliore (pazienti di età inferiore ai 70 anni, con mesotelioma epiteliomorfo, sottoposti a chemioterapia; n=313) il gruppo P/D ha dimostrato la miglior sopravvivenza (24.6 mesi, 95%CI: 20.5-29.0), seguito dal gruppo EPP (20.9 mesi, 95%CI: 17.6-23.4 mesi) e dai pazienti non chirurgici (18.6 mesi, 95%CI: 16.2-24.9). Comunque la differenza in termini di sopravvivenza non fu statisticamente significativa ($\chi^2_{1df} = 1.036$, p-value=0.596 *figura 16*).

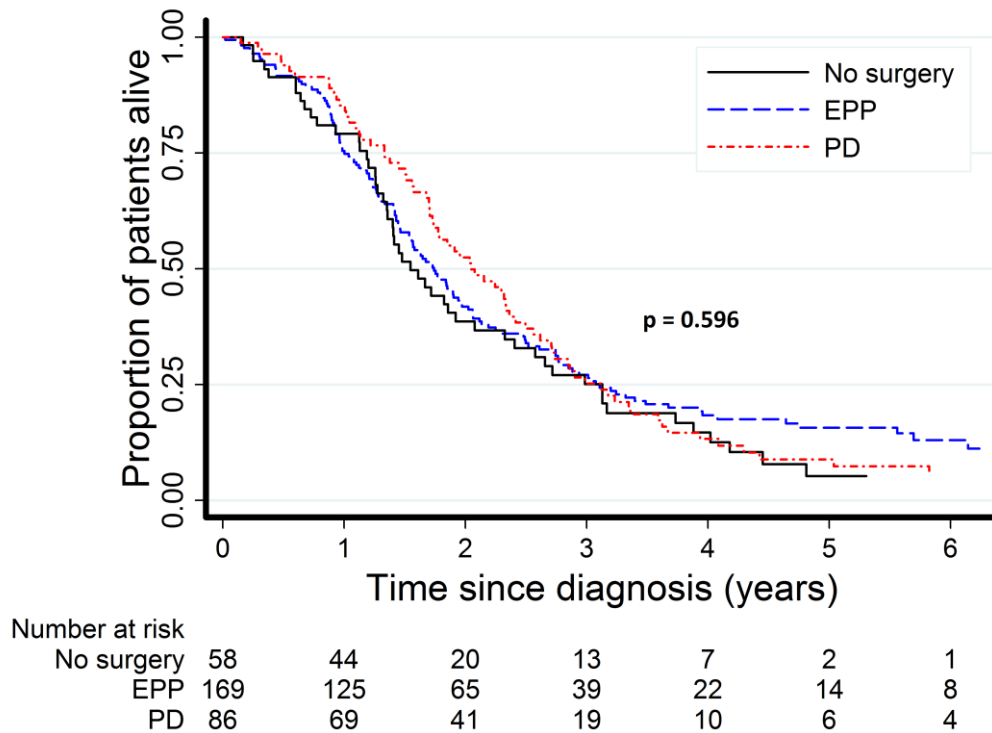


Figura 16. Sopravvivenza secondo Kaplan Meier nei pazienti con fattori prognostici positivi indipendenti testati all'analisi multivariata e sottoposti a terapia medica, o chirurgica (P/D o EPP)

Studio retrospettivo sui fattori prognostici nei pazienti trattati con pemetrexed presso il MSKCC

Un totale di 413 pazienti con MPM sono stati trattati al MSKCC tra Gennaio 2000 e Dicembre 2013; 191 pazienti sono stati inclusi nello studio in base ai criteri di inclusione menzionati nei materiali e metodi. Le caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio sono riportate nella *tabella 8*. L'età mediana della popolazione fu di 71 anni e 147 (77%) pazienti erano maschi. Il tempo medio tra la diagnosi e l'inizio del trattamento fu di 1.2 mesi (range 0-68.2 mesi).

Tabella 8. Caratteristiche della popolazione in studio (n=191)

Variabile	No	%
Età, mediana (range)	71 (46-90)	
Età		
≤70	93	49
>70	98	51
Sesso		
Maschile	147	77
Femminile	44	23
Tabagismo*		
No	92	48
Si	98	51
Esposizione all'asbesto*		
No	86	45
Si	104	54
Lateralità		
Destra	116	61

Sinistra	75	39
ECOG Performance Status		
0-1	134	70
2-3	57	30
Conta piastrinica**		
$\leq 450.000 \text{ mm}^3$	143	75
$> 450.000 \text{ mm}^3$	46	24
Emoglobina, mediana (range)	12.5 (7.7 - 16.8)	
Conta leucocitaria, mediana (range)	8.9 (3.4 - 23.6)	
\leq limite superiore di normalità	146	76
$>$ limite superiore di normalità	43	23
Conta neutrofila, mediana (range)	6.25 (1.5 - 20.3)	
\leq limite superiore di normalita'	149	78
$>$ limite superiore di normalita'	37	19
Conta linfocitaria, mediana (range)	1.4 (0.5 - 8.6)	
≤ 1.4	95	50
> 1.4	92	48
SUVmax, mediana (range)	8.1 (1.8 - 30.4)	

≤8.1	72	38
>8.1	71	37
Indeterminato	48	25
Stadio Clinico		
I-II	34	18
III	87	46
IV	70	37
Variante istologica		
Epiteliomorfa	128	67
Bifasica	20	10
Sarcomatoide	28	15
Non-specificata	15	8
Trattamento		
Chemioterapia	131	69
Chemioterapia + radioterapia	46	24
Radioterapia	3	2
Trattamento palliativo	11	6
Numero di linee di chemioterapia		

1	83	
>1	93	
Radioterapia definitiva	25	13

*per un paziente la storia di tabagismo e l'esposizione all'asbesto furono indeterminate.

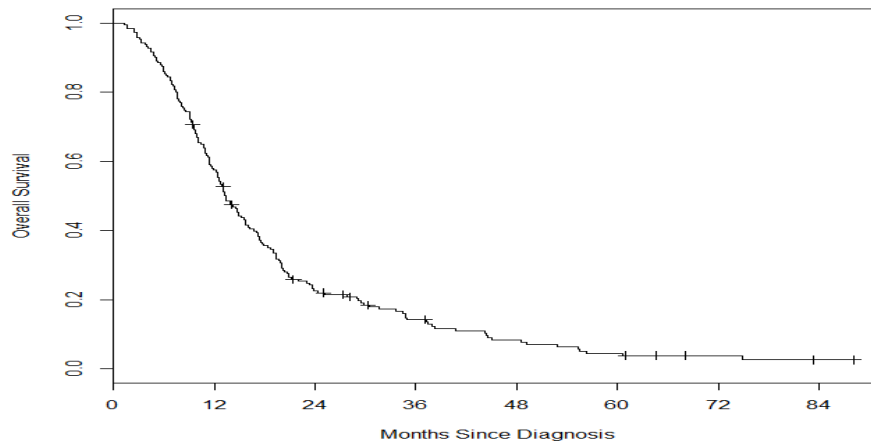
**In due pazienti la conta piastrinica non era disponibile

Note: 2-5 pazienti hanno valori mancanti riguardo l'emoglobina, la conta leucocitaria, neutrofila, e linfocitaria.

Cento sessantuno (84%) pazienti furono sottoposti a biopsia pleurica toracoscopica, 18 pazienti a biopsia TAC guidata, 4 ottennero una diagnosi con analisi istologica del liquido pleurico e 8 furono sottoposti a biopsia pleurica a cielo aperto. Una toracotomia esplorativa fu eseguita in 52 pazienti, 42 di questi ricevettero chemioterapia neoadiuvante. All'esplorazione chirurgica, tutti e 52 i pazienti vennero trovati con un neoplasia non resecabile per il coinvolgimento della parete toracica (n=47) o degli organi mediastinici (n=5). Cento settantasette pazienti furono sottoposti a chemioterapia, oltre il 90% ricevette pemetrexed come agente chemioterapico di scelta, 46 pazienti ricevettero anche un trattamento radioterapico e 3 pazienti vennero trattati esclusivamente con radioterapia a dosaggio terapeutico.

Analisi della sopravvivenza globale

Il follow up medio fu di 13.2 mesi, 14 pazienti erano ancora in vita all'ultimo follow up, la sopravvivenza mediana fu di 13.4 mesi (*Figura 17*).

Figura 17. Sopravvivenza della popolazione in studio secondo il metodo Kaplan**Meier**

All'analisi univariata, i fattori associati con una prognosi peggiore furono condizioni generali scadute con un ECOG performance status superiore o uguale a 2, un SUVmax maggiore di 8.1, una conta piastrinica superiore a 450.000 mm^3 , un ridotto numero di linfociti, e le varianti istologiche sarcomatoide e bifasica. Un elevato numero di neutrofili era solo marginalmente correlato con una peggior sopravvivenza ($p=0.060$).

I pazienti che ricevettero una sola linea di chemioterapia e i pazienti che non risposero alla chemioterapia, non mostrando nessun beneficio clinico, presentarono una peggior sopravvivenza globale (*tabella 9*).

Tabella 9. Analisi univariata sulla sopravvivenza globale (n=191)

Variabile	Sopravvivenza mediana (mesi)	95% CI	p-value
Età			0.85
≤70	13.2	11.4-16.2	
>70	13.4	12.2-18.7	
Sesso			0.45
Maschile	13.1	11.4-15.8	
Femminile	14.7	12.6-20.1	
Tabagismo*			0.42
No	13.3	12.2-17.4	
Si	13.7	11.6-17.0	
Esposizione all'asbesto*			0.35
No	14.9	12.7-19.3	
Si	12.6	10.8-15.2	
Lateralità			0.47
Destra	13.1	11.4-16.2	

Sinistra	14.3	12.2-18.9	
ECOG Performance Status			<0.001
0-1	16.0	13.3-18.9	
2-3	10.1	7.9-13.1	
Conta piastrinica**			<0.001
$\leq 450.000 \text{ mm}^3$	15.2	13.3-17.9	
$> 450.000 \text{ mm}^3$	9.0	7.6-11.6	
Conta leucocitaria			0.13
$\leq \text{ULN}$	13.8	12.4-17.4	
$> \text{ULN}$	12.5	9.5-15.8	
Conta neutrofila			0.060
$\leq \text{ULN}$	14.7	13.0-17.4	
$> \text{ULN}$	11.3	9.6-14.9	
Conta Infocitaria			0.019
≤ 1.4	11.4	9.8-14.5	
> 1.4	15.7	13.4-19.3	
SUVmax			0.037
≤ 8.1	15.8	13.2-20.9	

>8.1	12.5	11.1-15.7	
Stadio Clinico			0.18
I-II	19.2	13.4-23.3	
III	14.7	11.5-18.9	
IV	12.0	9.5-13.8	
Variante istologica			<0.001
Epiteliomorfa	17.0	14.3-19.4	
Bifasica or sarcomatoide	9.6	7.5-11.4	
Non-specificata	9.9	7.9-38.3	
Trattamento			0.23**
Chemioterapia*	10.6	9.1-13.0	
Chemioterapia + radioterapia*	14.8	10.8-17.7	
Radioterapia*	7.8	(6.0-NA)	
Palliativo	9.9	(9.2-NA)	
Beneficio clinico dal trattamento chemioterapico di prima linea*			<0.001
No	6.5	5.4-8.5	
Yes	16.8	14.8-20.1	
No. di linee di chemioterapia*			0.008

1	8.7	6.6-11.0	
>1	14.2	12.1-16.8	
Radioterapia definitiva*			0.013
No	10.4	8.6-12.6	
Si	17.1	14.8-30.6	

*dalla data di inizio trattamento

**chemioterapi vs chemioterapia e radioterapia

I pazienti in buone condizioni generali (ECOG 0-1) dimostrarono una miglior sopravvivenza mediana ed ad un anno rispetto ad i pazienti in condizioni generali deteriorate (ECOG 2-3): 16.0 mesi (95% CI 13.3 – 18.9) vs 10.1 mesi (95% CI 7.9 – 13.1) e 64% vs 42%, rispettivamente. Pazienti con un basso SUVmax (≤ 8.1 vs > 8.1) dimostrarono una miglior sopravvivenza mediana ed ad un anno: 15.8 mesi (95% CI 13.2 – 20.9) vs 12.5 mesi (95% CI 11.1 – 15.7) e 65% vs 52%, rispettivamente.

Una conta piastrinica inferiore o uguale o superiore a 450.000 mm³ fu associata con una sopravvivenza mediana ed ad un anno di 15.2 mesi (95% CI 13.3 – 17.9) vs 9.0 mesi (95% CI 7.6 – 11.6) e 65% vs 32%, rispettivamente. Ci fu un'associazione marginale tra una ridotta sopravvivenza per i pazienti con un elevato numero di neutrofili (p=0.060), ma la conta leucocitaria non fu associata con la sopravvivenza. Pazienti con un ridotto numero di linfociti dimostrarono una prognosi peggiore (p=0.019). I pazienti con mesotelioma epiteliomorfo ebbero una sopravvivenza mediana di 17.0 mesi (95% CI 14.3 – 19.4) con una sopravvivenza ad un anno del 69%, mentre i pazienti con mesotelioma bifasico o

sarcomatoide ebbero una sopravvivenza mediana di 9.6 mesi (95% CI 7.5 – 11.4) con una sopravvivenza ad un anno del 29%.

I pazienti che presentarono un beneficio clinico in termini sintomatologici o radiologici dalla chemioterapia hanno mostrato una sopravvivenza mediana di 16.8 mesi (95% CI 14.8 – 20.1) ed un tasso di sopravvivenza ad un anno del 70% rispetto ai pazienti che non hanno avuto nessun beneficio clinico dalla chemioterapia, con una sopravvivenza mediana di 6.5 mesi (95% CI 5.4 – 8.5) e un tasso di sopravvivenza ad un anno del 22%. I pazienti che ricevettero più di una linea di chemioterapia mostrarono una migliore sopravvivenza rispetto ad i pazienti che ricevettero una sola linea chemioterapica con una sopravvivenza mediana di 14.2 mesi (95% CI 12.1 – 16.8) vs 8.7 mesi (95% CI 6.6 – 11.0) ed un tasso di sopravvivenza ad un anno del 60% vs 37%, rispettivamente. Tra i pazienti che dimostrarono un beneficio dalla chemioterapia di prima linea (n=99), 60 (61%) ricevettero una seconda linea di chemioterapia. I pazienti che vennero trattati con radioterapia a dosaggi curativi (n=25) mostrarono un significativo miglioramento della sopravvivenza (p=0.013) rispetto ai pazienti trattati con sola chemioterapia: sopravvivenza mediana di 17.1 mesi (95% CI 14.8 – 30.6) vs 10.4 mesi (95% CI 8.6 – 12.6).

All'analisi multivariata, solo la variante istologica, la conta piastrinica e le condizioni generali furono fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza (Tabella 9). Il più alto rischio assoluto associato alla mortalità fu evidenziato per il mesotelioma sarcomatoide (3.00 volte superiore rispetto al mesotelioma epiteliomorfo), per la conta piastrinica superiore a 450.000 mm³ (rischio di morte 2.02 superiore rispetto ai pazienti con ridotta conta piastrinica) e per i pazienti con

condizioni generali scadute, ECOG \geq 2, (rischio di morte 1.88 superiore rispetto ai pazienti in buone condizioni generali con ECOG di 0-1).

Tabella 9. Analisi multivariata (n=140)

Variabile	HR	95% CI	p-value
Variante istologica (bifasica o sarcomatoide vs epiteliomorfa)	2.96	1.91-4.57	<0.001
Conta piastrinica (>450,000 vs. \leq 450,000)	2.09	1.33-3.35	0.002
Condizioni generali secondo ECOG (2-3 vs 0-1)	1.83	1.23-2.74	0.003
SUVmax (>8.1 vs \leq 8.1)	1.17	0.80-1.71	0.41
Conta neutrofilica (>ULN vs. \leq ULN)	1.27	0.82-1.99	0.29
Conta linfocitaria (>1.4 vs. \leq 1.4)	0.78	0.54-1.12	0.17

Risposta clinica alla chemioterapia e alla radioterapia

Cento sessanta pazienti vennero trattati con chemioterapia con il pemetrexed, 14 ricevettero chemioterapia con solo pemetrexed e tutti gli altri ricevettero una combinazione di pemetrexed e cisplatino o carboplatino (n=90 and n=55) o gemcitabina (n=1). Ci fu un'associazione marginale tra sopravvivenza mediana e radioterapia palliativa e definitiva (p=0.081), pazienti sottoposti a radioterapia mostrarono un tasso di sopravvivenza ad un anno del 61% vs 44% rispetto ai pazienti non trattati con radioterapia.

Non ci fu associazione tra risposta clinica alla chemioterapia e tabagismo. I pazienti in buone condizioni generali mostrarono una risposta clinica nel 64% dei casi rispetto al 36% dei pazienti con condizioni generali scadute ($p=0.001$). Il 63% dei pazienti con mesotelioma epiteliomorfo ed il 45% dei pazienti con mesotelioma sarcomatoide mostrarono un miglioramento clinico dalla prima linea di chemioterapia e ricevettero più di due cicli di trattamento ($p=0.012$). Un aumentato numero di linfociti (> 1.4 K/mcL) fu associato con un miglioramento clinico nei pazienti sottoposti a chemioterapia ($p=0.010$): 67% dei pazienti con linfociti > 1.4 K/mcL vs 46% dei pazienti con linfociti < 1.4 K/mcL mostrarono una risposta clinica alla chemioterapia e ricevettero più di due cicli di chemioterapia. Il sesso, lo stadio clinico, il SUVmax, la conta piastrinica non mostrarono nessuna associazione con la risposta clinica alla chemioterapia

Studio pilota prospettico sulla sicurezza della Pleurectomia Decorticazione dopo chemioterapia

Sedici pazienti consecutivi trattati chirurgicamente tra Settembre 2012 e Agosto 2014 presso l'Istituto Nazionale dei Tumori. Quattro pazienti avevano un'anamnesi oncologica positiva, un paziente era stato trattato per mesotelioma peritoneale 5 anni prima senza evidenza di recidiva locale, i restanti pazienti erano stati trattati per carcinoma del colon ($n=1$), carcinoma prostatico ($n=1$) e carcinoma uterino ($n=1$). Le caratteristiche sono riassunte nella *Tabella 10*.

Tabella 10. Caratteristiche descrittive della popolazione in studio (n=16)

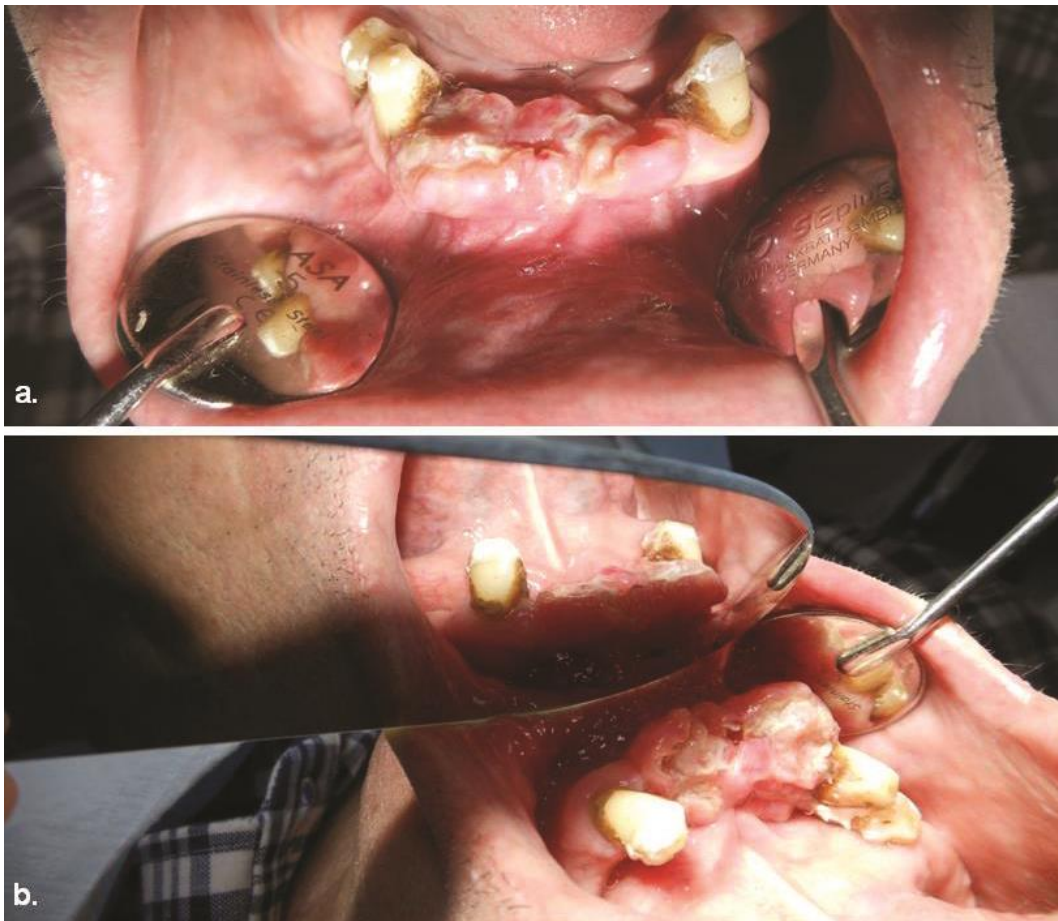
Caratteristica	No	%
Et' mediana	65 anni (45-75)	
Sesso		
Maschi	15	93.7
Femmine	1	6.3
Variante istologica		
Epiteliomorfo	10	62.5
Bifasico	5	31.2
Sarcomatoide	1	6.3
Complicanze postoperatorie		
No	10	62.5
Si	6	37.5
Recidiva locale		
No	3	18.8
Si	13	81.2

Tutti i pazienti vennero sottoposti a chemioterapia neoadiuvante con pemetrexed e cisplatino in 14 pazienti, carboplatino e pemetrexed in 1 paziente e pemetrexed in monoterapia (n=1). I pazienti ricevettero in media 4 cicli di chemioterapia (range 3-8), e poi vennero sottoposti ad intervento di pleurectomia decorticazione. In 9 pazienti fu eseguito un intervento di pleurectomia decorticazione esteso,

resecando il diaframma in 8 casi ed il pericardio in 1 caso. In 12 casi la resezione fu macroscopicamente completa ma in 4 casi la resezione fu incompleta per coinvolgimento della vena cava superiore in un caso e della parete toracica nei restanti casi.

Il tempo operatorio medio fu di 249 minuti (range 147 – 433 minuti). Dodici pazienti furono ricoverati in terapia intensiva al termine dell'intervento, degenza media in terapia intensiva fu di 4 giorni (range 1 -10). Sei pazienti vennero trasfusi nel postoperatorio. Non ci fu nessuna mortalità postoperatoria e la morbilità postoperatoria fu del 37%: perdita aerea prolungata superiore a 7 giorni (n=4), un emotorace che ha richiesto il reintervento ed un empiema. La degenza mediana fu di 13 giorni (range 7 - 38), due pazienti vennero dimessi con il drenaggio pleurico in situ e successivamente rimosso in ambulatorio.

All'ultimo follow up 4 pazienti sono deceduti per mesotelioma, 12 pazienti sono ancora viventi con un follow up medio di 11 mesi (range 4 – 22 mesi). La sopravvivenza media della popolazione in esame è stata di 22.8 mesi (95% CI 19.4 -26.1), con una sopravvivenza ad 1 e 3 anni del 93% e del 51% rispettivamente. Tra i 12 pazienti ancora vivi 3 sono liberi da malattia a 10,11 e 15 mesi dall'intervento. I restanti 9 pazienti hanno recidivato con un intervallo libero di malattia di circa 6 mesi: sei pazienti hanno presentato una recidiva locale a livello pleurico, e 3 pazienti hanno presentato una recidiva a distanza a livello osseo (n=2) e a livello gengivale (n=1, *figura 18*).



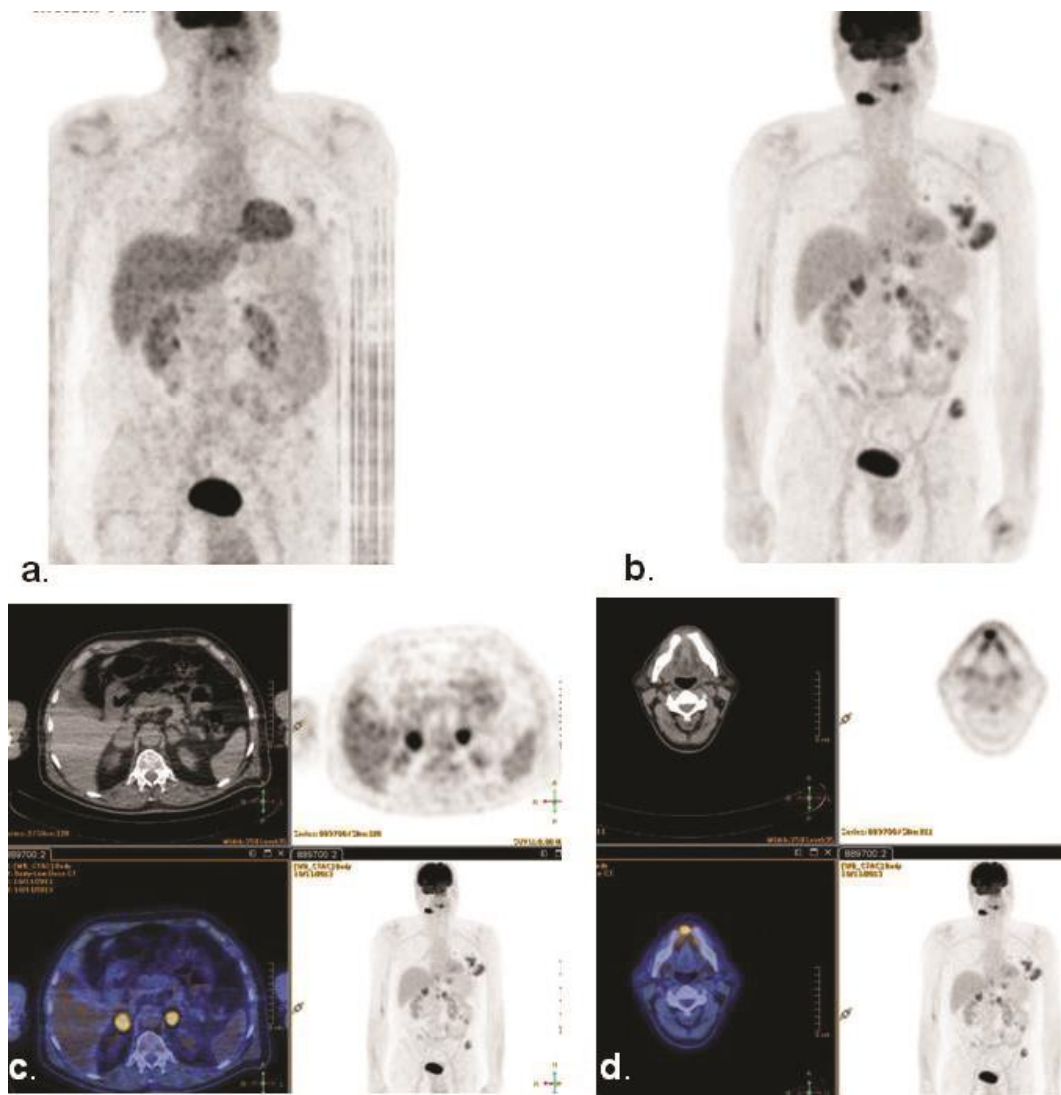


Figura 18. Immagine fotografica della recidiva gengivale e immagine PET che documenta la positività della lesione

Risultati preliminari del Pass trial

Lo studio PASS ha cominciato l'arruolamento a dicembre 2013, al Febbraio 2015 sono stati valutati 20 pazienti e ne sono stati arruolati 12 nello studio. Sei pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia e P/D e sei pazienti a sola chemioterapia e sono attualmente seguiti con regolare follow up.

Risultati raccolta dati registro europeo MPM

Il registro europeo del mesotelioma si avvale di una raccolta retrospettiva di dati di circa 3000 casi. Inoltre 11 centri hanno deciso di prendere parte al registro del mesotelioma compilando i dati in maniera prospettica per raccogliere le caratteristiche preoperatorie, la stadiazione clinica con relative misurazioni PET e TC, la stadiazione videotoracoscopica chirurgica, i dati sulla chirurgia resettiva e i relativi dati anatomo patologici compreso lo stadio patologico. Inoltre verranno raccolti i dati sulla terapia multimodale e i dati riguardanti il follow up (sopravvivenze, recidiva, sede e data della recidiva).

DISCUSSIONE

Il mesotelioma pleurico maligno è caratterizzato da un'aggressività biologica e clinica, con una scarsa risposta ai diversi trattamenti, siano essi chirurgici o chemioterapici.

Il trattamento del mesotelioma pleurico rimane tuttora controverso, ma si è modificato negli ultimi vent'anni con l'introduzione del concetto di terapia multimodale. Allo scopo di migliorare il controllo dei sintomi e prolungare la sopravvivenza dei pazienti portatori di MPM, diversi approcci terapeutici multimodali, comprendenti la chirurgia citoreduttiva, la chemioterapia e/o la radioterapia sono stati introdotti sia in uno schema neoadiuvante [9,121,199] che in uno schema adiuvante [200,201]. Da questi studi è emerso come un approccio multimodale possa migliorare la sopravvivenza in pazienti selezionati. Questi dati sono emersi soprattutto da studi retrospettivi, con però numerosi bias di selezione. Sugarbaker ha riportato una mortalità postoperatoria del 3.8% e una morbidità del 25% in una serie di 328 pazienti trattati con EPP e terapia multimodale [149], ed altri autori in serie più limitate hanno riportato una mortalità compresa tra il 6 e l'8% [202,203]. Aziz e Flores hanno riportato sopravvivenze mediane di 12 e 13 mesi rispettivamente, nello studio di Aziz il trattamento palliativo aveva dato, invece, una sopravvivenza mediana di soli 7 mesi [8,176]. Klepetko e colleghi in una serie di pazienti sottoposti ad EPP hanno ottenuto una sopravvivenza a 5 anni del 19% [204], mentre la sopravvivenza fu di circa 18 mesi in uno studio pubblicato dall'EORTC [205].

Anche la Pleurectomia Decorticazione è stata per lungo tempo utilizzata nei pazienti con MPM, all'inizio più per scopi palliativi. La P/D prevede la rimozione della pleura parietale e viscerale, risparmiando il parenchima polmonare. In casi di MPM avanzato, il diaframma ed il pericardio possono essere rimossi in blocco con la pleura. Tutto questo si traduce in un minor rischio di morbidità e mortalità postoperatoria ed una miglior qualità di vita [206]. Nel 1976, Martini e colleghi hanno presentato una sopravvivenza mediana di 21 mesi dopo pleurectomia seguita da radioterapia e chemioterapia sistemica [207]. Più recentemente, risultati simili in pazienti trattati con P/D, chemioterapia e radioterapia sono stati riportati nella letteratura [199, 208, 209]. In una revisione sistematica, Teh ha mostrato come la mortalità postoperatoria varia tra lo 0 e il 4% con una sopravvivenza a 3 anni tra lo 0 e il 18% dopo P/D [210] (tabella 11).

Tabella 11. Confronto della sopravvivenza tra diverse casistiche chirurgiche

Studio	chir	pz	Sopravvivenza mediana (mesi)	Sopravvivenza a due anni (%)	Mortalità (%)	Morbidità (%)
Sugarbaker [9]	EPP	18 3	19	15	3.6	50
Antman [179]	EPP		18		ND	ND
Rusch [137*]	P/D	27	18.3	40	3.7	44.4

Lee [159]	P/D	15	11.5	12	13	ND
Pass [211] ^a	P/D	39	14.5	ND	ND	ND
	EPP	39	9.4	ND	ND	ND
Rice [212] ^b	P/D	9 +	13	ND	5	32
	EPP	10				
Rusch [165] ^c	P/D	59	18.5	40	3	ND
	EPP	11 5	14.7	30	5	ND

*ND non disponibile * 7 procedure esplorative. ^a 17 procedure esplorative. ^b Rice ha riportato i risultati senza separare le due procedure ^c 57 procedure palliative esplorative, # due sole procedure esplorative.*

La chemioterapia con il pemetrexed viene ad oggi considerata come la terapia standard per i pazienti con mesotelioma, mentre il ruolo della chirurgia e di quale tipo di chirurgia sia più efficace non è ancora chiaro.

Lo scopo della chirurgia, inserita in un contesto di trattamento multimodale, è di ottenere una resezione macroscopicamente radicale al fine di migliorare la risposta alla chemioterapia e alla radioterapia. L' extrapleuroneumectomia consiste nella resezione in blocco della pleura parietale, viscerale, mediastinica, dell'emidiaframma, del pericardio e del polmone, consentendo di somministrare più alte dosi di radioterapia dopo l'intervento chirurgico. Questo approccio consente un miglior controllo delle recidive locali ma ha un impatto significativo sulla qualità di vita postoperatoria [206]. L' EPP è diventata popolare e ampiamente adottata dopo le pubblicazioni di Sugarbaker e Rusch, che hanno dimostrato risultati incoraggianti nei pazienti con mesotelioma epiteliomorfo

[9,165]. L'esperienza accumulata nei pazienti con i fattori prognostici positivi, che hanno ricevuto chemioterapia seguita da EPP e radioterapia, ha dimostrato una sopravvivenza a 5 anni superiore al 40%, contro una sopravvivenza del 5% nei pazienti generalmente trattati con terapia palliativa di supporto o chemioterapia [213,214]. Sebbene la mortalità postoperatoria dopo EPP in centri specializzati sia inferiore all'8%, meno del 60% dei pazienti è in grado di completare la terapia trimodale in seguito all'elevata mortalità e al rischio di sviluppo di complicanze maggiori [149].

Nella serie retrospettiva qui riportata, nel gruppo EPP la morbidità generale e quella legata alle complicanze più serie, quali embolia polmonare, sanguinamento, fistola broncopleurica, sono state del 21.6 % e del 7.6% rispettivamente, molto inferiori rispetto alla morbidità generale del 50% - 68%, e al tasso di complicanze maggiori tra il 23% e il 54% riportate in diverse serie chirurgiche pubblicate in letteratura [9,213,214,215]. Nel nostro studio multicentrico la mortalità a 30 e 90 giorni fu del 4.1% e del 6.9%, rispettivamente, e la sopravvivenza mediana fu di 18.8 mesi, simile a quella pubblicata in letteratura che varia tra i 16.8 e i 25.5 mesi. Come nella nostra analisi multicentrica, la maggior parte dei dati pubblicati in letteratura si basa su analisi retrospettive, con solo quattro studi prospettici pubblicati in letteratura con pazienti trattati con terapia multimodale ed EPP, dove la sopravvivenza mediana varia tra 16.8 e 25.5 mesi, con una mortalità a 30 giorni tra lo 0 ed il 5% [205,213,216,217]. Tutti questi dati suggeriscono che la EPP può essere eseguita con un rischio di morbidità e mortalità postoperatoria accettabile in centri specializzati.

Nella nostra serie retrospettiva, la sopravvivenza fu migliore nei pazienti sottoposti a chirurgia rispetto ai pazienti sottoposti a sola chemioterapia; Nel presente studio multicentrico, la decisione di sottoporre il paziente a P/D o EPP è stata lasciata alla discrezione del chirurgo, dopo un'attenta valutazione del rischio peri operatorio, dello stadio clinico del tumore e della possibilità di rimuovere macroscopicamente l'intera neoplasia. Dopo P/D la sopravvivenza fu anche migliore rispetto ai pazienti sottoposti a EPP con una sopravvivenza mediana di 20.5 mesi, e con un tasso di complicanze postoperatorie del 10.4%, e con una mortalità a 30 e 90 giorni del 2.6% e del 6%, rispettivamente.

Recentemente, altri autori hanno pubblicato risultati molto interessanti in pazienti trattati con P/D, terapia fotodinamica [218] o lavaggio della cavità pleurica con soluzioni a base di iodio povidone a 41 °C [219] con una sopravvivenza mediana compresa tra i 24 ed i 30 mesi, addirittura superiori ai risultati ottenuti con la EPP nel contesto della terapia multimodale. Lang-Lazdunski e colleghi hanno inoltre dimostrato che la sopravvivenza dopo resezione incompleta nei pazienti trattati con P/D è simile alla sopravvivenza tratti con EPP con resezione macroscopicamente completa.

Nella nostra serie dopo l'introduzione del pemetrexed come trattamento chemioterapico standard abbiamo notato un miglioramento della sopravvivenza nel gruppo non chirurgico e chirurgico; i pazienti chirurgici, sia dopo P/D o EPP, ebbero una prognosi migliore rispetto ad i pazienti trattati con chemioterapia o con terapia palliative di supporto, questi risultati sono stati confermati anche nell'analisi stadio per stadio, ma questa differenza è stata persa quando altri fattori prognostici sono stati analizzati e presi in considerazione. Inoltre, l'analisi per

stadio ha uno scarso valore statistico per l'elevata quantità di dati mancanti e per i pochi pazienti con stadio IV compresi nell'analisi (solo 37 pazienti).

L'estrema variabilità dei pazienti con MPM sottolinea l'importanza di analizzare i risultati dei pazienti sottoposti a chirurgia dopo aver considerate gli altri fattori clinici prognostici che possono influenzare la sopravvivenza, come età, stadiazione clinica e variante istologica.

Nella nostra analisi multicentrica, l'analisi multivariata ha mostrato come l'età e la variante istologica fossero due fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza, invece la stadiazione clinica e il sesso non mostrarono alcuna influenza sulla sopravvivenza.

Come in altri tumori solidi, anche nel MPM la stadiazione riveste un ruolo importante nel definire la prognosi dei pazienti e nel decidere quale sia l'approccio più corretto per il trattamento del mesotelioma, considerando il rapporto rischi-benefici. Come dimostrato anche nel nostro studio retrospettivo, un'ulteriore limitazione associata all'analisi di fattori prognostici in pazienti con mesotelioma è l'innacuratezza dello stadio clinico [112]. Una precisa valutazione dell'estensione del tumore e del coinvolgimento della parete toracica o del mediastino è inaccurata e molto limitata da un punto di vista radiologico.

Purtroppo il carattere preminentemente chirurgico e patologico dei sistemi di stadiazione proposti rende difficile con le metodiche diagnostiche radiologiche preoperatorie a nostra disposizione la valutazione dell'estensione della malattia in maniera accurata. Inoltre, analisi precedenti sono state limitate dal modo in cui diversi stadi sono stati raggruppati insieme. Mentre lo studio EORTC ha analizzato lo stadio I e II insieme, confrontandoli con gli stadi III e IV, analisi più

recenti su pazienti trattati con pemetrexed hanno raggruppato gli stadi I, II e III confrontandoli con i pazienti in solo stadio IV; il nostro studio, concentrandosi solo su pazienti non resecabili dovrebbe minimizzare l'impatto dello stadio clinico sull'analisi. Una stadiazione clinica accurata è molto importante al fine di valutare il reale impatto delle diverse terapie, soprattutto quelle non chirurgiche. Sfortunatamente nel MPM spesso i pazienti vengono sottostadiati alla valutazione clinica rendendo estremamente difficile la selezione dei pazienti più adatti al trattamento multimodale o alla sola chemioterapia.

Tre grossi studi pubblicati in letteratura si sono concentrati sui fattori prognostici, questi studi però sono stati condotti su popolazioni incluse in studi clinici e prima dell'introduzione del pemetrexed [111,115,220,221], Curran ha dimostrato che il sesso ha solo un modesto impatto sulla prognosi all'analisi multivariata, in altre serie il sesso femminile è stato evidenziato come fattore prognostico positivo. Questi risultati contrastanti possono essere spiegati dall'esiguo numero di donne affette da mesotelioma pleurico. Gli stessi autori hanno però confermato l'importanza prognostica della variante istologica, ma non dell'età. Invece l'età fu confermata come fattore prognostico nella serie pubblicata da Antman [111,115,220,221]. Tra tutti i fattori prognostici il più importante rimane comunque la variante istologica [171] (*tabella 12*).

Tabella 12. Fattori prognostici indipendenti per il MPM [195,196].

	Curran et al. (181 pz) 10A	Herndon et al. (309 pz) 11A	Edwards et al (101 pz) 2A	Serie attuale
Sesso	+		+	
Età		+		
Dolore toracico		+		
Performance status	+	+	+	+
Emoglobina			+	
Globuli bianchi	+		+	
Conta piastrinica		+		+
LDH		+		
Istotipo	+	+	+	+
Certezza diagnostica istologica	+			
Coinvolgimento della pleura viscerale				

Modificata da Burgers [222]

Quando la nostra analisi fu limitata ai soggetti con i soli fattori prognostici positivi, i pazienti dimostrarono una sopravvivenza simili, sia che fossero stati sottoposti a trattamento medico o chirurgico, P/D o EPP. Come dimostrato anche dal nostro lavoro retrospettivo, Flores ha scritto che c'è una mancanza di evidenza circa il reale impatto sulla sopravvivenza della chirurgia nei pazienti con MPM, dimostrando che forse altre caratteristiche cliniche e biologiche hanno un impatto superiore sulla prognosi [8]. Questi dati dimostrano come l'approccio chirurgico possa già in partenza selezionare pazienti destinati ad avere una prognosi migliore con o senza chirurgia. Nel complesso però i nostri dati mostrano come la sopravvivenza potrebbe essere migliore, anche se di poco, per i pazienti sottoposti a chirurgia, senza differenze tra P/D e EPP, tenendo presente però il minor impatto sulla morbilità e mortalità postoperatoria della P/D.

Il nostro studio retrospettivo multicentrico italiano presenta serie limitazioni per la sua natura retrospettiva e i diversi approcci terapeutici tra i diversi centri con bias correlati ai diversi criteri di selezione e alla durata dello studio. Questo studio d'altro canto beneficia del largo numero di pazienti inclusi nell'analisi. La nostra analisi è stata inoltre limitata dalla qualità sui dati sulle comorbidità, particolarmente per i pazienti non chirurgici.

Al fine di selezionare solo i pazienti a prognosi favorevole, prima di essere arruolati nello studio prospettico randomizzando di fase III, PASS trial, abbiamo deciso di verificare che i fattori prognostici, precedentemente analizzati nella letteratura in pazienti trattati con chemioterapia diverse, rimanessero gli stessi anche in pazienti trattati solo con il trattamento di scelta costituito da pemetrexed in combinazione con platino.

La seconda parte della nostra analisi si è dunque concentrata su pazienti con malattia non resecabile chirurgicamente trattati con chemioterapia e/o radioterapia dopo l'introduzione del pemetrexed come chemioterapia standard. Oltre il 90% dei pazienti è stata trattata con chemioterapia comprendente il pemetrexed, confermando che alcuni dei fattori prognostici precedentemente studiati negli indici prognostici del CALGB e EORTC correlano con la sopravvivenza. Abbiamo inoltre identificato fattori predittivi di risposta clinica nei pazienti sottoposti a chemioterapia con pemetrexed.

Anche in questa popolazione abbiamo confermato l'importanza della variante istologica come fattore prognostico per la sopravvivenza [111,112,224,225]. I pazienti con mesotelioma bifasico o sarcomatoide dimostrarono una pessima prognosi rispetto ad i pazienti con mesotelioma epiteliomorfo. Le condizioni generali valutate secondo il sistema ECOG e la conta piastrinica si sono dimostrati fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza all'analisi multivariata [223]. In questa specifica popolazione non si è notato nessun impatto sulla sopravvivenza da parte del sesso e dell'età come fattori prognostici.

Abbiamo inoltre analizzato l'impatto della conta dei globuli bianchi, la conta dei neutrofili, dei linfociti e la conta piastrinica come fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza. All'analisi univariata un elevato numero di linfociti ed un ridotto numero di neutrofili erano associati con una prognosi migliore, sottolineando il ruolo del sistema immunitario nel bloccare o contenere la crescita tumorale. In un recente studio di Sugarbaker il suo gruppo ha riportato come l'età, il sesso (femmina), l'istologia, l'emoglobinemia, la conta piastrinica, ed il numero di globuli bianchi fossero fattori prognostici nei pazienti con MPM

trattati chirurgicamente [224]. Pilling e colleghi trovarono anche che l'ipoalbuminemia, la leucocitosi e l'ipopotassiemia erano fattori prognostici negativi [225].

Recentemente la PET e i valori PET sono stati a lungo utilizzati come fattori prognostici nei tumori solidi, ma il ruolo nella stadiazione clinica dei pazienti con mesotelioma non è stato completamente stabilito, in parte per la scarsa sensibilità nella stadiazione clinica del fattore T e del fattore N [105, 132].

Alcuni studi hanno dimostrato risultati contrastanti circa il valore predittivo del SUVmax [226,27]. La nostra analisi sulla PET ha evidenziato che il SUVmax era un fattore prognostico solo all'analisi univariata, ma questo risultato è limitato dal fatto che le PET sono state eseguite in centri diversi ed alcuni esami sono stati eseguiti dopo il talcaggio.

In questo studio, oltre il 90% dei pazienti è stato trattato con pemetrexed, e quelli che hanno ricevuto più di due cicli di chemioterapia, se clinicamente stabili, hanno mostrato una sopravvivenza migliore. Nel nostro studio, i pazienti che mostrarono un beneficio clinico dalla chemioterapia di prima linea ebbero un incremento di 10 mesi nella sopravvivenza. Nello studio CALGB, non ci furono differenze per quanto riguarda la sopravvivenza tra i diversi agenti chemioterapici utilizzati, ma la chemioterapia ha dimostrato invece di essere un fattore predittivo per la sopravvivenza in un modello in pazienti anziani pubblicato recentemente [228].

I pazienti che ebbero una seconda linea di chemioterapia presentarono una sopravvivenza migliore rispetto ai pazienti trattati solo con la prima linea di chemioterapia. Questo risultato potrebbe però essere stato influenzato dal fatto che

i pazienti che vivono più a lungo hanno più probabilità di ricevere un'ulteriore linea di chemioterapia. Inoltre, la nostra analisi ha dimostrato anche che la radioterapia definitiva può contribuire a migliorare i risultati a lungo termine.

A differenza dello studio pubblicato da Kataoka [229], questo è l'unico studio che valuta fattori predittivi di risposta alla chemioterapia in pazienti trattati. Condizioni cliniche generali migliori, variante epiteliomorfa ed un aumentato numero di linfociti erano associati ad un beneficio clinico nei pazienti sottoposti a chemioterapia di prima linea.

Nonostante alcune limitazioni e fattori confondenti, la nostra analisi ha aggiunto e confermato valore ai fattori prognostici in una popolazione contemporanea trattata con pemetrexed. In particolare un elevato numero di linfociti è associato ad un beneficio clinico nei pazienti sottoposti a chemioterapia di prima linea e la conta piastrinica, la variante istologica e le condizioni cliniche generali preoperatorie sono fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza all'analisi multivariata. Nonostante questi risultati, ulteriori studi sulla biologia del mesotelioma e sulla misura volumetrica del tumore potrebbero migliorare i criteri di selezione dei pazienti da sottoporre a trattamento multimodale.

Diversi autori hanno criticato la qualità dei lavori chirurgici sul mesotelioma per l'assenza di trials prospettici randomizzati, per l'esiguità delle casistiche, per i bias di selezione, per la mancanza della definizione degli end points degli studi o per la non distinzione dei risultati chirurgici ottenuti con le diverse tecniche. Spesso all'interno dello stesso studio gruppi di pazienti sono stati trattati in maniera diversa, rendendo i dati poco omogenei e difficilmente interpretabili; inoltre, non vi sono analisi sulla qualità di vita dopo i diversi trattamenti chirurgici

[230,231]. In una review comparsa su Lung Cancer nel 2005, gli autori hanno trovato solo 8 studi randomizzati ma non controllati [231], in cui sono state incluse la EPP e la P/D contemporaneamente, con un basso livello di evidenza circa il beneficio della chirurgia nel trattamento del mesotelioma; per di più questi lavori presentavano una notevole variabilità in termini di trattamento adiuvante postoperatorio. Addirittura, alcuni di questi lavori non riportavano la sopravvivenza mediana, né a due o 5 anni ed il follow-up di tali studi non superava i 33 mesi [231].

Ad oggi esiste un unico trial randomizzato controllato sul MPM, lo studio MARS, che ha confrontato i pazienti sottoposti a chemioterapia ad i pazienti sottoposti a terapia multimodale con EPP [232]. I primi risultati del MARS trial [232] hanno dimostrato un chiaro svantaggio nel sottoporre i pazienti ad una EPP ($n=24$) confronto al trattamento palliativo ($n=26$) con una sopravvivenza ad un anno inferiore (52.2% vs. 73.1%) e con un hazard ratio di 2.75 (95% CI: 1.21–6.26, $p=0.02$) in favore del trattamento palliativo. Questo studio era uno studio di fattibilità sulla possibilità di effettuare studi randomizzati sul mesotelioma. Questo studio non era stato disegnato per testare un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti sottoposti a chemioterapia rispetto ai pazienti sottoposti a terapia multimodale. Lo studio MARS ha sollevato molte critiche nella comunità scientifica, soprattutto per i potenziali bias nel disegno dello studio, nell'analisi e nell'interpretazione dei risultati [233]. Lo studio di fattibilità non aveva sufficiente potere statistico per dimostrare differenze in termini di sopravvivenza e ha arruolato un numero esiguo di pazienti, 50 pazienti, in oltre 3 anni, e un numero estremamente limitato ha ricevuto il trattamento programmato; per di più,

nel gruppo di pazienti sottoposti a EPP, la mortalità postoperatoria fu del 18%, molto più alta rispetto a quella riportata in letteratura.

Per tutte queste ragioni, il nostro studio ad oggi, basato su una popolazione così grande, usando l'analisi multivariata corretta per possibili fattori confondenti, fornisce il miglior livello di evidenza circa l'impatto della chirurgia.

Poiché uno studio randomizzato tra EPP e P/D è molto difficile da effettuare, per i dati già pubblicati sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita dopo P/D ed EPP, che non mostrano differenze significative, il prossimo passo dovrebbe essere quello di confrontare la P/D con la sola chemioterapia nei pazienti con fattori prognostici positivi. Al fine di ottenere risultati significativi la tecnica chirurgica dovrebbe essere standardizzare. Questo studio dovrebbe essere in grado di fornire indicazioni sul reale valore della chirurgia citoreducente rispetto alla sola chemioterapia nel migliorare la sopravvivenza nei pazienti con MPM con malattia resecabile.

Per le stesse ragioni, lo stesso Treasure [234] vorrebbe far seguire all'unico studio prospettico randomizzato controllato Radical Surgery (MARS) trial, un secondo studio chiamato MARS trial 2 per valutare il ruolo della pleurectomia decorticazione nel trattamento del mesotelioma confrontando questa tecnica chirurgica con la chemioterapia, visto che in letteratura la P/D ha ottenuto gli stessi risultati dell'EPP con però una minore morbilità e mortalità.

Dopo aver confermato i fattori prognostici correlati alla sopravvivenza in due serie diverse, lo studio pilota prospettico eseguito presso l'Istituto Nazionale dei Tumori ha dimostrato la sicurezza e la fattibilità della Pleurectomia / Decorticazione dopo chemioterapia neoadiuvante senza riportare mortalità

operatoria, con una morbidità postoperatoria del 30% e con risultati a distanza simili a quelli pubblicati in letteratura. Inoltre la chemioterapia neoadiuvante è stata tollerata da tutti i pazienti senza riportare tossicità maggiori tali da ritardare o cancellare l'intervento chirurgico programmato.

Con i risultati ottenuti da questo studio pilota ed i dati che hanno confermato come la P/D raggiunga gli stessi risultati della EPP in termini di sopravvivenza con una minor morbidità postoperatoria e una migliore qualità di vita postoperatoria, abbiamo ottenuto l'approvazione per cominciare l'arruolamento dello studio prospettico di fase III chiamato PASS trial.

Il PASS trial è ancora aperto ed è in fase di arruolamento. Fino ad ora sono stati arruolati solo 16 dei 120 pazienti previsti; questo studio, come il MARS trial in passato, riflette le difficoltà di arruolare potenziali pazienti chirurgici in studi randomizzati controllati; purtroppo solo pochi pazienti accettano di partecipare a tali studi e di rinunciare al trattamento chirurgico anche quando i risultati presenti in letteratura non sono univoci. Rusch in un editoriale pubblicato sul journal of thoracic oncology ha evidenziato la difficoltà di condurre tali studi. Per questo motivo parallelamente è stato sviluppato un registro prospettico europeo sui pazienti trattati chirurgicamente per raccogliere i dati sui diversi trattamenti, valutando i risultati a breve termine, morbidità e mortalità postoperatoria, ed i risultati a lungo termine, come sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale.

CONCLUSIONI

Alla luce dei dati emersi dalla nostra analisi possiamo concludere che:

- 1) Il mesotelioma pleurico maligno continua a rappresentare una sfida per il chirurgo toracico in quanto il trattamento migliore non è ancora stato definito e quindi la scelta su quale trattamento adottare spesso è legata all'esperienza individuale e alle valutazioni soggettive del chirurgo e dell'oncologo.
- 2) I fattori prognostici di sopravvivenza confermati dal nostro studio includono l'età (solo nello studio italiano multicentrico), il performance status, la conta piastrinica, l'istotipo. Questi fattori sono stati validati anche nei soli pazienti trattati con il pemetrexed in combinazione con il platino.
- 3) Il disegno retrospettivo della prima parte del progetto con la conseguente variabilità dei sistemi stadiativi e dei trattamenti nel corso degli anni rende difficile esprimere un parere definitivo circa il ruolo della chirurgia e della terapia multimodale nel trattamento del mesotelioma pleurico maligno. Sicuramente oltre ad i limiti della chirurgia nel trattamento del mesotelioma pleurico maligno, ad oggi non c'è un trattamento sistemico efficace nel controllare la neoplasia.

- 4) Questo studio è stato il primo a dimostrare la presenza di fattori prognostici di risposta clinica alla chemioterapia: buone condizioni generali, la variante epiteliomorfa ed un'elevata conta linfocitaria

- 5) Lo studio prospettico randomizzato di fase III e il registro prospettico sono le risposte alla mancanza di dati nel confronto tra i diversi trattamenti, e nell'analisi dei nuovi fattori prognostici emersi in questi ultimi anni, come il SUVmax alla PET e la misura volumetrica del tumore

BIBLIOGRAFIA

1. Bridda A, Padoan I, Mencarelli R, et al. Peritoneal mesothelioma: a review. *MedGenMed* 2007;9:32.
2. Grondin SC, Sugarbaker DJ. Malignant mesothelioma of the pleural space. *Oncology (Williston Park)*1999;13:919–926.
3. Stahel RA, Wedee V, Lievens y, Felip E. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annal of Oncology* 2010; 21 (Suppl 5): v126-v128.
4. Marinaccio A, Binazzi A, Cauzillo G, Chellini E, De Zotti R, Gennaro V, Menegozzo M, Mensi C, Merler E, Mirabelli D, Musti M, Pannelli F, Romanelli A, Scarselli A, Tosi S, Tumino R, Nesti M; Gruppo di lavoro ReNaM. Epidemiological surveillance of malignant mesothelioma cases in Italy: incidence and asbestos exposure figures by the Italian mesothelioma registry (ReNaM). *Epidemiol Prev.* 2007;31(4 Suppl 1):23-6.
5. Chahinian AP, Pajak TF, Holland JF: Diffuse malignant mesothelioma. *Ann Intern Med* 96:746-755, 1982.

6. De Pangher Manzini V, Brollo A, et al: Prognostic factors of malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 72:410-417, 1993.
7. Antman KH, Shemin R, Ryan L, et al: Malignant mesothelioma: Prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital experience over two decades, 1965-1968. *J Clin Oncol* 6:147-153, 1988.
8. Flores RM, Pass HI, Seshan EV, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, Bains MS, Rusch VW. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: Results in 663 patients *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135:620-626.
9. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results of 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:54-65.
10. Borasio P, Berruti A, Billè A, Lausi P, Giaj Levra M, Giardino R, Ardisson F. Malignant pleural mesothelioma: clinicopathological

and serviva characteristics in a consecutive series of 394 patients.

Eur J Cardiothorac Surg 2008; 33: 307-313.

11. Treasure T, Waller D, Tan C, Entwisle J, O'Brien M, O'Byrne K, Thomas G, Snee M, Spicer J, Landau D, Lang-Lazdunski L, Bliss J, Peckitt C, Rogers S, Marriage Née Denholm E, Coombes G, Webster-Smith M, Peto J The Mesothelioma and Radical surgery randomized controlled trial: the Mars feasibility study. J Thorac Oncol. 2009; 4(10):1254-8.

12. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 21:2636-2644.

13. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, Snee M, O'Brien M, Thomas G, Senan S, O'Byrne K, Kilburn LS, Spicer J, Landau D, Edwards J, Coombes G, Darlison L, Peto J; 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 Aug;12(8):763-72

14. Perrot M, McCaughan BC, Nakano T, Pass HI, Robinson BW, Rusch VW, Sugarbaker DJ, van Zandwijk N. The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. Weder W, Stahel RA, Baas P, Dafni U, de Lancet Oncol. 2011 Nov;12(12):1093-4; author reply 1094-5.

15. McDonald JC, McDonald AD. The epidemiology of mesothelioma in historical context. Eur Resp J 1996; 9: 1932-1942.

16. Wagner E. Das tuberkelähnliche Lymphadenom. Arch Heilk 1870; 11: 495–525.

17. Saccone A, Coblenz A. Endothelioma of the pleura. Am J Clin Pathol 1943; 13: 188–207.

18. Gloyne SR. Two cases of squamous carcinoma of the lung occurring in asbestosis. Tubercle 1935; 17: 5–10.

19. Wedler HW. Über den Lungenkrebs bei Asbestose. Dtsch Arch Klin Med 1943; 191: 189–209.

20. Weiss A. Pleurakrebs bei Lungenasbestose in vivo morphologisch gesichert. Medizinische 1953; 1: 93–94.

21. Leicher F. Primärer Deckzelltumor des Bauchfells bei Asbestose.
Arch Gewerbepath Gewerbehyg 1954; 13: 382–393.
22. Cartier P. Abstract of discussion. Arch Indust Hyg Med 1952; 5:
262.
23. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma
and asbestos exposure in the North Western Cape Province. Br J Ind
Med 1960; 17: 260–271.
24. Biancalana L, Masenti E, Varola F. Ricordi anatomici. In Biancalana
L, Masenti E, Varola F. Trattato di Tecnica Chirurgica Vol II. UTET
1988, p.11-20.
25. Lawrence GH: Considerations of the anatomy and physiology of the
pleural space. In: Lawrence GH, ed. Problems of the Pleural Space,
Philadelphia: WB Saunders; 1983.
26. Kanazawa K: Exchanges through the pleura.
In: Chrétien J, Bignon J, Hirsch A, ed. Pleura in Health and Disease,
New York: Marcel Dekker; 1985
27. Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C: Pleural liquid and solute
exchange. Am Rev Respir Dis 1990; 140:825.

28. Agostoni E, Taglietti A, Semikar I: Absorption forces of the capillaries of the visceral pleura in determination of the intrapleural pressure. *Am J Physiol* 1957; 191:277.
29. Ismail-Khan R, Robinson LA, Williams CC Jr, et al. Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review. *Cancer Control* 2006;13:255–263.
30. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002;29:2–17.
31. Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma Epidemiology, Carcinogenesis and Pathogenesis. *Curr Treat Options Onc* 2008; 92: 147-157.
32. Boyle P. Cancer in Europe. In: *A Decade of Cancer Education* (Apollonio U, ed). Venice:European School of Oncology, 1992.
33. Price B, Ware A. Mesothelioma trends in the United States: an update based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data for 1973 through 2003. *Am J Epidemiol* 2004;159:107–112.

34. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;353:1591–1603.
35. Hughes JM, Weill H. Asbestos exposure-quantitative assessment of risk. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:5-13.
36. Iwatsubo Y, Paireon JC, Boutin C, Ménard O, Massin N, Caillaud D, Orłowski E, Galateau-Salle F, Bignon J, Brochard P. Pleural mesothelioma: dose–response relation at low levels of asbestos exposure in a French populationbased case–control study. *Am J Epidemiol* 1998;148:133–142.
37. Bianchi C, Bianchi T. Malignant mesothelioma: global incidence and relationship with asbestos. *Ind Health* 2007;45:379–387.
38. Magnani C, Terracini B, Ivaldi C, et al. A cohort study on mortality among wives of workers in the asbestos cement industry in Casale Monferrato, Italy. *Br J Ind Med* 1993; 50: 779±784.
39. McDonald AD, McDonald JC. Malignant mesothelioma in North America. *Cancer* 1980; 46: 1650±1656.
40. Howel D, Arblaster L, Swinburne L, Schweiger M, Renvoize E, Hatton P. Routes of asbestos exposure and the development of

- mesothelioma in an English region. *Occup Environ Med* 1997; 54: 403-409.
41. Bourdes V, Boffetta P, Pisani P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. *Eur J Epid* 2000; 16:411-417.
42. Carbone M, Rdzanek MA. Pathogenesis of malignant mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2004;5:S46–S50.
43. Carbone M, Emri S, Dogan AU, et al. A mesothelioma epidemic in Cappadocia: scientific developments and unexpected social outcomes. *Nat Rev Cancer* 2007;7:147–154.
44. Becklake MR, Bagatin E, Neder JA. Asbestos-related diseases of the lungs and pleura: uses, trends and management over the last century. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:356–369.
45. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000;44:565–601.

46. Suzuki Y, Yuen SR, Ashley R. Short, thin asbestos fibers contribute to the development of human malignant mesothelioma: pathological evidence. *Int J Hyg Environ Health* 2005;208:201–210.
47. Yarborough CM. Chrysotile as a cause of mesothelioma: an assessment based on epidemiology. *Crit Rev Toxicol* 2006;36:165–187.
48. Bernstein DM, Chevalier J, Smith P. Comparison of Calidria chrysotile asbestos to pure tremolite: final results of the inhalation biopersistence and histopathology examination following short-term exposure. *Inhal Toxicol* 2005;17:427–449.
49. Bocchetta M, Di Resta I, Powers A, et al. Human mesothelial cells are unusually susceptible to simian virus 40-mediated transformation and asbestos cocarcinogenicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:10214–10219.
50. Yang H, Bocchetta M, Kroczyńska B, et al. TNF- α inhibits asbestos-induced cytotoxicity via a NF- κ B-dependent pathway, a possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:10397–10402.

51. Choe N, Tanaka S, Xia W, et al. Pleural macrophage recruitment and activation in asbestos-induced pleural injury. *Environ Health Perspect* 1997;105:1257–1260.
52. Liu Z, Klominek J. Chemotaxis and chemokinesis of malignant mesothelioma cells to multiple growth factors. *Anticancer Res* 2004;24:1625–1630.
53. Galffy G, Mohammed KA, Dowling PA, et al. Interleukin 8: an autocrine growth factor for malignant mesothelioma. *Cancer Res* 1999;59:367–371.
54. Strizzi L, Catalano A, Vianale G, et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma. *J Pathol* 2001;193:468–475.
55. Cacciotti P, Libener R, Betta P, et al. SV40 replication in human mesothelial cells induces HGF/Met receptor activation: a model for viral-related carcinogenesis of human malignant mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:12032–12037.
56. Edwards JG, Swinson DE, Jones JL, Muller S, Waller DA, O’Byrne KJ. Tumor necrosis correlates with angiogenesis and is a predictor of

- poor prognosis in malignant mesothelioma. *Chest* 2003;124:1916–23.
57. Tolnay E, Kuhnen C, Wiethage T, König JE, Voss B, Müller KM. Hepatocyte growth factor/scatter factor and its receptor c-Met are overexpressed and associated with an increased microvessel density in malignant pleural mesothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998;124:291–6.
58. Catalano A, Rodilossi S, Rippo MR, Caprari P, Procopio A. Induction of stem cell factor/c-Kit/slug signal transduction in multidrug-resistant malignant mesothelioma cells. *J Biol Chem* 2004;279:46706–14.
59. Xu A, Zhou H, Yu DZ, et al. Mechanisms of the genotoxicity of crocidolite asbestos in mammalian cells: implication from mutation patterns induced by reactive oxygen species. *Environ Health Perspect* 2002;110:1003–1008.
60. Shukla A, Gulumian M, Hei TK, et al. Multiple roles of oxidants in the pathogenesis of asbestos induced diseases. *Free Radic Biol Med* 2003;34:1117–1129.

61. Ault, JG, Cole RW, Jensen CG, Jensen LC, Bachert LA, Rieder
Behavior of crocidolite asbestos during mitosis in living vertebrate
lung epithelial cells. *Cancer Res* 1995; 55: 792–98.
62. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of
mesothelioma. *Semin Oncol.* 2002 Feb;29(1):2-17.
63. Murthy SS, Testa JR. Asbestos, chromosomal deletions, and tumor
suppressor gene alterations in human malignant mesothelioma. *J.
Cell. Physiol* 1999;180:150–157.
64. Taguchi T, Jhanwar SC, Siegfried JM, Keller SM, Testa JR.
Recurrent deletions of specific chromosomal sites in 1p, 3p,6q, and
9p in human malignant mesothelioma. *Cancer Res*1993;53:4349–55.
65. Flejter WL, Li FP, Antman KH, Testa JR. Recurring loss involving
chromosomes 1, 3 and 22 in malignant mesothelioma: possible sites
of tumor suppressor genes. *Genes Chromosom Cancer* 1989;1:148–
54.
66. Hagemeyer A, Versnel A, Van Drunen E, et al. Cytogenetic analysis
of malignant mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;47:1–28.

67. Fletcher A, Kazakewich HP, Hoffer FA, et al. Diagnostic relevance of clonal cytogenetic aberrations in malignant soft tissue tumors. *N Engl J Med* 1991;324:436–42.
68. Simeonova PP, Luster MI. Asbestos induction of nuclear transcription factors and interleukin 8 gene regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;15:787–95.
69. Xio S, Li D, Vijg J, Sugarbaker DJ, Corson JM, Fletcher JA. Codeletion of p15 and p16 in primary malignant mesothelioma. *Oncogene* 1995;11:511–5.
70. Testa JR, Giordano A. SV40 and cell cycle perturbations in malignant mesothelioma. *Semin. Cancer Biol* 2001;11:31–38.
71. Xiao GH, Gallagher R, Shetler J, et al. The *NF2* tumor suppressor gene product, merlin, inhibits cell proliferation and cell cycle progression by repressing cyclin D1 expression. *Mol. Cell. Biol* 2005;25:2384–2394.
72. Xiao GH, Beeser A, Chernoff J, Testa JR. p21-activated kinase links Rac/Cdc42 signaling to merlin. *J. Biol. Chem* 2002;277:883–886.

73. Poulikakos PI, Xiao GH, Gallagher R, et al. Re-expression of the tumor suppressor NF2/merlin inhibits invasiveness in mesothelioma cells and negatively regulates FAK. *Oncogene* 2006;25:5960–5968.
74. Murthy SS, Shen T, De Rienzo A, et al. Expression of GPC3, an X-linked recessive overgrowth gene, is silenced in malignant mesothelioma. *Oncogene* 2000;20:410–6.
75. Altomare DA, Vaslet CA, Skele KL, et al. A mouse model recapitulating molecular features of human mesothelioma. *Cancer Res* 2005;65:8090–8095.
76. Carbone M, Pass HI, Miele L, et al. New developments about the association of SV40 with human mesothelioma. *Oncogene* 2003;22:5173–5180.
77. Pass HI, Bocchetta M, Carbone M. Evidence of an important role for SV40 in mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004;14:489–495.
78. Cutrone R, Lednicky J, Dunn G, et al. Some oral poliovirus vaccines were contaminated with infectious SV40 after 1961. *Cancer Res* 2005;6:10273–10279.

79. Wong M, Pagano JS, Schiller JT, et al. New associations of human papillomavirus, Simian virus 40, and Epstein-Barr virus with human cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(24):1832–1836.
80. López-Ríos F, Illei PB, Rusch V, et al. Evidence against a role for SV40 infection in human mesotheliomas and high risk of false-positive PCR results owing to presence of SV40 sequences in common laboratory plasmids. *Lancet* 2004;364:1157–1166.
81. Gazdar AF, Butel JS, Carbone M. SV40 and human tumours: myth, association or causality? *Nat Rev Cancer* 2002;2:957–964.
82. Shivapurkar N, Wiethage T, Wistuba II, et al. Presence of simian virus 40 sequences in malignant mesotheliomas and mesothelial cell proliferations. *J Cell Biochem* 1999;76:181–188.
83. Carbone M, Rizzo P, Pass H. Simian virus 40: the link with human malignant mesothelioma is well established. *Anticancer Res* 2000;20:875–877.
84. Bocchetta M, Elias S, De Marco MA, et al. The SV40 large T antigen-p53 complexes bind and activate the insulin-like growth factor-I promoter stimulating cell growth. *Cancer Res* 2008;68:1022–1029.

85. Foddis R, De Rienzo A, Broccoli D, et al. SV40 infection induces telomerase activity in human mesothelial cells. *Oncogene* 2002;21:1434–1442.
86. Bocchetta M, Miele L, Pass HI, Carbone M. Notch-1 induction, a novel activity of SV40 required for growth of SV40-transformed human mesothelial cells. *Oncogene* 2003;22:81–89.
87. Kroczyńska B, Cutrone R, Bocchetta M, et al. Crocidolite asbestos and SV40 are cocarcinogens in human mesothelial cells and in causing mesothelioma in hamsters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:14128–14133.
88. Robinson C, van Bruggen I, Segal A, et al. A novel SV40 TAg transgenic model of asbestos-induced mesothelioma: malignant transformation is dose dependent. *Cancer Res* 2006;66:10786–10794.
89. Pietruska JR, Kane AB. SV40 oncoproteins enhance asbestos-induced DNA double-strand breaks and abrogate senescence in murine mesothelial cells. *Cancer Res* 2007;67:3637–3645.

90. Saffiotti, U. mesothelioma carcinogenesis:in vivo models. In: Pass, HI.; Vogelzang, NJ.; Carbone, M., editors. malignant Mesothelioma. New York, NY: Springer; 2005. p. 60.
91. Amin AM, Mason C, Rowe P. Diffuse malignant mesothelioma of the peritoneum following abdominal radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:214–215.
92. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1354–1365.
93. Brown LM, Howard RA, Travis LB. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006;107:2741–2742.
94. Teta MJ, Lau E, Scurman BK, et al. Therapeutic radiation for lymphoma: risk of malignant mesothelioma. *Cancer* 2007;109:1432–1438.
95. Cavazza A, Travis LB, Travis WD, et al. Post-irradiation malignant mesothelioma. *Cancer* 1996;77:1379–1385.

96. Gordon GJ, Jensen RV, Hsiao LL, et al: Translation of microarray data into clinically relevant cancer diagnostic tests using gene expression ratios in lung cancer and mesothelioma. *Cancer Res* 2002; 62:4963-4967.
97. Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al. Mesothelin-family proteins and the diagnosis of mesothelioma. *Lancet*. 2003;362:1612-1616.
98. Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med*. 2005;353:1564-1573.
99. Robinson BW, Muck AW, Lake RA. Malignant Mesothelioma. *Lancet* 2005; 366:397-408.
100. Robinson BW. Soluble mesothelin-related protein – a sensitive new marker for mesothelioma. *Am J Oncol Rev* 2004; 3: 230–33.
101. Tobler M, Watson G, Leavitt D: Intensity-modulated photon arc therapy for treatment of pleural mesothelioma. *Med Dosim* 2002; 27:255-259.
102. Forster K, Smythe W, Starkschall G, et al: Intensity-modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the

- treatment of malignant mesothelioma: Clinical implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:606-616.
103. Allen AM, Czerminska M, Jänne PA, et al: Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:640-645.
104. Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Leurt T, Luketich JD, Rice TW. *Pleural Tumors In Pearson's Thoracic & Esophageal Surgery*. Churchill Livingstone Elseviere 2008.
105. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, et al: Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1364-1370.
106. Jaklitsch MT, Grondin SC, Sugarbaker DJ: Treatment of malignant mesothelioma. *World J Surg* 2001; 25:210-217.
107. Whitaker D, Shilkin KB: Diagnosis of pleural malignant mesothelioma in life: A practical approach. *J Pathol* 1984; 143:147-175.

108. Adams RF, Gleeson FV: Percutaneous image-guided cutting-needle biopsy of the pleura in the presence of a suspected malignant effusion. *Radiology* 2001; 219:510-514.
109. Zellos LS, Sugarbaker DJ. Multimodality treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol.* 2002;29:41-50.
110. Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG, et al: Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: Results in 120 consecutive patients. *Ann Surg* 1996; 224:288-294.discussion 294–296.
111. Herndon JE, II, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998;113:723-31.
112. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Initial analysis of the International Association for the Study of Lung Cancer Mesothelioma Database. *J Thorac Oncol* 2012;7:1631-9.

113. Davidson B. Prognostic factors in malignant pleural mesothelioma. *Hum Pathol* 2015;46:789-804.
114. Pass HI, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Supplementary prognostic variables for pleural mesothelioma: A report from the IASLC Staging Committee. *J Thorac Oncol* 2014;9(6):856-64.
115. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998;16:145—52.
116. Carmichael J, Degraff W, Gamson J, et al: Radiation sensitivity of human lung cancer cell lines. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 25:527-534.
117. Ball DL, Cruickshank DG: The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: Review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin oncol* 1990; 13:4-9.
118. Boutin C, Rey F, Viallat JR: Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural

- mesothelioma: A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108:754-758
119. Forster K, Smythe W, Starkschall G, et al: Intensity-modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma: Clinical implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:606-616.
120. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, DeCamp Jr MM, Swanson SJ, Liptay MJ, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1997;3:334—8.
121. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, Bains MS, Downey RJ, Ginsberg RJ. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;22:788—95.
122. Solheim O, Saeter G, Finnanger A, Stenwig A: High dose methotrexate in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura: A phase II study. *Br J Cancer* 1992; 65:956-960.

123. Baas P: Chemotherapy for malignant mesothelioma: From doxorubicin to vinorelbine. *Semin Oncol* 2002; 29:62-69.
124. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002;38:111–21.
125. Zidar B, Green S, Pierce HI, et al: A phase II evaluation of cisplatin in unresectable diffuse malignant mesothelioma: A Southwest Oncology Group Study. *Invest New Drugs* 1998; 6:223-226.
126. Planting AS, Schellens JH, Goey SH, et al: Weekly high-dose cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 1994; 5:373-374.
127. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, et al: Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:1556-1561
128. Nowak AK, Lake RA, Kindler HL, Robinson BW. New approaches for mesothelioma: biologics, vaccines, gene therapy, and other novel agents. *Semin Oncol* 2002; 29: 82–96.

129. Sekido Y, Pass HI, Bader S, Mew DJ, Christman MF, Gazdar AF, et al. Neurofibromatosis type 2 (*NF2*) gene is somatically mutated in mesothelioma but not in lung cancer. *Cancer Res.* 1995;55:1227-31.
130. Flores RM, Krug L, Vincent A, Rozenzweig K, Akhurst T, Heelan R, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma (MPM). A phase II trial. *ASCO Proceedings* #4119. 2004.
131. Battifora H, McCaughey WTE. Tumors of the Cardiovascular System. *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2003.
132. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Larson SM, Rusch VW. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:11-6.
133. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Zakowski M, Dycoco J, Larson SM, et al. Positron emission tomography (PET) predicts survival in malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:763-8.

134. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1799-804.
135. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 1999;17:25-30.
136. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, van Klaveren RJ, van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol.* 2005;23:6881-9.
137. Rusch VW, Saltz L, Venkatraman E, Ginsberg R, McCormack P, Burt M, et al. A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 1994;12:1156-63.
138. Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT, Ja'anne PA, Chirieac LR, et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication

- and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2006;24:1561-7.
139. Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Thomas G, Russo A, Smith P, et al. Phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunochemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol.* 1997;4:628-33.
140. Lu C, Perez-Soler R, Piperdi B, Walsh GL, Swisher SG, Smythe WR, et al. Phase II study of a liposome-entrapped cisplatin analog (L-NDDP) administered intrapleurally and pathologic response rates in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3495-501.
141. Maziak DE, Gagliardi A, Haynes AE, Mackay JA, Evans WK. Cancer Care Ontario program in evidence-based care lung cancer disease site group. Surgical management of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and evidence summary. *Lung Cancer* 2005;48:157–69.
142. Cardillo GF, Facciolo F, Carbone L, et al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:302–305.

143. de Campos JR, Vargas FS, de Campos Werebe E, et al. Thoracoscopic talc poudrage: a 15-year experience. *Chest* 2001; 119:801–806.
144. Diacon AH, Wyser C, Bollinger CT, et al. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1445–1449.
145. Viallat JR, Rey F, Astoul P, et al. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions: a review of 360 cases. *Chest* 1996; 110:1387–1393.
146. Zellos L, Jaklitsch M, Bueno R, Sugarbaker D: Treatment of malignant mesothelioma: Extrapleural pneumonectomy with intraoperative chemotherapy. In Zellos L, Jaklitsch MT, Bueno R, Sugarbaker DJ (eds): *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery: A Comparative Atlas*, Vol 11, Issue 1. Spring 2006, pp 45–56.
147. Rusch VW. Pleurectomy/decortication in the setting of multimodality treatment for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;9:367-372.

148. Stewart DJ, Martin-Ucar A, Pilling JE, et al. The effect of extent of local resection on patterns of disease progression in malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:245-252.
149. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, et al: Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:138-146.
150. Maggi G, Casadio C, Cianci R, Rena O, Ruffini E. Trimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19:346—50.
151. Brancatisano RP, Joseph MG, McCaughan BC: Pleurectomy for mesothelioma. *Med J Aust* 1991; 154:455-457.
152. Law MR, Gregor A, Hodson ME, Bloom HJ, Turner-Warwick M. Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax* 1984;39:255—9.
153. Linden C, Mercke C, Albrechtsson U, et al: Effect of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and

- cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas: A onrandomized phase II study. *Eur Respir J* 1996; 9:2565-2572
154. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, et al: Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:334-338.
155. McCormack PM, Nagasaki F, Hilaris BS, Martini N: Surgical treatment of pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:834-842
156. Achatzy R, Beba W, Ritschler R, et al: The diagnosis, therapy and prognosis of diffuse malignant mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3:445-447.discussion 448
157. Allen K, Faber L, Warren WH: Malignant pleural mesothelioma: Extrapleural pneumonectomy and pleurectomy. *Chest Surg Clin North Am* 1994; 4:113-126.
158. Rusch V, Ginsberg R: New concepts in the staging of mesothelioma. Invited comment to Chapter 26. In: Deslauriers J, Lacquet LK, et al ed. *Thoracic Surgery: Surgical Management of Pleural Diseases*, St. Louis: CV Mosby; 1990:336-343

159. Lee JD, Perez S, Wang H-J, Figlin RA, Holmes EC. Intrapleural chemotherapy for patients with incompletely resected malignant mesothelioma: the UCLA experience. *J Surg Oncol* 1995;60:262—7.
160. Sauter ER, Langer C, Coia LR, Goldberg M, Keller SM. Optimal management of malignant mesothelioma after subtotal pleurectomy: revisiting the role of intrapleural chemotherapy and postoperative radiation. *J Surg Oncol* 1995;60:100—5.
161. Colleoni M, Sartori F, Calabr`o F, et al. Surgery followed by intracavitary plus systemic chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Tumori* 1996;82:53—6.
162. Lang-Lazdunski L, Bille A, Papa S, Marshall S, Lal R, Galeone C, Landau D, Steele J, Spicer J. Pleurectomy/decortication, hyperthermic pleural lavage with povidone-iodine, prophylactic radiotherapy, and systemic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma: a 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Feb;149(2):558-65
163. Zucali Ap, Giaccone G. Biology and management of malignant pleural mesothelioma *Eur J Cancer* 2006; 42:2706-2014

164. DaValle MJ, Faber LP, Kittle CF, Jensik RJ: Extrapleural pneumonectomy for diffuse, malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1986; 42:612-618.
165. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC: The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:1-9
166. Sugarbaker DJ, Heher EC, Lee TH, et al: Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy, and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:10-14.discussion 14–15.
167. Sugarbaker DJ, Mentzer SJ, Strauss G: Extrapleural pneumonectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:941-946.
168. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, et al: Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993; 11:1172-1178.
169. DeVita V, Hellman S, Rosneberg S. *Cancer: principles and practice of oncology*, 6th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

170. Chailleux E, Dabouis G, Pioche D, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: a study of 167 patients. *Chest* 1988;93:159—62.
171. Ruffie P, Feld R, Minkin S, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989;7:1157—68.
172. Harvey JC, Fleischman EH, Kagan AR, Streeter OE. Malignant pleural mesothelioma: a survival study. *J Surg Oncol* 1990;45:40—2.
173. Branscheid D, Krysa S, Bauer E, Bulzebruck H, Schirren J. Diagnostic and therapeutic strategy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:466—73.
174. Huncharek M, Kelsey K, Mark EJ, et al. Treatment and survival in diffuse malignant pleural mesothelioma: a study of 83 cases from the Massachusetts General Hospital. *Anticancer Res* 1996;16:1265—8.
175. Lampl L, Jakob R. How should we treat malignant pleural mesothelioma? *Acta Chir Hung* 1999;38:87—90.

176. Aziz T, Jilaihawi A, Prakash D. The management of malignant pleural mesothelioma: single centre experience in 10 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:298—305.
177. de Vries WJ, Long MA. Treatment of mesothelioma in Bloemfontein South Africa. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:434—40.
178. Rusch VW: A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995; 108:1122-1128.
179. Antman K, Shemin R, Ryan L, et al. Malignant mesothelioma: prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital experience over two decades. *J Clin Oncol* 1988;6:147—53.
180. Treasure T. Surgery for mesothelioma: MARS landing and future missions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37:509-510.
181. Sugarbaker P, Jablonski K: Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients, with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995; 221:124-132.

182. Rusch VW, Niedzwiecki D, Tao Y, et al. Intrapleural cisplatin and mitomycin for malignant mesothelioma following pleurectomy: pharmacokinetic studies. *J Clin Oncol* 1992;10: 1001—6.
183. Baas P, Boogerd W, Dalesio O, et al: Thalidomide in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 48:291-296.
184. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, Lu C, Krug LM, Stevenson JP, Jänne PA, Quinn DI, Koczywas MN, Brahmer JR, Albain KS, Taber DA, Armato SG 3rd, Vogelzang NJ, Chen HX, Stadler WM, Vokes EE. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 10;30(20):2509-15
185. Friedberg JS, Mick R, Stevenson J, et al: A phase I study of Foscan-mediated photodynamic therapy and surgery in patients with mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:952-959.
186. Moskal TL, Dougherty TJ, Urschel JD, et al: Operation and photodynamic therapy for pleural mesothelioma: 6-Year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1128-1133

187. Ris H: Photodynamic therapy as an adjunct to surgery for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49:S65-S68.
188. Upham JW, Garlepp MJ, Musk AW, Robinson BW: Malignant mesothelioma: New insights into tumour biology and immunology as a basis for new treatment approaches. *Thorax* 1995; 50:887-893.
189. Boutin C, Viallat JR, Van Zandwijk N, et al: Activity of intrapleural recombinant gamma-interferon in malignant mesothelioma. *Cancer* 1991; 67:2033-2037
190. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I, et al: Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1994; 74:2460-2467.
191. Castagneto B, Zai S, Mutti L, et al: Palliative and therapeutic activity of IL-2 immunotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma with pleural effusion: Results of a phase II study on 31 consecutive patients. *Lung Cancer* 2001; 31:303-310.
192. Bard M, Ruffie P: Malignant mesothelioma: Medical oncology. Standards, new trends, trials: The French experience. *Lung Cancer* 2004; 45(Suppl 1):S129-S131.

193. Monti G, Jaurand MC, Monnet I, et al: Intrapleural production of interleukin 6 during mesothelioma and its modulation by gamma-interferon treatment. *Cancer Res* 1994; 54:4419-4423.
194. Robinson BWS, Bowman R, Christmas T, Musk AW, Manning LS. Immunotherapy for malignant mesothelioma: use of interleukin-2 and interferon alpha. *Interferons Cytokines* 1991; 18: 5–7.
195. Culver KW, Blaese RM: Gene therapy for cancer. *Trends Genet* 1994; 10:174-178.
196. Stermán DH, Recio A, Vachani A, et al: Long-term follow-up of patients with malignant pleural mesothelioma receiving high-dose adenovirus herpes simplex thymidine kinase/ganciclovir suicide gene therapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11:7444-7453
197. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85: 365-376.

198. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.
199. Lee TT, Everett DL, Shu H-KG, Jahan TM, Roach M III, Speight JL, Cameron RB, Phillips TL, Chan A, Jablons DM. Radical pleurectomy/decortications and intraoperative radiotherapy followed by conformal radiation with or without chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:1183—9.
200. Flores R. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Lung Cancer* 2005;49S1:S71—4.
201. Edwards JG, Stewart DJ, Martin-Ucar A, Muller S, Richards C, Waller DA. The pattern of lymph node involvement influences outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:981—7.

202. Martin-Ucar AE, Edwards JG, Rengajaran A, Muller S, Waller DA. Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma. Predictors of survival and symptom control. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1117—21.
203. Stewart DJ, Martin-Ucar AE, Edwards JG, West K, Waller DA. Extra-pleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: the risks of induction chemotherapy, right-sided procedures and prolonged operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:373—8.
204. Aigner C, Hoda MA, Lang G, Taghavi S, Marta G, Klepetko W. Outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Jul;34(1):204-7.
205. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, Van de Pol M, Hasan B, Klomp HM, Abdelrahman AM, Welch J, van Meerbeeck JP; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lung Cancer Group. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J*. 2010 Dec;36(6):1362-9.

206. Rena O, Casadio C. Extrapleural pneumonectomy for early stage malignant pleural mesothelioma: a harmful procedure. *Lung Cancer* 2012;77(1):151-5.
207. Wanebo HJ, Martini N, Melamed MR, et al. Pleural mesothelioma. *Cancer* 1976;38:2481–2488.
208. Neragi-Miandoab S, Richards WG, Sugarbaker DJ. Morbidity, mortality, mean survival, and the impact of histology on survival after pleurectomy in 64 patients with malignant pleural mesothelioma. *Int J Surg* 2008;6:293–297.
209. Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M, et al. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer* 2011;71:75–81.
210. Teh E, Fiorentino F, Tan C, et al. A systematic review of lung sparing extirpative surgery for pleural mesothelioma. *J R Soc Med* 2010;104:69–80
211. Pass HI, Kranda K, Temeck BK, Feuerstein IR, Steimberg SM. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 215-222.

212. Rice TW, Adelstein DJ, Kirby TJ, et al. Aggressive multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1994;58:24—9.
213. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al. Swiss Group for Clinical Cancer Research. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18:1196–1202.
214. 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;27:1413–1418.
215. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012;7:737-43
216. 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.

217. Rea F, Marulli G, Bortolotti L, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma (MPM): Feasibility and results. *Lung Cancer* 2007;57:89-95.
218. Friedberg JS, Culligan MJ, Mick R, et al. Radical pleurectomy and intraoperative photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93(5):1658-65
219. Lang-Lazdunski L, Bille A, Belcher E, et al. Pleurectomy/decortication, hyperthermic pleural lavage with povidone-iodine followed by adjuvant chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2011; 6(10):1746-52.
220. Antman K, Shemin R, Ryan L et al. Malignant mesothelioma: prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital experience over two decades, 1965-1985. *J Clin Oncol* 1988; 6: 147-153.
221. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000;55:731-5.

222. Burgers JA, Damhuis RAM. Prognostic factors in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2004;45S1:S49—54.
223. Steele JPC. Prognostic factors in mesothelioma. *Semin Oncol* 2002;29:36—40.
224. Sugarbaker DJ, Wolf AS, Chirieac LR, Godleski JJ, Tilleman TR, Jaklitsch MT, Bueno R, Richards WG Clinical and pathological features of three-year survivors of malignant pleural mesothelioma following extrapleural pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Feb 8.
225. Pilling JE, Dusmet ME, Ladas G, Goldstraw P Prognostic factors for survival after surgical palliation of malignant pleural effusion. *J Thorac Oncol.* 2010 Oct;5(10):1544-50.
226. Nowak AK, Armato SG, III, Ceresoli GL, Yildirim H, Francis RJ. Imaging in pleural mesothelioma: A review of imaging research presented at the 9th International Meeting of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer* 2010;70:1-6.
227. Kadota K, Kachala SS, Nitadori J-I, Suzuki K, Dunphy MPS, Sima CS, et al. High-SUVmax on FDG-PET indicates pleomorphic

- subtype in epithelioid malignant pleural mesothelioma: Supportive evidence to reclassify pleomorphic as non-epithelioid histology. *J Thorac Oncol* 2012;7(7):1192-7.
228. Ceresoli GL, Grosso F, Zucali PA, Mencoboni M, Pasello G, Ripa C, et al. Prognostic factors in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: Results of a multicenter survey. *Br J Cancer* 2014;111:220-6.
229. Kataoka Y, Yamamoto Y, Otsuki T, Shinomiya M, Terada T, Fukuma S, et al. A new prognostic index for overall survival in malignant pleural mesothelioma: the rPHS (regimen, PS, histology or stage) index. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(6):562-8.
230. Treasure T, Sedrakyan A. Pleural mesothelioma: little evidence, still time to do trials. *Lancet* 2004;364:1183—5.
231. Maziak DE, Gagliardi A, Haynes AE, Mackay JA, Evans WK. Surgical management of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and evidence summary. *Lung Cancer* 2005;48:157—69.
232. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients

with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomized feasibility study. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):763-72.

233. Hiddinga BI, Van Meerbeeck JP. Surgery in Mesothelioma – Where Do We Go after MARS? *J Thorac Oncol.* 2013;8(5):525-9.

234. Treasure T. Surgery for mesothelioma: MARS landing and future missions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;3:509–510.

RINGRAZIAMENTI

Il mio primo ringraziamento va ai miei genitori e ai miei amici, da cui ho ricevuto costanti sollecitazioni, importanti incoraggiamenti e fondamentale sostegno.

Grazie al Dr Ugo Pastorino, che con la Sua disponibilità, considerazione, professionalità e pazienza ha guidato il mio percorso di ricerca nel trattamento del mesotelioma.

Dovuto e sincero è il ringraziamento che rivolgo al mio Maestro, Prof. Piero Borasio, dal cui sapere di Medico e Docente, ho attinto largamente in questi anni. La sua passione per la Chirurgia rimarrà per me l'insegnamento più grande.

Un sentito ringraziamento anche al Dr Valerie W Rusch, per l'opportunità di trascorrere un anno al Memorial Sloan Kettering Cancer Center, potendo continuare con Lei come mentore il mio progetto di ricerca sul mesotelioma e la mia crescita chirurgica.

Un ringraziamento sincero alla fondazione Adele e Bruno Onlus (Tradate, VA) per aver finanziato il mio programma di dottorato e la ricerca sul mesothelioma.

Un sentito e dovuto ringraziamento alla Dr.ssa Bertocchi e alla Dr.ssa Gisabella per il prezioso aiuto e sostegno in questi anni nel raccogliere i dati.

Un profondo ringraziamento va inoltre a tutti i chirurghi del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, ma in particolare al dr M. Bains, al Dr N Rizk per il loro supporto e i loro consigli durante il mio anno trascorso a New York.