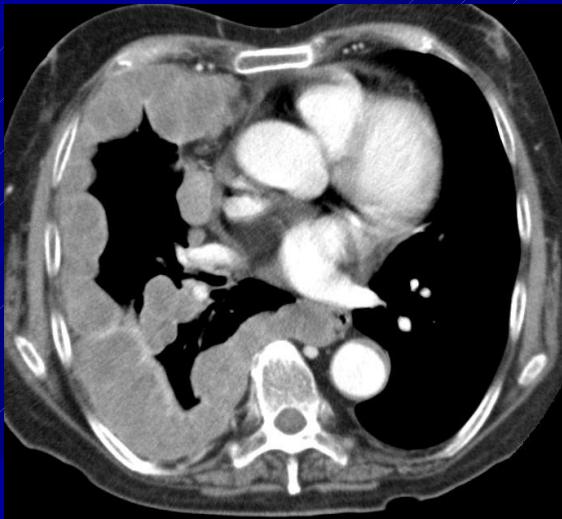


I Tumori Pleurici

Pietro Pirina

Clinica Pneumologica - Sassari



Alghero 20.04.2013



Neoplasie della Pleura

Classificazione

PRIMITIVE

BENIGNE

- Ad origine dalle cellule submesoteliali
(Tumore Fibroso Solitario della Pleura)

MALIGNE

- Ad origine dal mesotelio
(Mesotelioma Pleurico Maligno)

SECONDARIE

MESOTELIOMA MALIGNO

Il mesotelioma maligno di origine pleurica è una neoplasia ad elevata malignità che origina dalle cellule mesoteliali caratterizzato da un'ampia eterogeneità in termini di manifestazioni cliniche, aspetti diagnostici istologici ed evoluzione prognostica



EPIDEMIOLOGIA 1



- Rappresenta il tumore pleurico maligno primitivo più frequente.
- La forte associazione tra mesotelioma ed inalazione di fibre di asbesto è nota sin dalla fine del 1900. Il picco di produzione ed utilizzo di asbesto si è avuto negli anni 1960, 1970 e 1980. Poichè lo sviluppo del mesotelioma si ha generalmente dopo 20 o più anni dall'esposizione, con un picco che coincide con i 35-40 anni, ci si aspetta che l'incidenza del mesotelioma aumenti in modo drammatico nei prossimi anni fino al picco che dovrebbe aversi intorno al 2020

EPIDEMIOLOGIA 2

- I dati italiani di incidenza rilevati attraverso il Registro Nazionale Tumori, evidenziano un trend in crescita con picchi in alcune aree, ove è stata forte in passato l'esposizione ad asbesto.

- Incidenza in Italia:

Italia 1,6/100.000

Genova 5.9/100.000

Trieste 6.3 /100.000

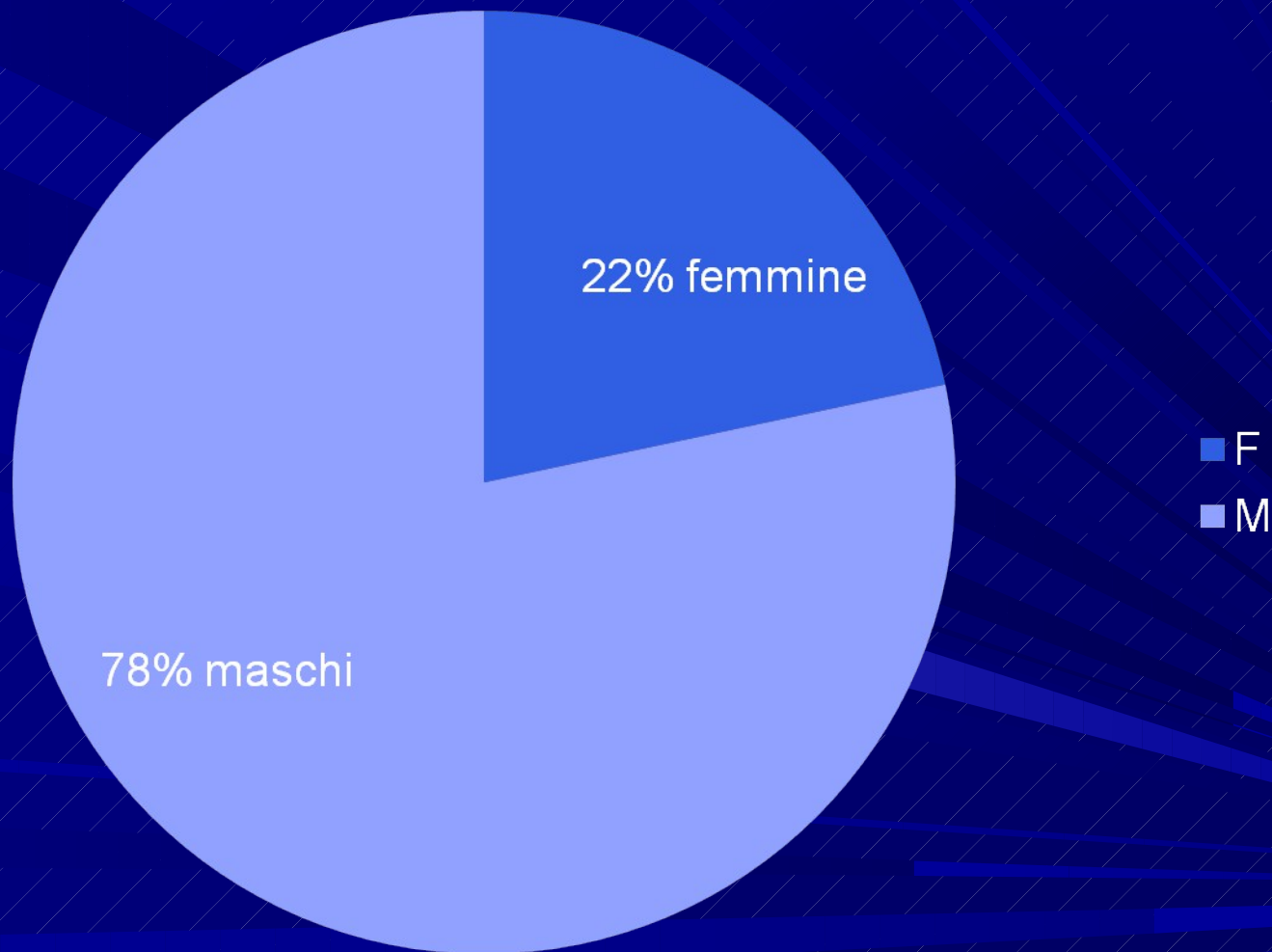
La Spezia 9.8 /100.000.



Aree ad elevata esposizione

- L'Italia resta ad oggi uno dei paesi europei con maggiore incidenza di mesotelioma maligno, ciò è confermato anche dai dati sulla mortalità; nel 1994 ci sono stati in Italia 998 morti per tale patologia (654 maschi e 344 femmine).

Nord Sardegna 2000 – 2012: 60 casi di Mesotelioma Pleurico



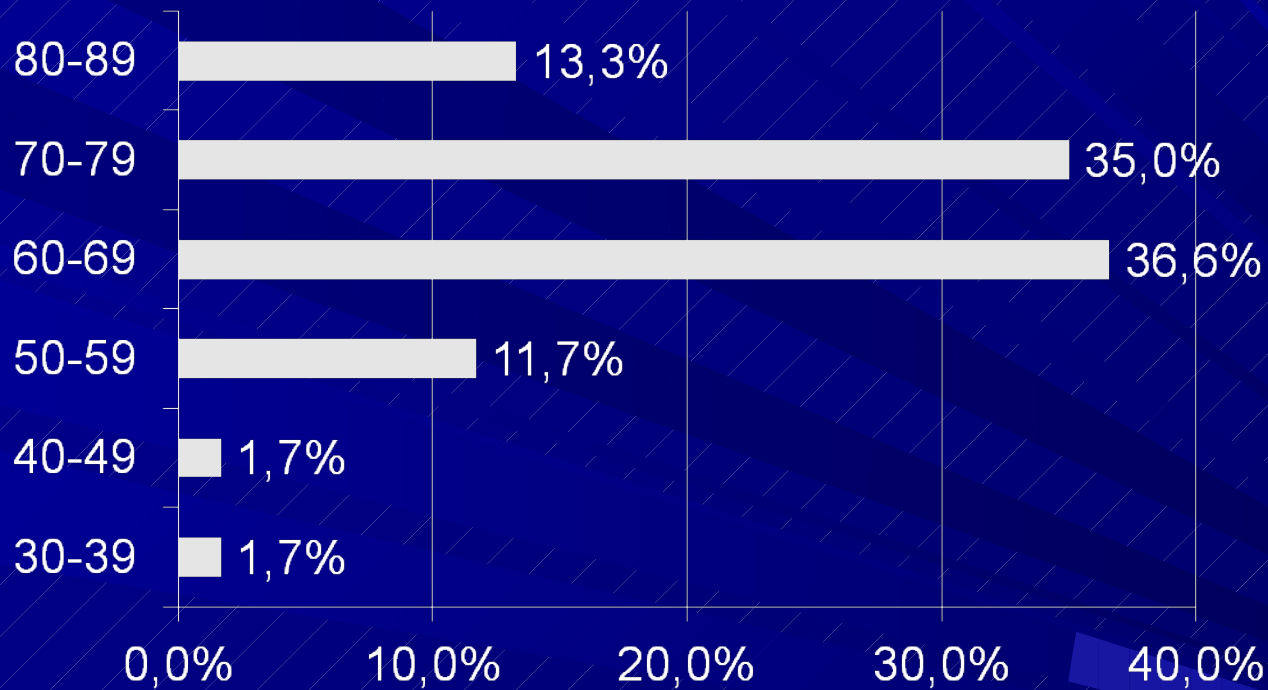
Nord Sardegna 2000 – 2012

Numero casi/anno



Nord Sardegna 2000 – 2012

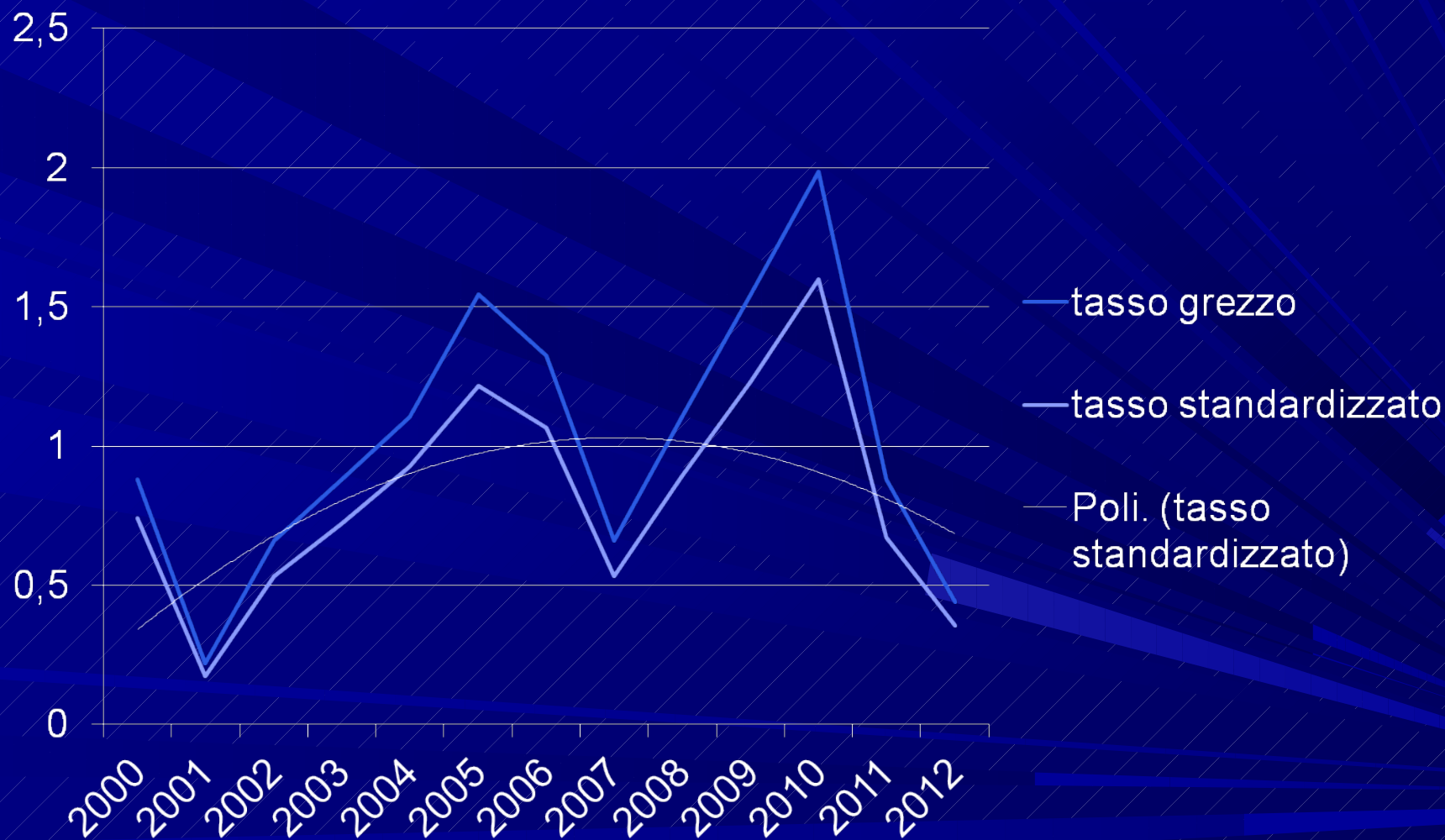
% casi per classi d'età



	M età	F età
Media	68,4	64,8
Min	52	49
Max	86	81

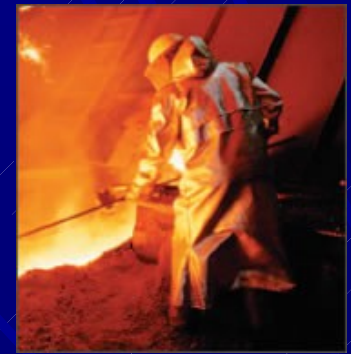
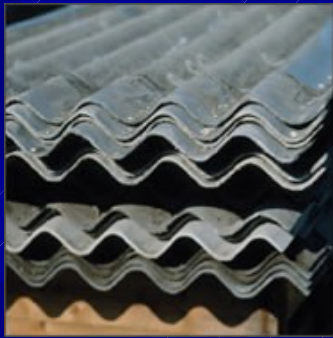
Nord Sardegna 2000 – 2012

Tassi di incidenza (popolazione generale)

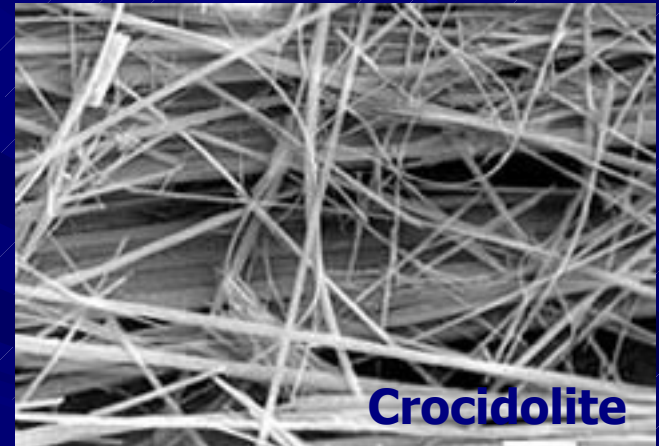


Il Mesotelioma

Esposizione all'asbesto



Carcinogenesi



Latenza 20-40 anni



EZIOPATOGENESI1

- La causa più importante di mesotelioma è rappresentata dall'esposizione, per via inalatoria, a fibre di asbesto. Si ritiene infatti che circa il 70% dei casi di mesotelioma pleurico siano associati ad una chiara, documentata esposizione a tali fibre.

EZIOPATOGENESI 2

- Le categorie di operai a maggiore rischio sono rappresentate dagli addetti all'estrazione, separazione, manipolazione, filatura del minerale, nonché i "coibentisti", lavoratori dei cantieri navali.

Ad oggi il meccanismo con cui l'asbesto possa causare il Mesotelioma è sconosciuto, sebbene si ritiene che le fibre minerali possano causare, attraverso una azione irritativa, reazioni biochimiche con inattivazione di geni onco-soppressori.

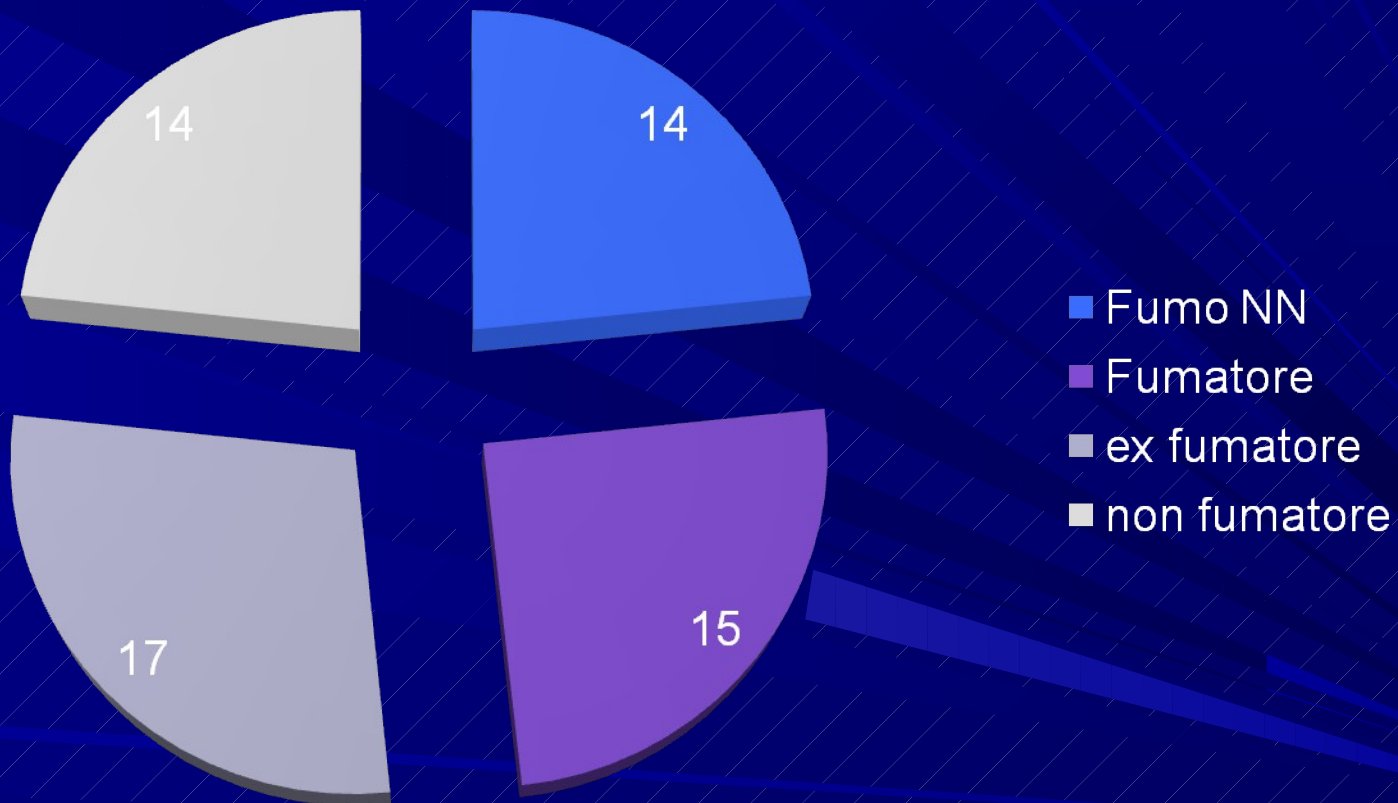
EZIOPATOGENESI 3

- Le radiazioni ionizzanti verso organi sopradiaframmatici rappresentano un altro importante fattore di rischio per lo sviluppo di mesotelioma pleurico. Diversi, infatti, sono gli studi che dimostrano come i trattamenti radioterapici di organi sopradiaframmatici, effettuati per il trattamento di linfomi Hodgkin e non Hodgkin e carcinoma testicolare, rappresentino un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasia pleurica maligna.
- Il ruolo del Simian Virus (SV40) nella etiologia del mesotelioma pleurico è controverso. L'infezione da virus SV40 e l'esposizione contemporanea all'asbesto giocherebbero un effetto sinergico nella genesi del mesotelioma. L'asbesto, d'altra parte, si è dimostrato capace di indurre alterazioni genetiche sul braccio corto dei cromosomi 1, 3 e 9 e sul braccio lungo dei cromosomi 6, 15 e 22

Tali fattori di rischio vanno sempre ricercati nel caso in cui non sia dimostrabile l'esposizione ad asbesto.

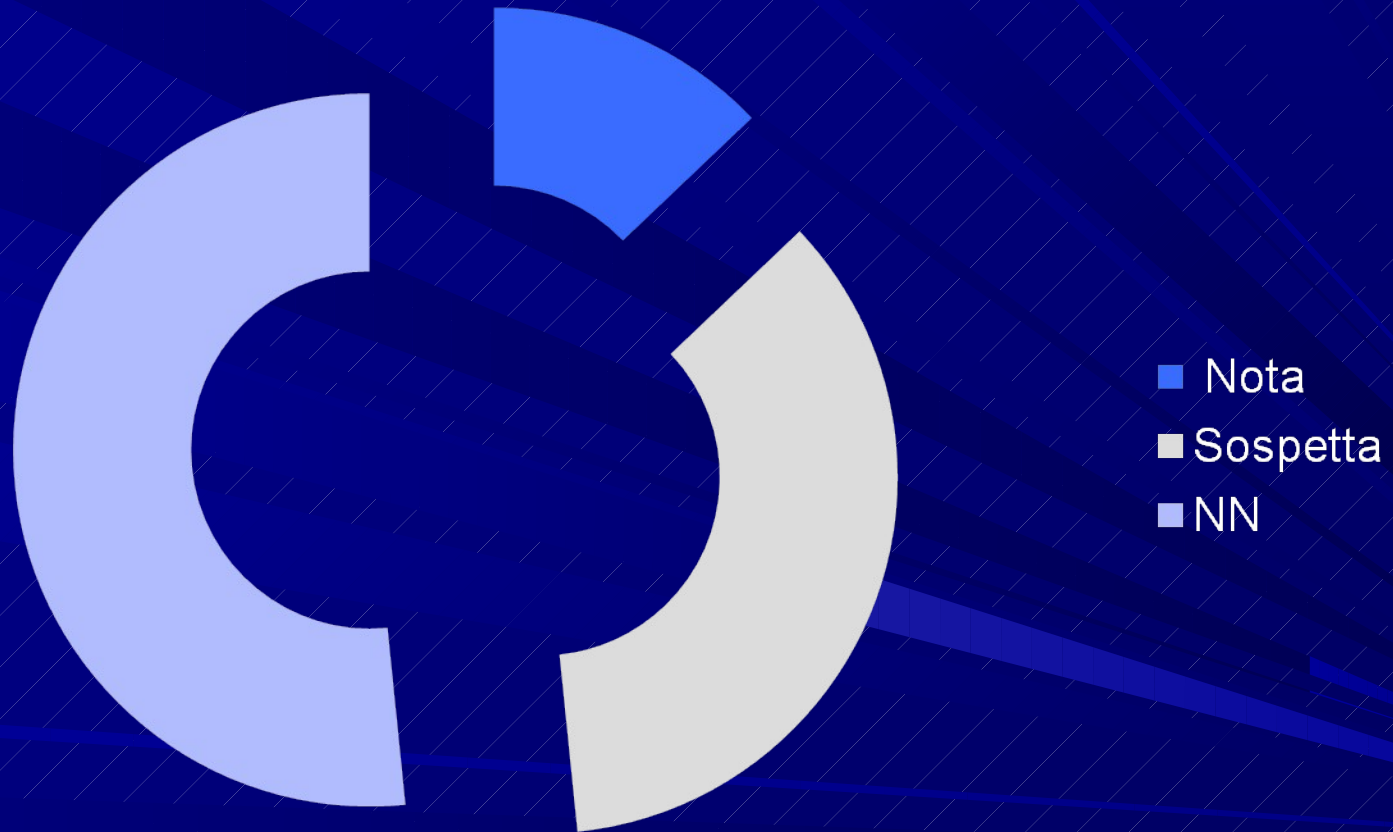
Nord Sardegna 2000 – 2012

Abitudine tabagica



Nord Sardegna 2000 – 2012

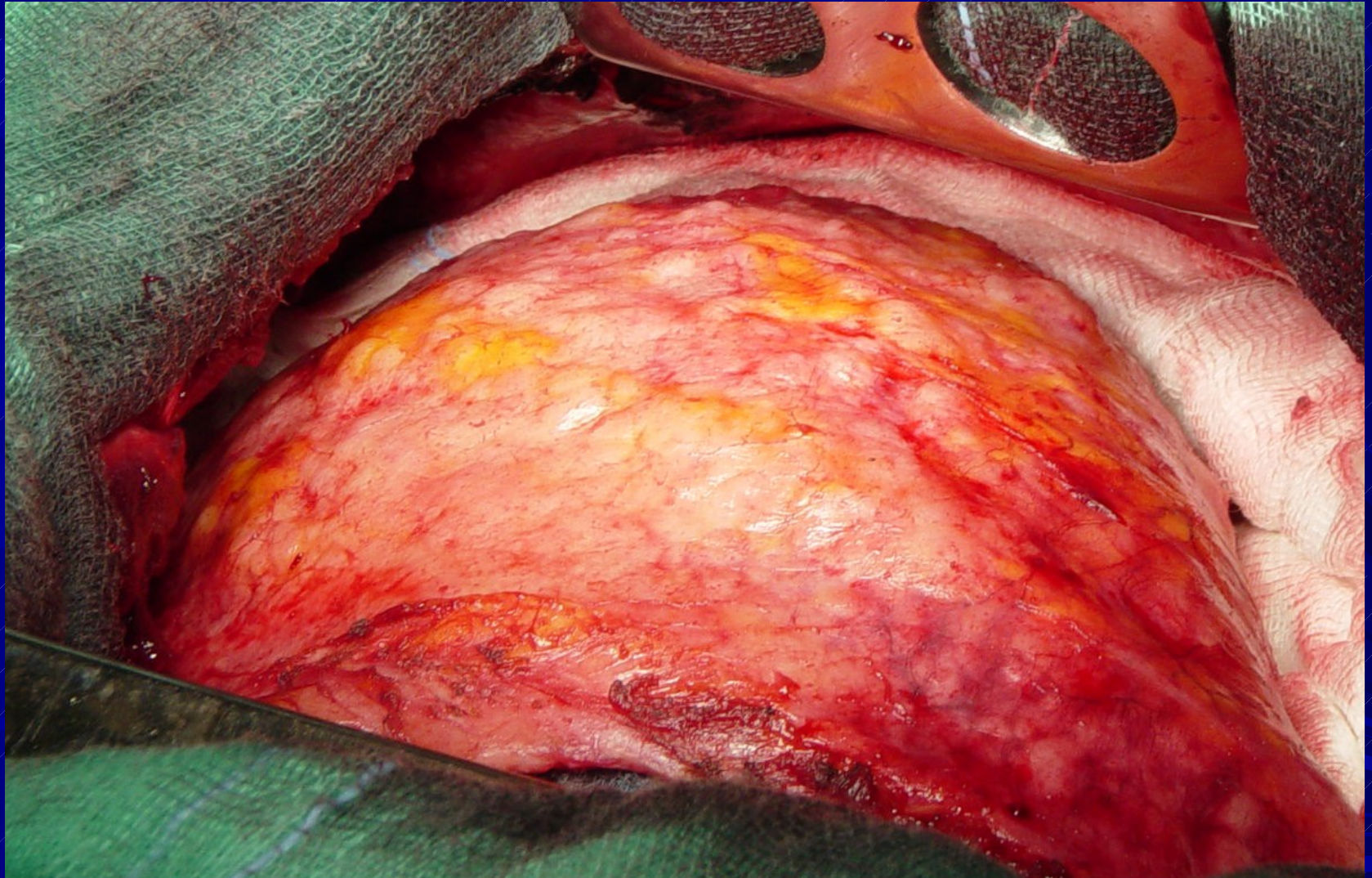
Esposizione all'amianto



ANATOMIA PATOLOGICA 1

aspetto macroscopico

- Il mesotelioma maligno in fase iniziale è generalmente caratterizzato da una disseminazione pleurica di granuli o talora noduli di colore grigiastro o biancastro-lardaceo che possono interessare sia la pleura viscerale che quella parietale. Nelle fasi più avanzate di patologia, si ha un importante ispessimento pleurico con aspetto nodulariforme con tendenza “all’incarceramento” del polmone e retrazione dell’emitorace interessato.



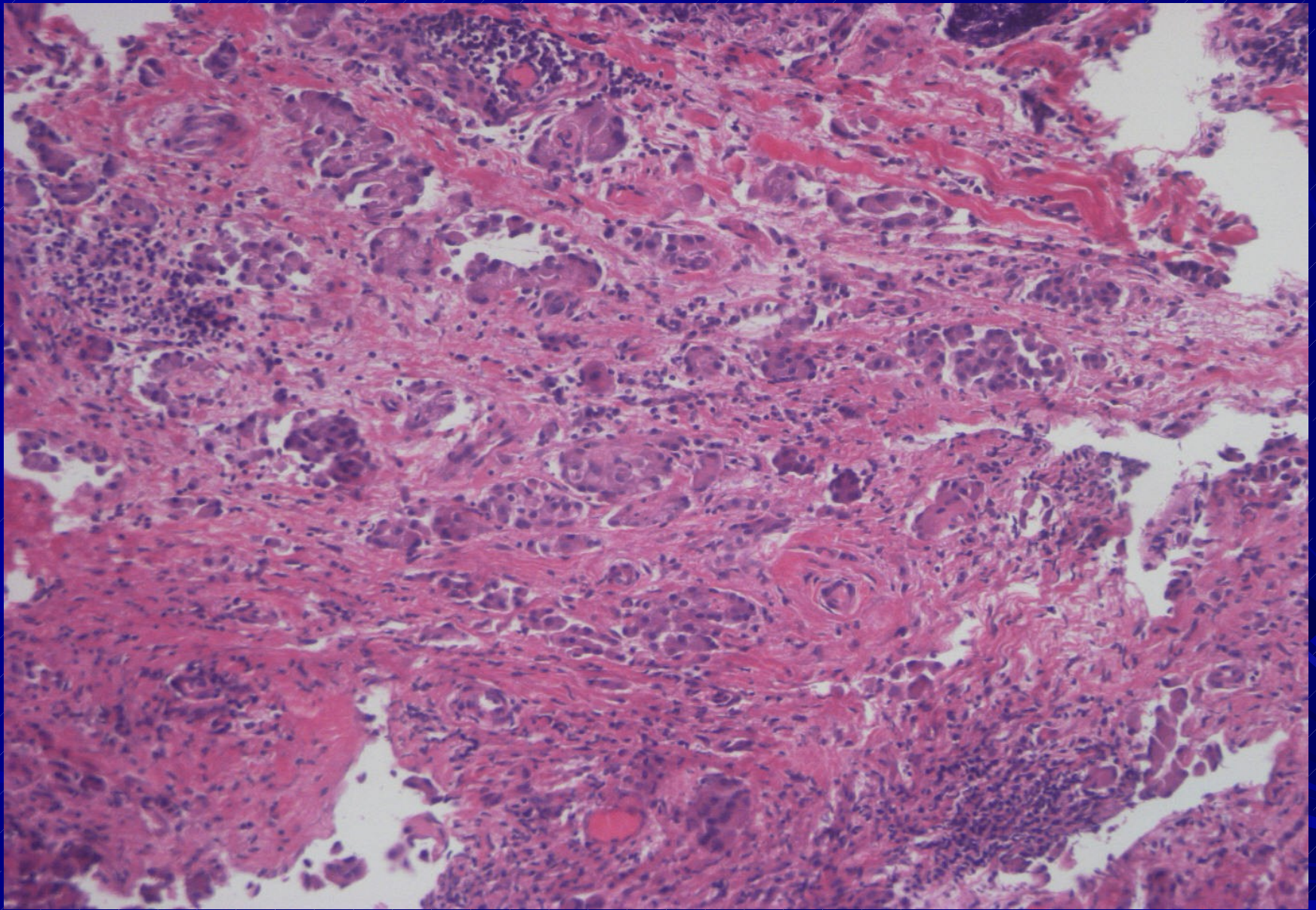
ANATOMIA PATOLOGICA2

aspetto microscopico

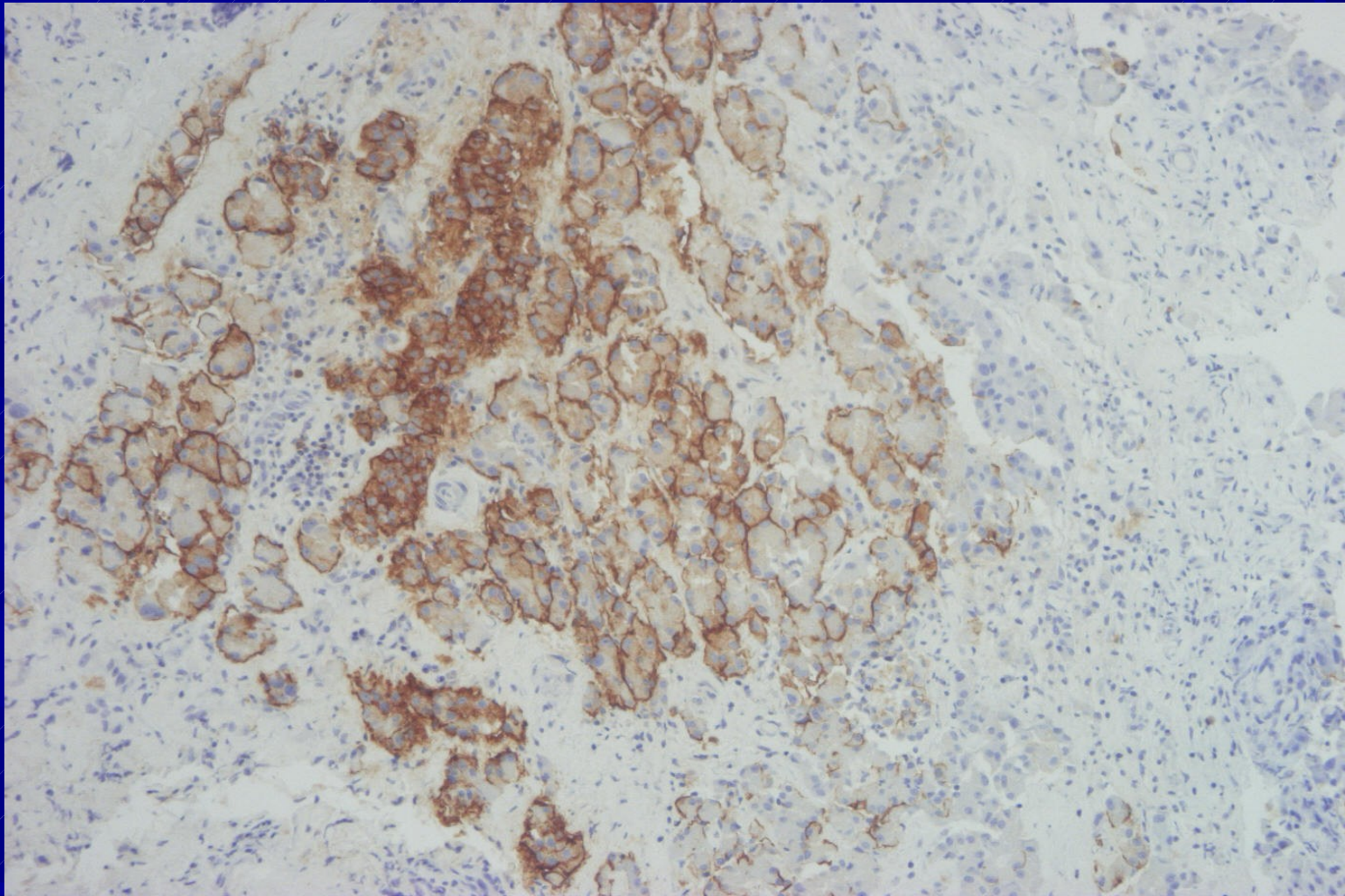
L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha classificato i tumori pleurici maligni in quattro principali istotipi:

epiteliode, sarcomatoide, desmoplastico e misto.

- La variante epiteliode è la più frequente e le cellule in tale forma assumono disposizioni tipiche di vari epiteli (tubulare, tubulopapillare, a cordone o laminare).
- La forma sarcomatosa appare invece caratterizzata da cellule fusiformi, con elementi cellulari che assumono una disposizione parallela ed hanno nuclei ovoidali allungati.



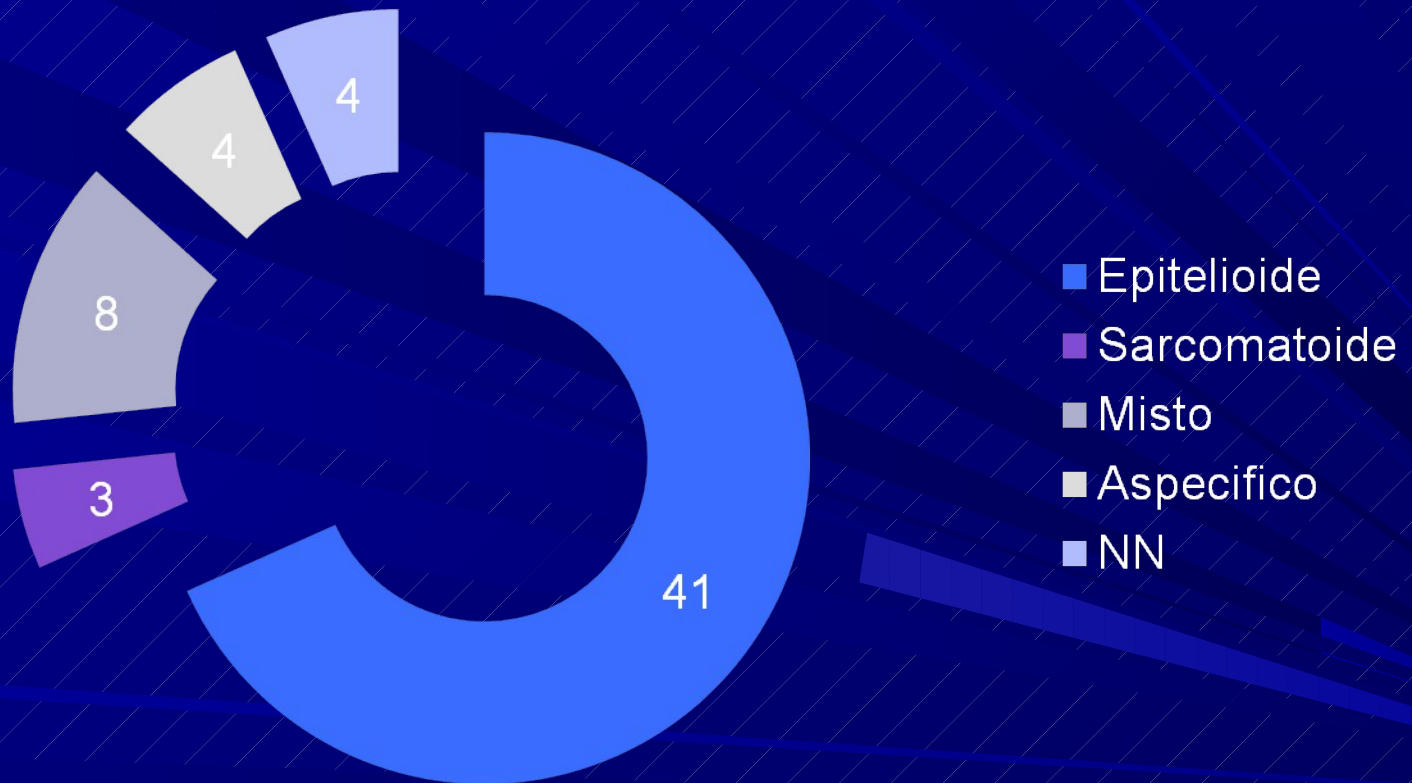
Nidi di cellule mesoteliali atipiche ad atteggiamento pseudo ghiandolare infiltrante il tessuto fibroconnettivale. Mesotelioma pleurico, variante epitelioide



- HBME1 Marcatore delle cellule mesoteliali. Positivita' citoplasmatica di membrana negli aggregati di cellule mesoteliali (color marroncino). Valutazione immunoistochimica del caso precedente

Nord Sardegna 2000 – 2012

Istologia



Manifestazioni Cliniche

I sintomi più frequenti sono rappresentati da:

- dolore toracico (60% dei casi)
- dispnea (25% dei casi)
- tosse (20% dei casi)

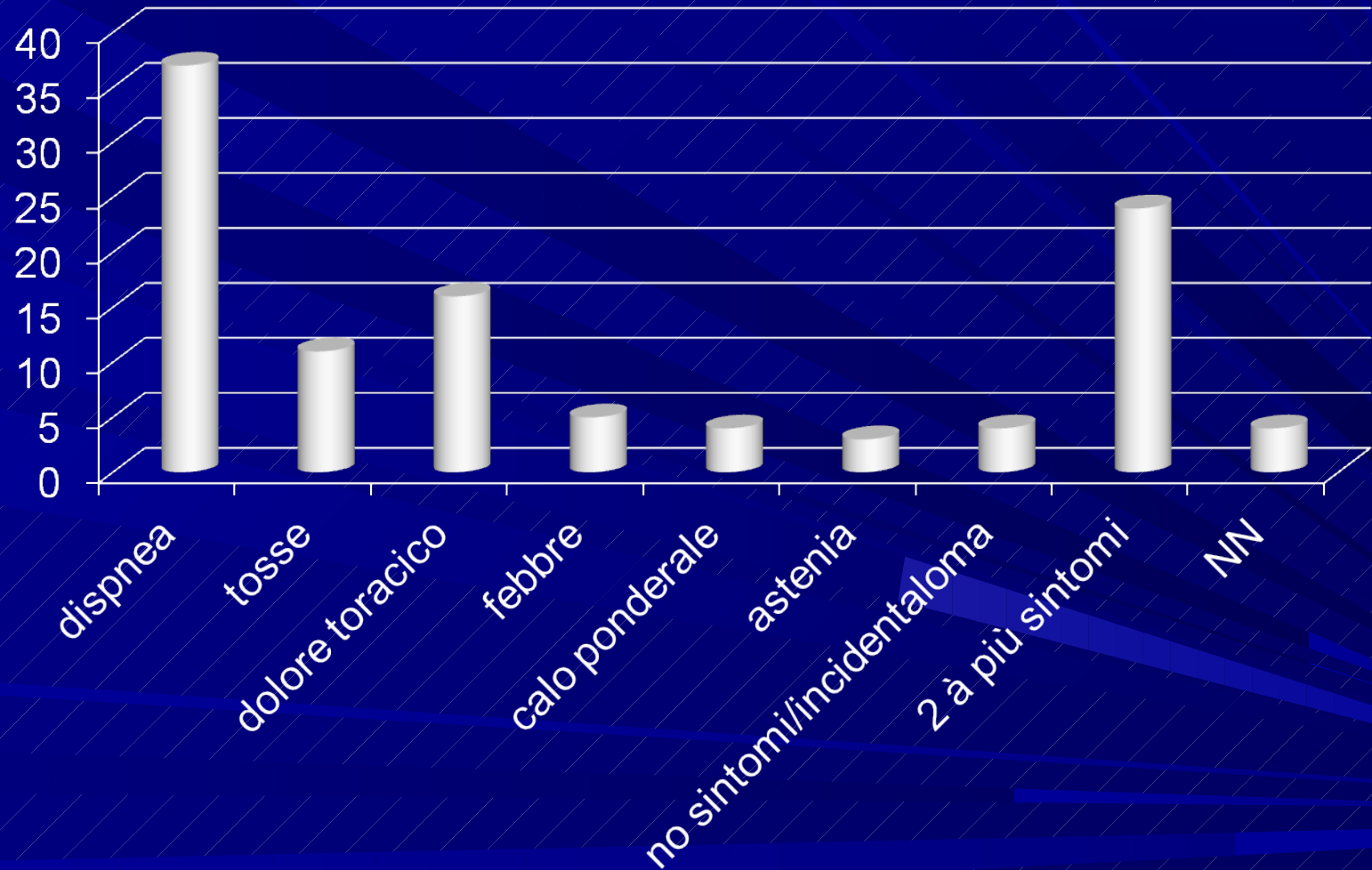
Alcuni pazienti sono asintomatici al momento della diagnosi e presentano occasionalmente alla radiografia del torace, un versamento pleurico unilaterale.

Sindromi paraneoplastiche correlate al mesotelioma maligno

- Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID)
- Tromboflebite migrante
- Trombocitosi
- Crisi ipoglicemiche

Nord Sardegna 2000 – 2012

Esordio clinico



DIAGNOSI 1

Anamnesi:

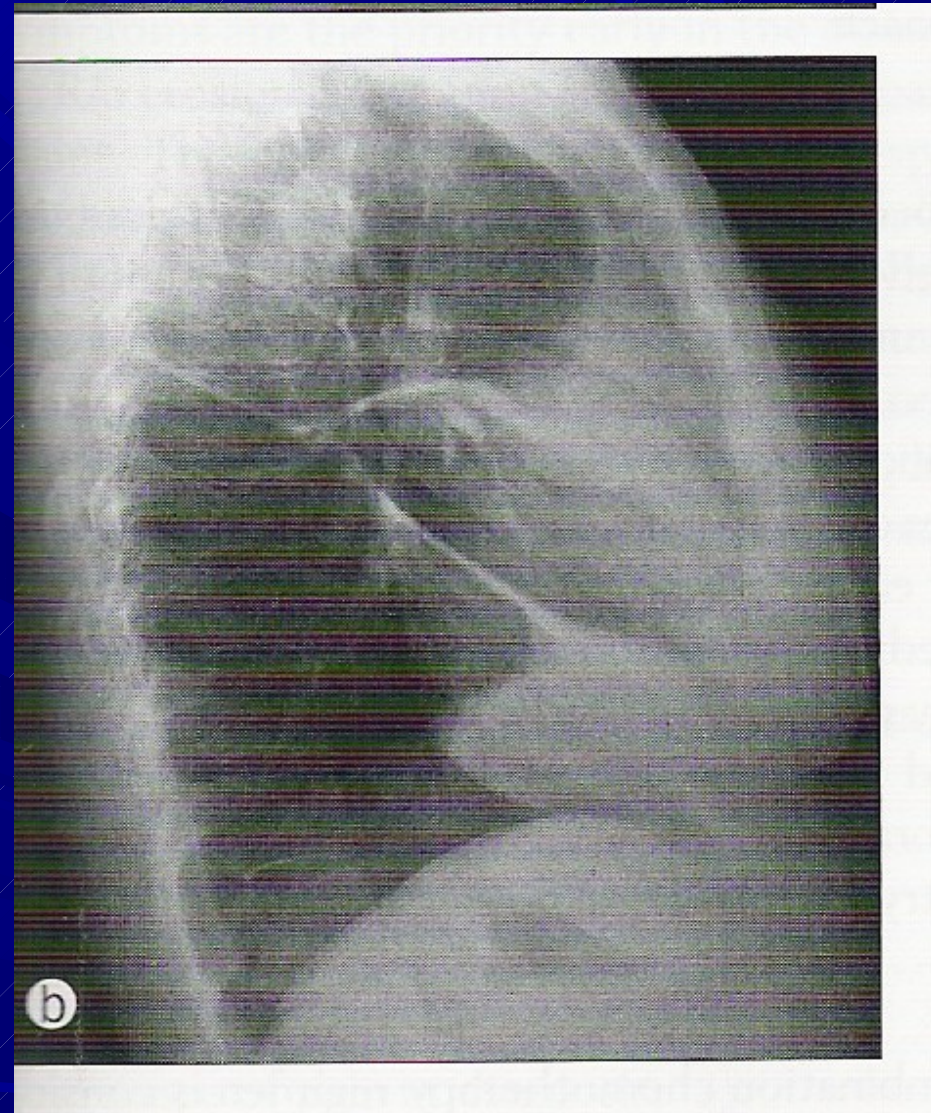
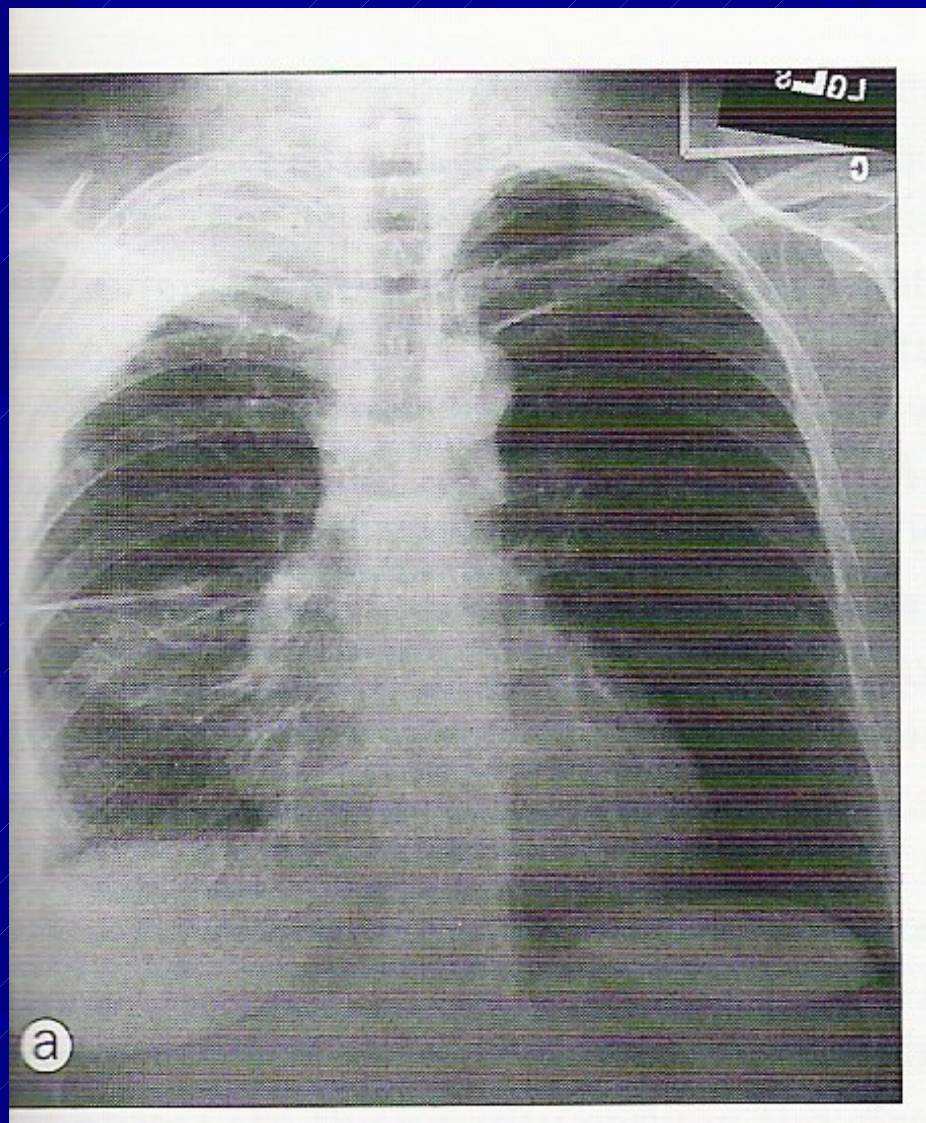
esposizione ad asbesto sia professionale che ambientale.

Clinica:

dolore toracico di tipo pleurico, tosse e dispnea sono i sintomi più frequenti

Radiografia del Torace standard:

il reperto più frequente è un versamento pleurico monolaterale e solo nel 5% dei casi bilaterale talora è possibile rilevare un'opacità pleurica consensuale che generalmente è mascherata dal versamento.



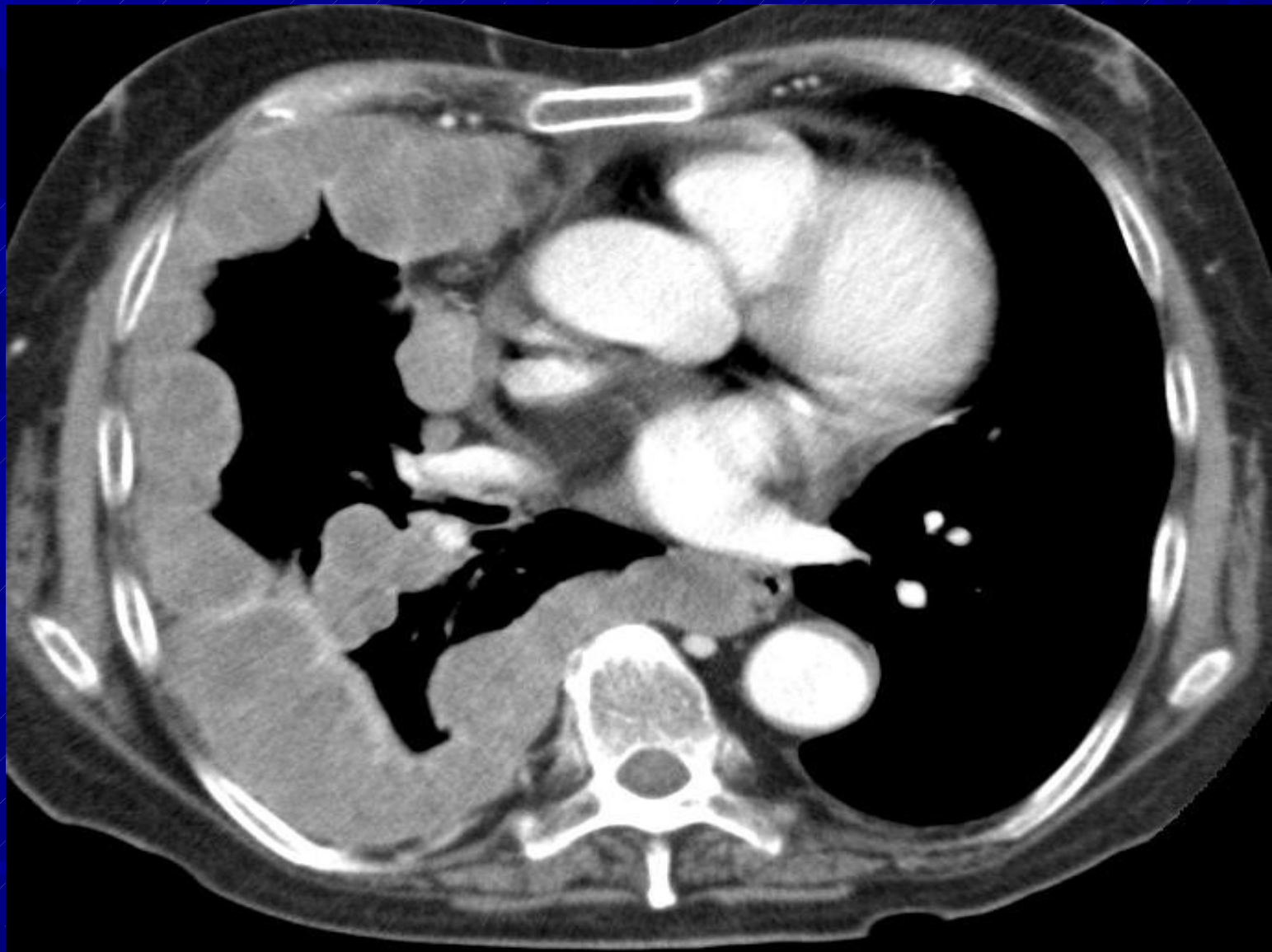
Rx torace standard: opacità diffusa a carico della pleura costale destra con consensuale versamento pleurico.

DIAGNOSI2

La TC del torace è ad oggi un esame di fondamentale ausilio nella diagnosi e stadiazione del mesotelioma pleurico.

Segni TC di Mesotelioma Pleurico:

- 1) ispessimento pleurico circonferenziale (“a camicia”)
- 2) ispessimento pleurico nodulare a noduli singoli o multipli
- 3) ispessimento pleurico superiore al centimetro
- 4) coinvolgimento della pleura mediastinica e delle scissure
- 5) aspetto nodulare diffusamente mammellonato.



■ TC Torace: Emitorace dx: presente un aspetto nodulare diffusamente mammellonato a carico della pleura in toto con interessamento scissurale

DIAGNOSI 3

Liquido pleurico

Il versamento pleurico nel mesotelioma si presenta:

1. Siero ematico in oltre il 50% dei casi
2. E tipicamente un essudato con una concentrazione proteica generalmente superiore ai 4 grammi
3. I livelli di LDH sono $>600\text{UI/L}$
4. L'analisi citologica evidenzia generalmente una linfocitosi
5. Nella neoplasia in fase avanzata si ha un abbassamento del PH e del glucosio
6. L'esame citologico può essere d'ausilio nella diagnosi evidenziando elementi mesoteliali tumorali ma quasi mai costituisce un elemento decisivo
7. Ad oggi non esistono biomarkers su liquido pleurico, specifici per la diagnosi di mesotelioma.

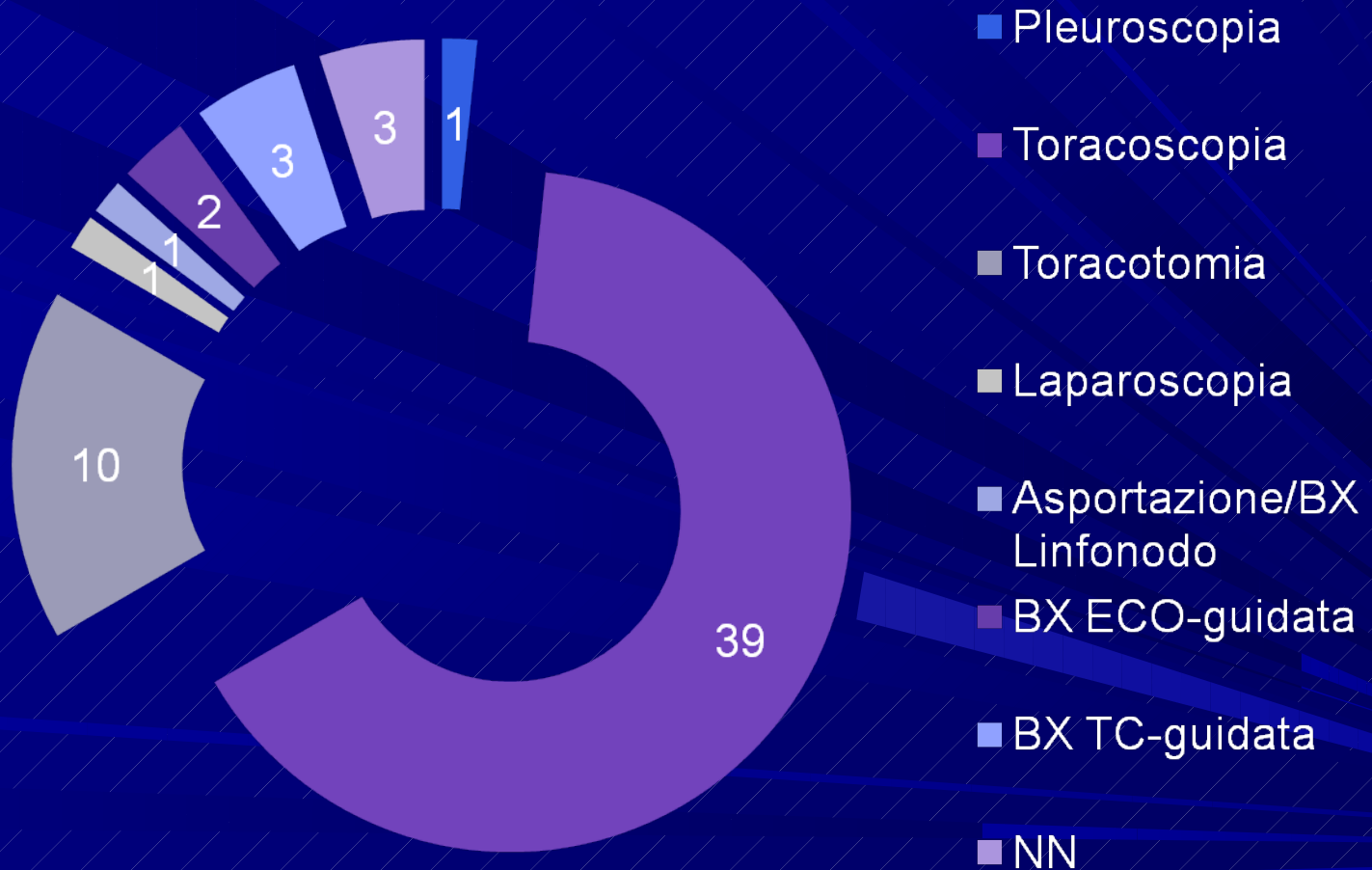
Diagnosi 4

- Sebbene la TC del torace sia di grande ausilio nell'indirizzarci verso una diagnosi di mesotelioma, ovviamente la definizione istologica è ad oggi indispensabile e pertanto la diagnosi la si ottiene solo con esami invasivi.
- **La biopsia durante video-toracosopia medica o chirurgica è diagnostica nel 90 % dei casi rispetto al 26 % della sola toracentesi ed al 39% dell' agoaspirato pleurico transtoracico.**



Nord Sardegna 2000 – 2012

Esame diagnostico



DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale del mesotelioma maligno include sia patologie benigne che maligne.

- **Il tumore fibroso solitario della pleura.**
- **I versamenti parapneumonici** che evolvono verso un empiema organizzato portano all'ispessimento pleurico con versamento pleurico essudativo generalmente monolaterale che può causare dubbi nella lettura di una TC toracica.
- **l'interessamento pleurico secondario ad adenocarcinoma bronchiale** che spesso con difficoltà riusciamo a distinguere dal mesotelioma. La TC del torace va pertanto sempre eseguita dopo aver effettuato una toracentesi evacuativa che consenta di valutare eventuali lesioni primitive polmonari.

STADIAZIONE

- Il sistema di stadiazione per il mesotelioma maligno universalmente accettato dalle principali società scientifiche, fra le quali la International Union Against Cancer (UICC), è il sistema **TNM**. L'acronimo **T** identifica l'estensione della neoplasia, **N** l'interessamento linfonodale ed **M** le metastasi a distanza. Tale stadiazione viene effettuata sulla base di esami radiologici oltre che in taluni casi sulla base della valutazione chirurgica



(T) Tumore primario	
TX	Tumore primario non può essere identificato
T0	Non evidenze del tumore primario
T1	Tumore limitato alla pleura parietale omolaterale con o senza interessamento della pleura mediastinica e diaframmatica. <ul style="list-style-type: none"> ⌚ T1a Non infiltra la pleura viscerale ⌚ T1b infiltra la pleura viscerale
T2	Tumore interessa una delle superfici pleuriche omolaterali (parietale, mediastinica, diaframmatica, e viscerale) con una delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> ⌚ infiltrazione dei muscoli diaframmatici ⌚ infiltrazione della pleura viscerale e del parenchima polmonare sottostante
T3	Tumore localizzato in fase avanzata trattabile chirurgicamente. Tumore esteso a tutte le superfici pleuriche omolaterali (parietale, mediastinica, diaframmatica, e viscerale) con una delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> ⌚ infiltrazione della fascia endotoracica ⌚ infiltrazione del Tessuto adiposo mediastinico ⌚ Lesione solitaria completamente resecabile estesa ai tessuti molli della gabbia toracica ⌚ Parziale Infiltrazione del pericardio (non trasmurale)
T4	Tumore localizzato in fase avanzata non trattabile chirurgicamente Tumore esteso a tutte le superfici pleuriche omolaterali (parietale, mediastinica, diaframmatica, e viscerale) con una delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> ⌚ Estensione diffusa o masse multifocali di tumore a carico della gabbia toracica con o senza infiltrazione delle coste ⌚ estensione transdiaframmatica diretta con interessamento peritoneale ⌚ estensione diretta alla pleura controlaterale ⌚ estensione diretta del tumore a a carico degli organi mediastinici ⌚ estensione diretta del tumore a carico della colonna vertebrale ⌚ estensione attraverso la parete interna del pericardio con o senza versamento pericardico o infiltrazione del miocardio

(N) linfonodi regionali

NX	linfonodi regionali non valutabili
N0	assenza di metastasi linfonodali
N1	metastasi nei linfonodi broncopolmonari o ilari omolaterali
N2	Metastasi linfonodi sottocarenali o mediastinici omolaterali inclusi gli omolaterali mammari interni e peridiaframmatici
N3	Metastasi linfonodi nel mediastino controlaterale , linfonodo mammari interni, sopraclavicolari omo o controlaterali.

(M) Metastasi a distanza

M0	assenza di metastasi
M1	presenza di metastasi

Stadiazione anatomica/gruppi prognostici			
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stadio IB	T2	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stage III	T1, T2	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stage IV	T4	Qualunque N	M0
	Qualunque T	N3	M0
	Qualunque T	Qualunque N	M1

Prognosi e Trattamento

- Il mesotelioma pleurico maligno resta ad oggi una patologia a prognosi infausta. La sopravvivenza media è infatti, compresa fra i 9 ed i 18 mesi, e non vi sono trial clinici randomizzati che dimostrino una migliore sopravvivenza dovuta ad uno specifico trattamento ciò vale anche per i trattamenti combinati (chemioterapia – radioterapia e/o terapia chirurgica etc).
- Possiamo pertanto affermare che non vi è un approccio standard al trattamento del mesotelioma, le opzioni terapeutiche possono infatti variare dal trattamento chirurgico estremamente aggressivo, indicato in un minor numero di pazienti selezionati con malattia localizzata con buoni indici prognostici, fino alla terapia palliativa mirata a controllare la formazione del versamento pleurico mediante pleurodesi con talco.

Opzioni terapeutiche

In assenza di trattamento la sopravvivenza di 4 - 12 mesi

Antman e Coll. 1989

Chirurgia

Radicale: Pleuropneumectomia

Palliativa: Talcaggio, pleurectomia

Radioterapia

Palliativa: controllo sintomatico

Adiuvante dopo pleuropneumectomia

Chemioterapia

Scarsamente efficace (risp. 0 - 47%)

Immunoterapia

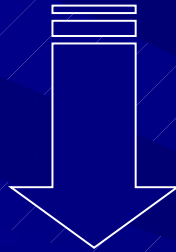
Interferone Gamma

Trattamento Chirurgico

- Sono stati proposti dai maggiori esperti del settore diversi interventi chirurgici, l'unico che si propone come intervento "curativo" è rappresentato dalla pneumonectomia extrapleurica radicale (PER) che consiste nella rimozione del polmone e della pleura ipsilaterale, del pericardio e di una importante porzione del diaframma. Tale intervento ha dimostrato una maggiore sopravvivenza in un piccolo gruppo di pazienti molto selezionati con malattia localizzata ed indici prognostici favorevoli.
- La sopravvivenza media della maggior parte dei pazienti sottoposti a PER è inferiore ai due anni sebbene una percentuale che varia fra il 10 ed il 20 % dei pazienti sopravviva ai 5 anni.

Chirurgia

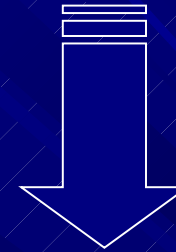
Intento radicale



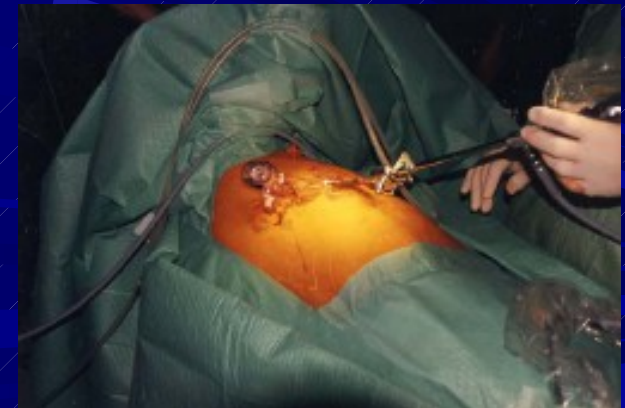
Pneumonectomia extrapleurica



Intento palliativo



Pleurodesi
e
Decorticazione parziale



Trattamento Chemioterapico

- Il ruolo della chemioterapia nel trattamento del mesotelioma pleurico è ad oggi controverso, sebbene recenti trials abbiano dimostrato come alcuni chemioterapici quali le antracicline, i derivati del platino e gli antimetaboliti abbiano attività antitumorale. La tendenza è quella di utilizzare i derivati del platino quali il cisplatino in terapia combinata e vi sono tre studi randomizzati che dimostrerebbero una miglior sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto.

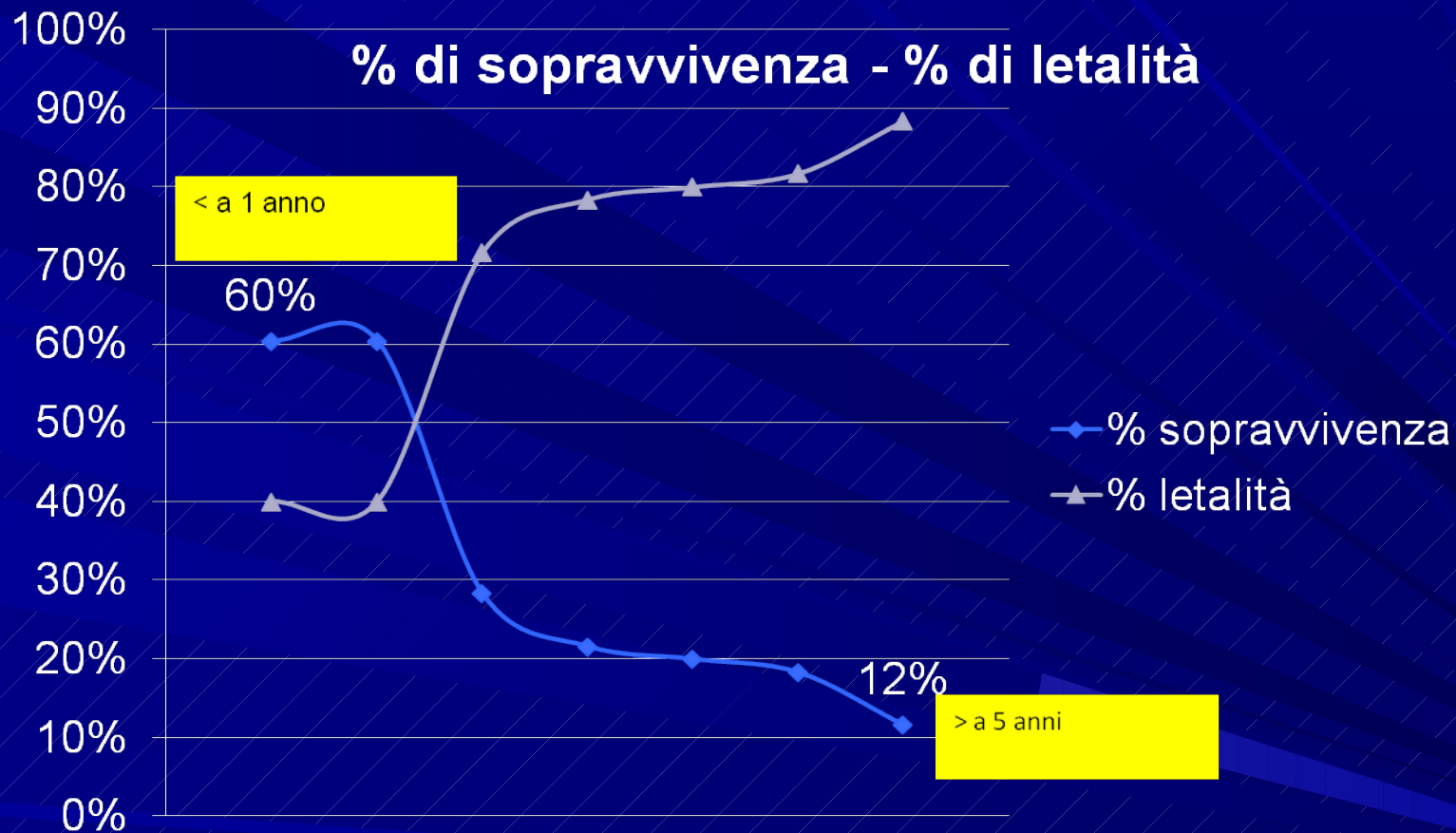
Trattamento radioterapico

- Il mesotelioma è sensibile alla radioterapia ma il suo utilizzo si è molto limitato negli anni poiché si è dimostrato come la dose soglia di risposta alla terapia radiante da parte della neoplasia sia elevata, ciò che comporta un alto numero di complicanze a livello di organi vicini quali esofago, cuore, polmone e midollo spinale.
- Il suo ruolo è ad oggi molto limitato anche nel controllo del dolore toracico ove un tempo sembrava avere un'indicazione.

Terapia Palliativa

- La complicità clinica più severa nei pazienti affetti da mesotelioma è il riformarsi del versamento pleurico anche dopo numerose toracentesi evacuative, causando spesso intensa dispnea e talora dolore toracico. Al fine di controllare il riformarsi del versamento pleurico in questi pazienti è dimostrato essere utile effettuare una **pleurodesi chimica** mediante drenaggio completo del liquido durante toracosopia ed introduzione, nel cavo pleurico, di un agente irritante quali il talco purificato.
- La **pleurectomia** deve essere presa in considerazione in tutti i casi in cui la pleurodesi non abbia avuto successo; è infatti dimostrato come la pleurectomia sia più efficace della pleurodesi nel produrre una sinfisi pleurica con riduzione del versamento.

Nord Sardegna 2000 – 2012



sopravvivenza mediana

13 mesi

52% pz (circa la metà) è sopravvissuto

circa la metà dei pazienti è deceduta

CONCLUSIONI

- Il mesotelioma pleurico, in passato considerato una malattia rara, ha presentato negli ultimi 10 anni **un'incidenza in costante aumento** sia in America che in Europa.
- Nonostante le continue ricerche, il mesotelioma rimane una patologia **difficilmente trattabile** e scarsamente responsiva alle terapie praticate.
- Il più importante fattore prognostico è probabilmente la **precocità della diagnosi**. Questa è però ostacolata da numerosi fattori quali:

- La patologia rimane per lungo tempo **asintomatica**
- I sintomi sono **aspecifici** o connessi con la presenza del versamento pleurico
- Difficilmente l'Rx evidenzia reperti caratteristici.
- Nella maggior parte dei casi sono **necessarie metodiche molto invasive** (come la toracoscopia diagnostica) per poter giungere alla diagnosi definitiva.

Indiscusso è il ruolo della **toracoscopia**, che consente:

- La precisa diagnosi istologica grazie all'esecuzione di numerose **biopsie mirate**
- Una accurata valutazione **dell'estensione della malattia** con la visualizzazione di tutta la pleura parietale, diaframmatica, mediastinica, viscerale e del parenchima polmonare.
- Di effettuare la procedura chirurgica di **Talcaggio pleurico**, consentendo un migliore controllo della sintomatologia legata alla minore formazione del versamento pleurico.

Le **opzioni terapeutiche** per il mesotelioma variano dall'intervento chirurgico alla terapia palliativa:

- L'approccio migliore al paziente è quello **multimodale**, cioè l'esecuzione dell'intervento chirurgico radicale seguito da chemio e radioterapia.

Tuttavia la maggior parte dei pazienti viene sottoposto solamente a **chemioterapia**

Per estinguere l'epidemia di tumori correlati all'asbesto:

- identificare le fonti ancora presenti sul territorio ed attuare appropriate misure di **prevenzione**.
- Inoltre vista l'importanza di una **diagnosi tempestiva** nel migliorare sopravvivenza, prognosi e decorso, sarebbe opportuno attuare **programmi di sorveglianza sanitaria** per tutti i lavoratori che sono stati esposti all'amianto.



Grazie per
l'attenzione