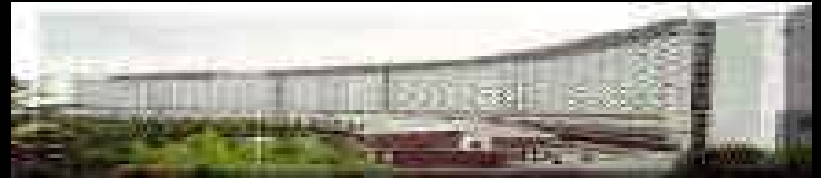


Ordine dei Medici della Provincia di Milano

Corso sui MESOTELIOMI PLEURICI

- **Epidemiologia /
Diagnosi /
Terapia**



**Dott.
Marcello Costa Angeli**

Dirigente Medico

Divisione di Chirurgia Toracica

H. San Gerardo - Monza

Classificazione ETIOLOGICA NEOPLASIE DELLA PLEURA

BENIGNE

- AD ORIGINE DAL MESOTELIO
- AD ORIGINE DALLA FASCIA ENDOTORACICA

MALIGNE

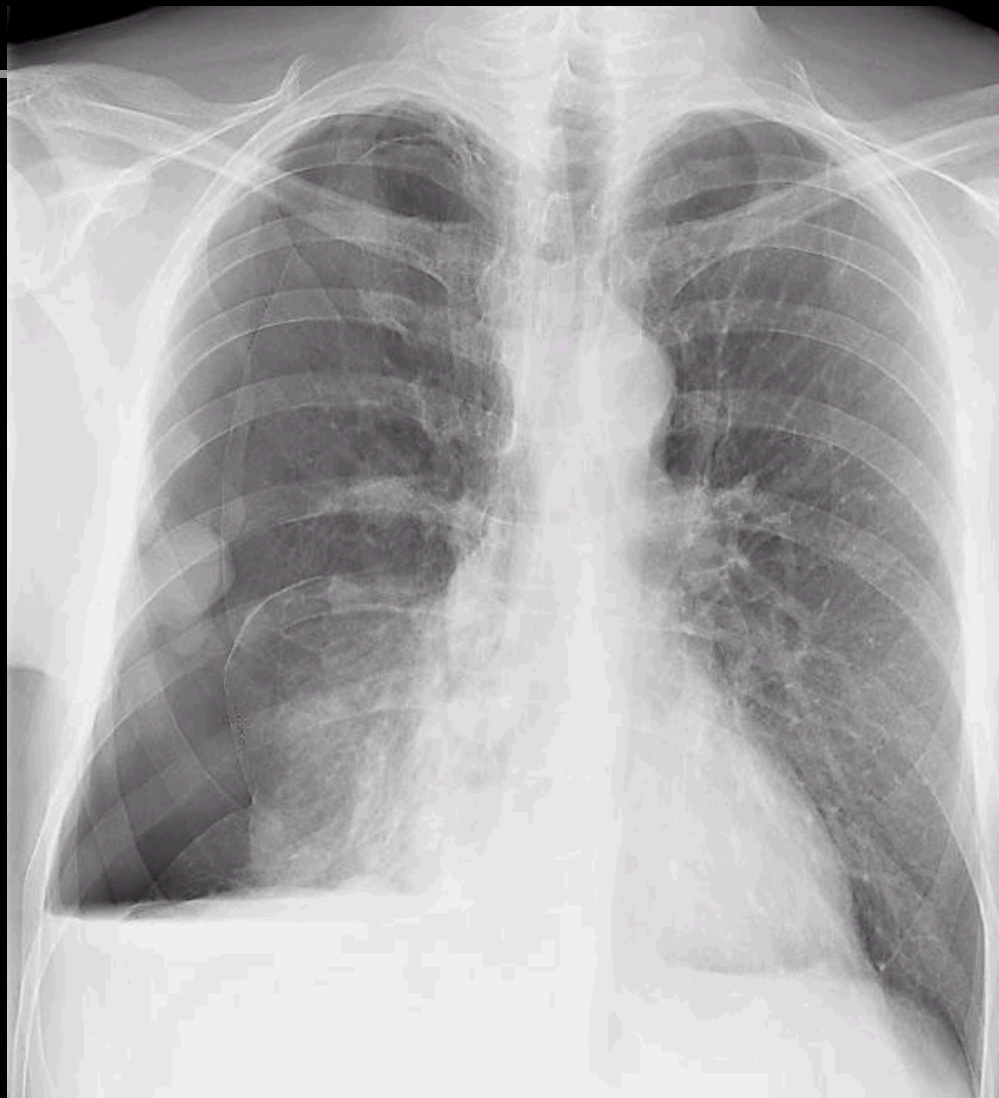
•PRIMITIVE

- AD ORIGINE DALLA FASCIA ENDOTORACICA
- AD ORIGINE DAL MESOTELIO

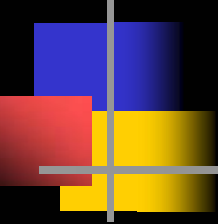
SECONDARIE (le più frequenti)



MESOTELIOMA PLEURICO DOPO PNEUMOTORACE INDOTTO



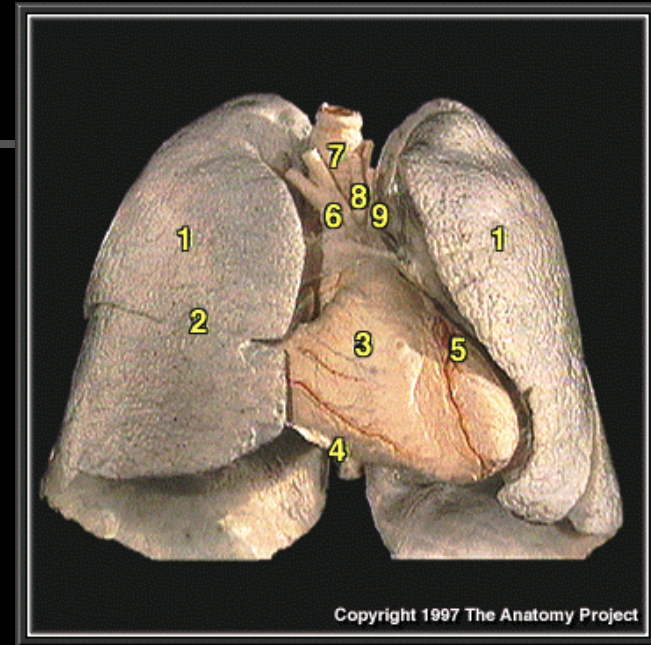
ISTOGENESI



L'incidenza del mesotelioma, secondo studi recenti inglesi e nord americani, è nell'ordine di 2,2 casi per milione di abitanti.

Rispetto ai carcinomi broncogeni la frequenza è dell'1-2%.

L'età maggiormente colpita è compresa fra i 40 e i 60 anni. Il sesso maschile è affetto nel 70% dei casi. La localizzazione prevalente è nei segmenti pleurici basali e dorsali, verosimilmente per motivi di declività.



ITOPATOLOGIA



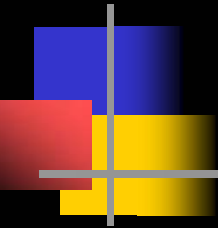
È uno dei tumori per i quali sembra accertato un rapporto di ordine etiologico, identificato con tutte le attività connesse all'estrazione e alla lavorazione dell'asbesto (amianto).

L'esposizione all'inalazione di polveri di asbesto da parte degli operai addetti all'estrazione, separazione, manipolazione, ai lavori di cardatura, filatura e tessitura del minerale, nonché degli operai dei cantieri navali, in particolare dei «coibentisti», viene oggi considerato come un fattore di alto rischio.

Tutti i minerali dai quali si estrae l'asbesto (crocidolite, crisolite, amosite, etc.) possono essere all'origine di un mesotelioma.

Da uno studio sulle cause di morte in un gruppo di individui esposti professionalmente all'asbesto è emerso che nel 7% era responsabile un mesotelioma

PATOGENESI



Le fibre di asbesto si presentano come aghi microscopici dello spessore di $1\ \mu\text{m}$ e di una lunghezza variabile da 3 a $300\ \mu\text{m}$, che dagli alveoli o dai bronchioli passano nell'interstizio interalveolare e sottopleurico per migrazione passiva.

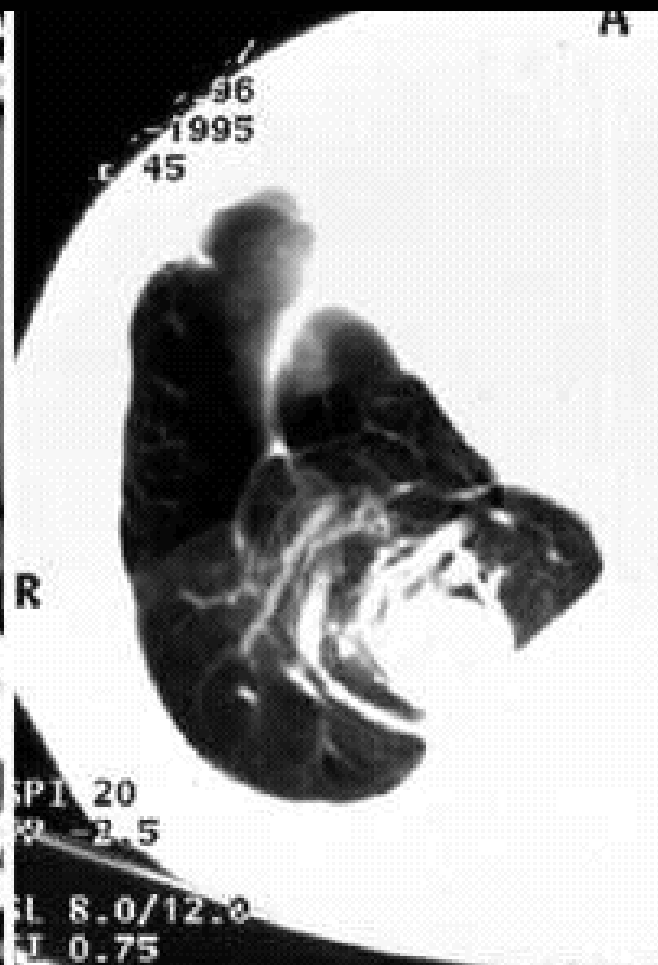
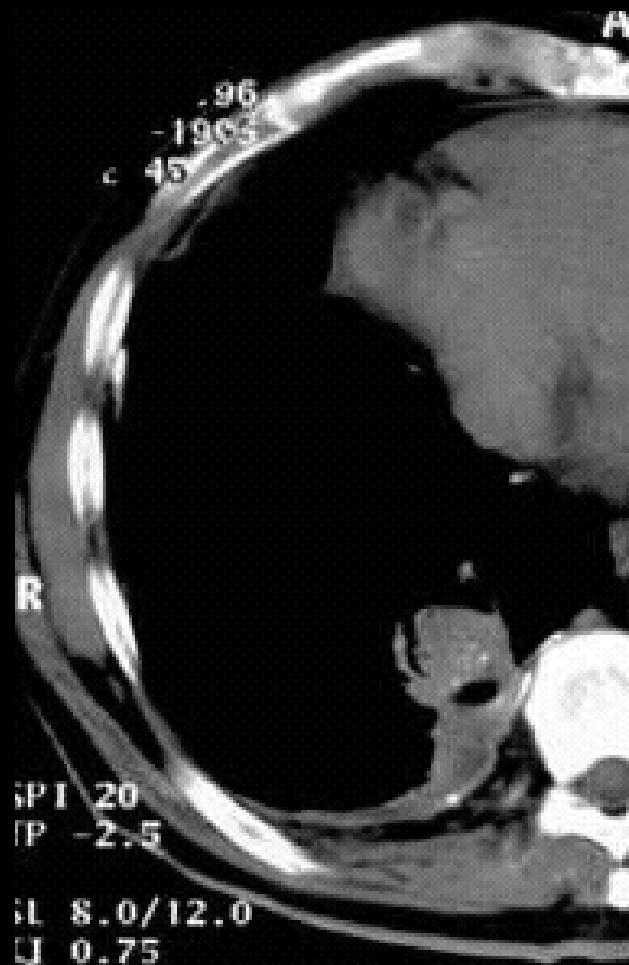
A processi di fibrosi settale e alveolare, causa di aumento di consistenza e di rigidità dei polmoni, fanno riscontro ispessimenti pleurici fino alla realizzazione di pachipleuriti, anche calcifiche.

- Ciò accade nell'asbestosi intesa come pneumoconiosi, con aspetti reattivi dimostrati dagli inoltrati che circondano i "corpuscoli dell'asbestosi".

Questo tipo di azione patogena esercitata dall'asbesto può dipendere dalla liberazione dell'ac. silicico, del quale è stata dimostrata un'azione tossiconecrotizzante, oppure dallo stimolo irritativo-flogistico causato meccanicamente dalle fibre minerali.

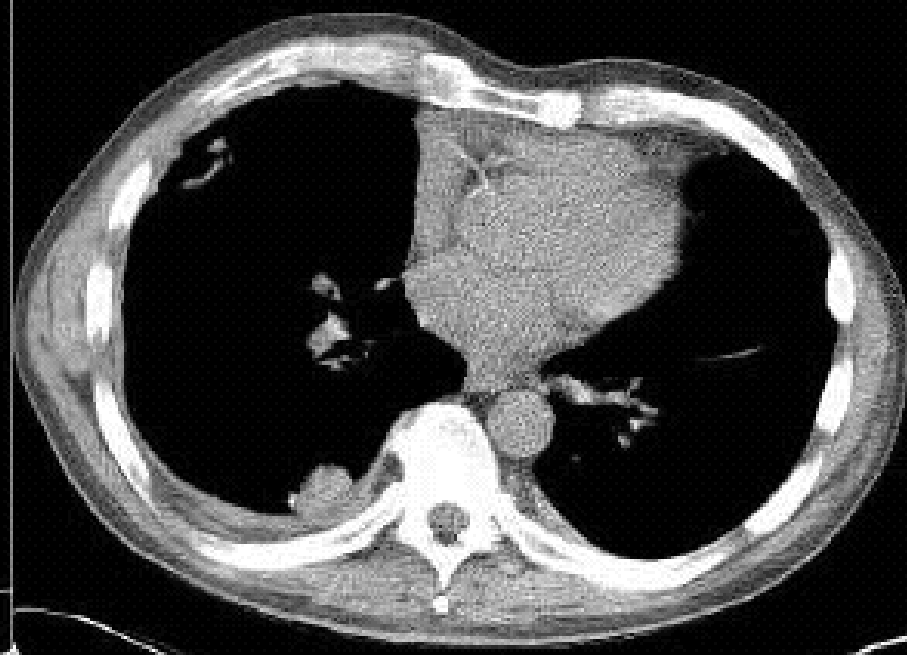
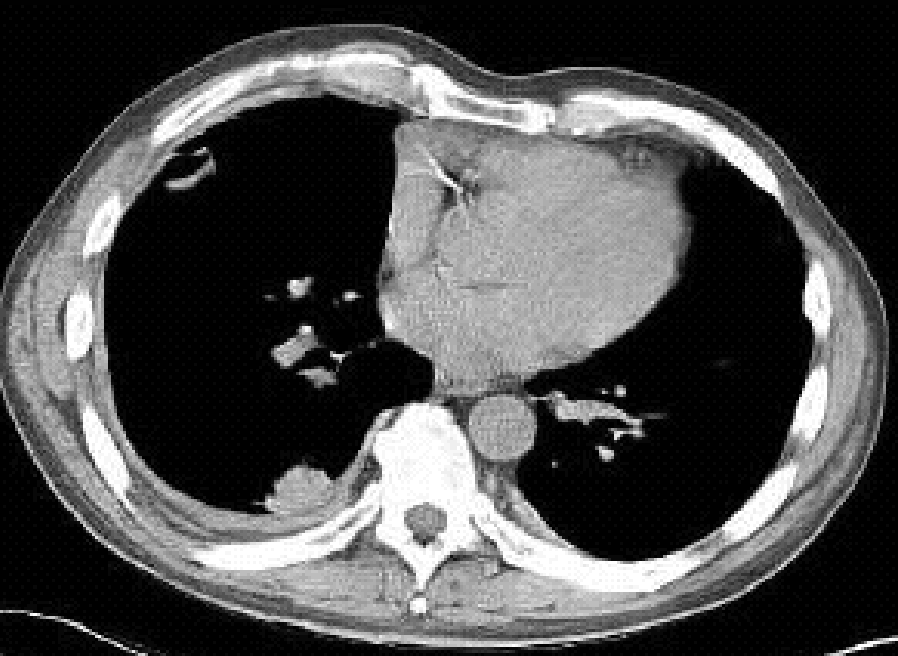
PATOGENESI

QUADRO DI ASBESTOSI

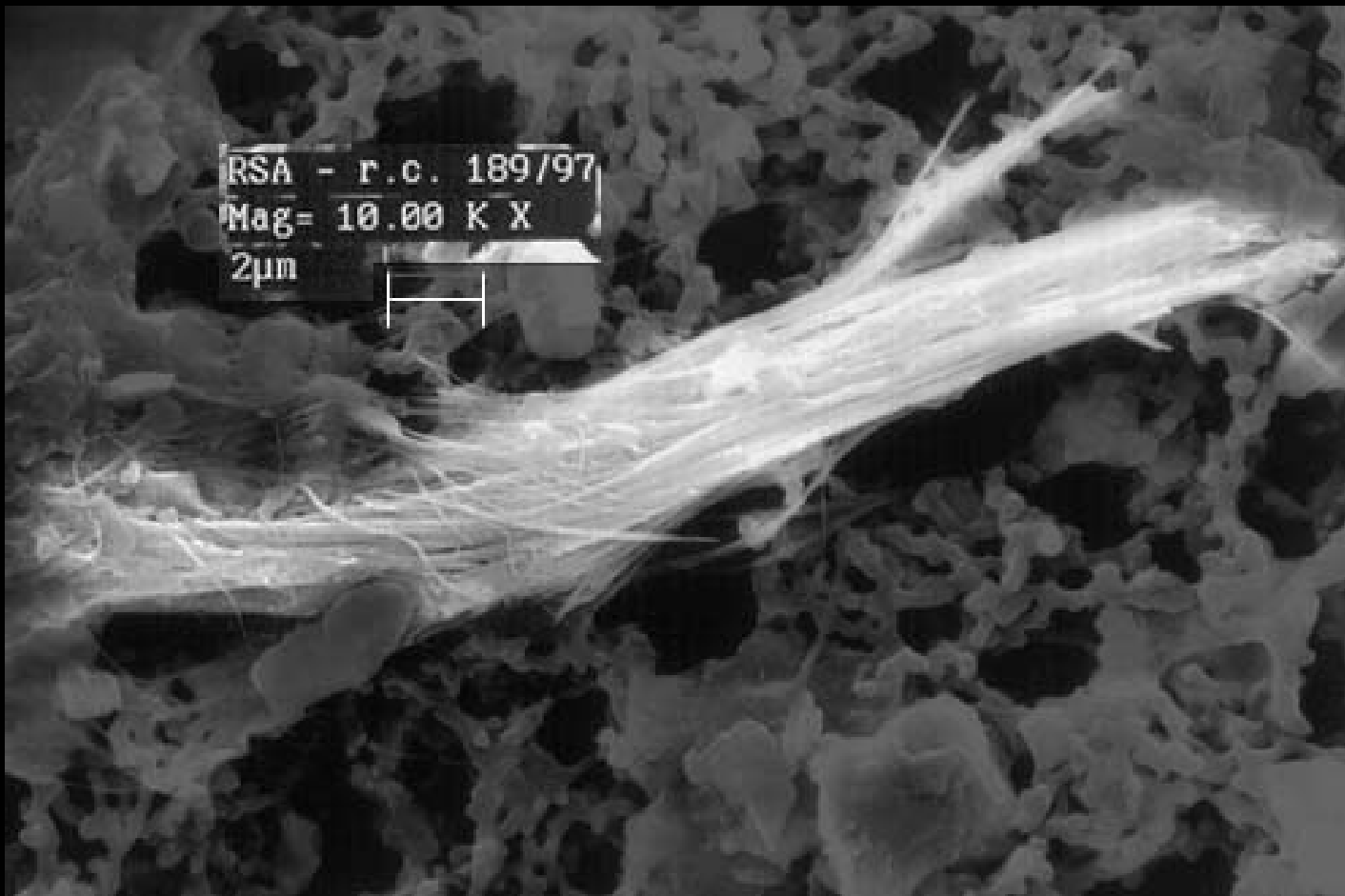
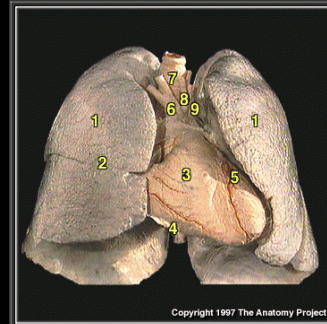


PATOGENESI

QUADRO DI ASBESTOSI



CHE COS'E' L'AMIANTO ? UNA FIBRA DI CRISOTILO



CHE COS'E' L'AMIANTO ?



In ogni caso l'A. è un silicato di magnesio con quantità più o meno piccole di ferro, quello tremolitico contiene anche calcio.

- In alcune varietà le fibre sono rigide, in altre sono flessibili e tessili.
- Ha color bianco o grigio argenteo, talvolta anche verdognolo o bluastro.
-
- La lunghezza della fibra varia da pochi millimetri a parecchi centimetri (fino a 40 e oltre).
- A seconda della lunghezza della fibra abbiamo l'A. a fibra lunga, l'A. a fibra corta e l'A. per cartoni.

CHE COS'E' L'AMIANTO ?



L'A. è messo in commercio quale viene estratto dalla cava, ovvero *in fibra*, cioè dopo essere stato sottoposto a operazioni di sfibratura.

I pregi dell'A. consistono nella sua resistenza alle alte temperature e agli acidi e nella suscettibilità di essere filato, doti che però sono più o meno accentuate nelle diverse qualità

Il *crisotilo* ha grande flessibilità e alta resistenza al calore, meno agli acidi. Il tremolitico è meno fragile del crisotilo, ha minor resistenza al calore, maggiore agli acidi

L'amosite ha fibre lunghe ben adatte per filatura.

CHE COS'E' L'AMIANTO ?



Con l'A. si fanno:

- guarnizioni per tubi di caldaie
- per cilindri di macchine a vapore (per evitare fughe di vapore)
- indumenti di protezione addetti a stabilimenti chimici, per pompieri, ecc.;
- recipienti e filtri per prodotti chimici corrosivi vari

L'A. allo scopo va naturalmente filato, e recenti progressi fatti nella filatura dell'A. concedono di ottenere oggi tessuti morbidi, suscettibili ormai di essere anche stampati e tinti in colori vari

CHE COS'E' L'AMIANTO ?



Mescolato con diversi materiali se ne ottengono cartoni isolanti del calore, coperture, tramezze, mattonelle, ecc. Se ne fanno dischi e settori per frizioni. anelli e pezzi sagomati vari per automobili, aeroplani, ecc.

L'eternit, tanto usato per coperture, è A. impastato con cemento e tirato in fogli che vengono talvolta anche levigati e lucidati. Attualmente vengono preparati impasti di A. con materie plastiche

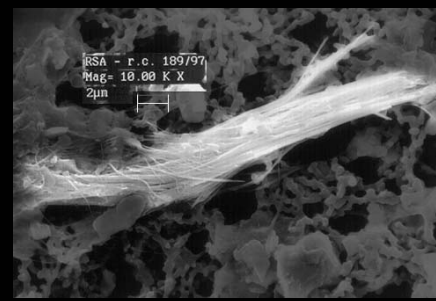
CHE COS'E' L'AMIANTO ?



La produzione mondiale di A. fu valutata in:

- 155.000 t nel 1918
- 612.900 t nel 1937
- 990.000 t nel 1941
- 1.318.649 t nel 1961

CHE COS'E' L'AMIANTO ?



La nostra produzione:

- 5700 t nel 1937 (nello stesso anno ne importammo 8609 t)
- 38.555 nel 19-D8, 55.212 nel 1962 (l'importazione fu di 43.890 t)

CHE COS'E' L'AMIANTO ?

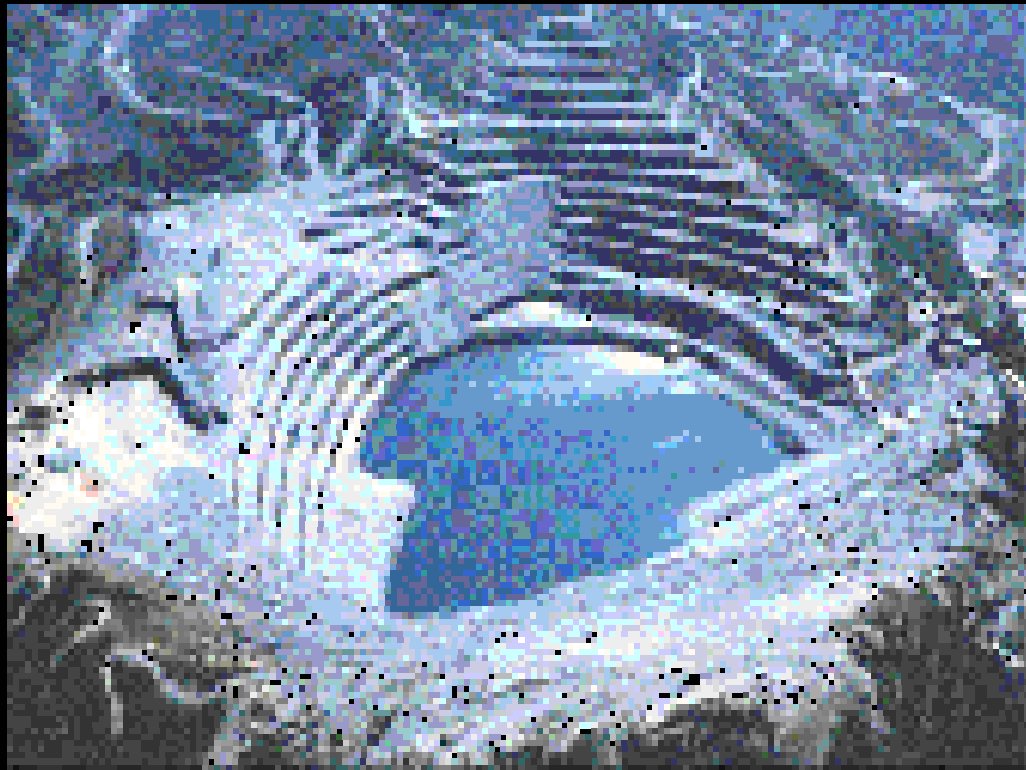


**AMIANTO =
"asbestos"**

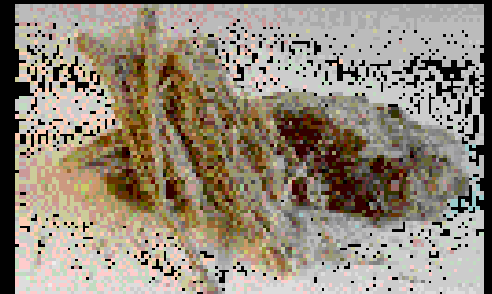
in greco significa :

***Perpetuo ed
inestinguibile***

CHE COS'E' L'AMIANTO ?

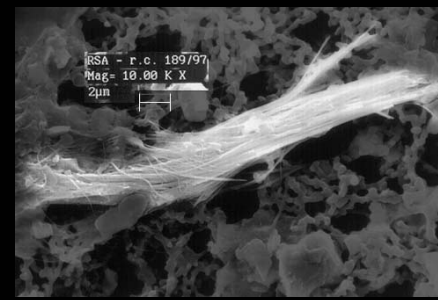


Miniera di amianto, Balangero (TO)
Foto: ENEL - via. T. Balangero



LA MINIERA DI AMIANTO DI BALANGERO

CHE COS'E' L'AMIANTO ?



ANFIBOLI (silicati di calcio e magnesio)

Crocidolite **Amianto blu**
Amosite **Amianto bruno**
Antofillite
Actinolite
Tremolite

SERPENTINO (silicati di Magnesio)

Crisotilo (**Amianto bianco**)

LA BONIFICA ...

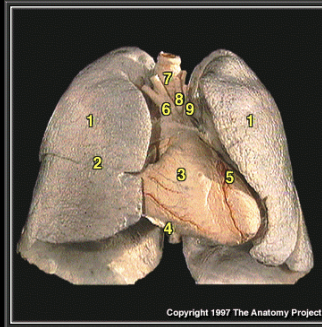
L'Amianto disseminato sul territorio non si può far scomparire.

La bonifica consiste fondamentalmente nell'adozione delle misure necessarie ad evitare che le fibre di asbesto si disperdano nell'aria, questo accade quando i materiali contenenti Amianto si rompono o si usurano, anche per il semplice effetto degli agenti atmosferici come le coperture in ondulati di Eternit.



Alla bonifica possono provvedere solo imprese appositamente specializzate, che devono servirsi di personale professionalmente formato ad adottare tutte le cautele prescritte per evitare che durante i lavori si verifichi la "aerodispersione" di polveri di amianto.

PATOGENESI



Al di fuori dei processi reattivi non è ben noto come l'asbesto possa dar luogo al mesotelioma.

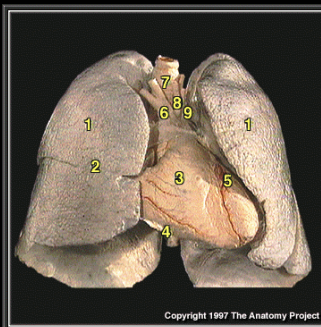
Poiché si tratta di fibre ad alta capacità assorbente, si ritiene che, piuttosto che possa esercitare un meccanismo irritativo di tipo fisico, esse catalizzino reazioni biochimiche con produzione di una sostanza oncogena, oppure agiscano da vettrici di sostanze di questo tipo.

Un'altra teoria ipotizza che, una volta migrate dal parenchima polmonare al foglietto pleurico, fibrille submicroscopiche siano fagocitate dalle cellule mesoteliali, dotate di elevata attività macrofagica, e inducano nel citoplasma una serie di perturbazioni, in particolare a livello lisosomale, con conseguente deviazione in senso neoplastico di cloni cellulari.

Nell'asbesto estratto nel Sud-Africa (crocidolite e amosite) sono state trovate tracce di 3-4 benzopirene e di altri idrocarburi.

PATOGENESI

Qualunque sia il meccanismo patogenetico, l'intervallo fra esposizione all'asbesto e manifestazione dei mesotelioma, pur con grandi varianti, è molto lungo, mediamente di **20-30 anni**.



Nei casi in cui manca questo dato epidemiologico sono stati considerati come altri possibili fattori predisponenti:

- le pleuriti croniche fibroplastiche
- i traumi
- il fumo
- le radiazioni ionizzanti

ANATOMIA PATOLOGICA

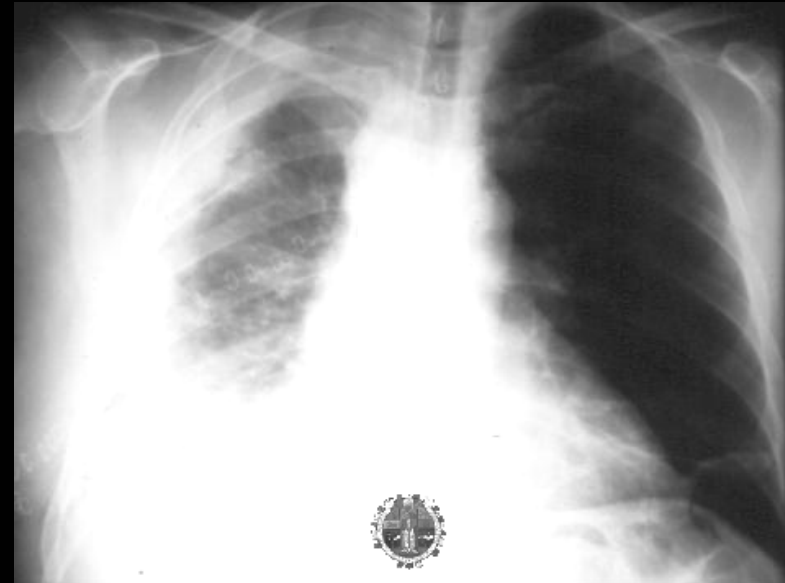
Le forme diffuse sono assolutamente prevalenti per incidenza e soprattutto sono quelle che consentono di riconoscere le caratteristiche descrittive proprie dei mesotelioma.

Macroscopicamente il fenomeno essenziale è rappresentato dall'ispessimento delle pareti, anche di diversi centimetri, che crea una specie di cotenna di aspetto lardacco, bianco-grigiastro, con aree necrotiche ed emorragiche.

Il processo interessa entrambi i foglietti pleurici e il cavo ne risulta obliterato completamente o parzialmente.

In quest'ultimo caso si creano concamerazioni più o meno ampie, ripiene di liquido per lo più emorragico, grigiastro, più o meno denso, spesso vischioso, filante.

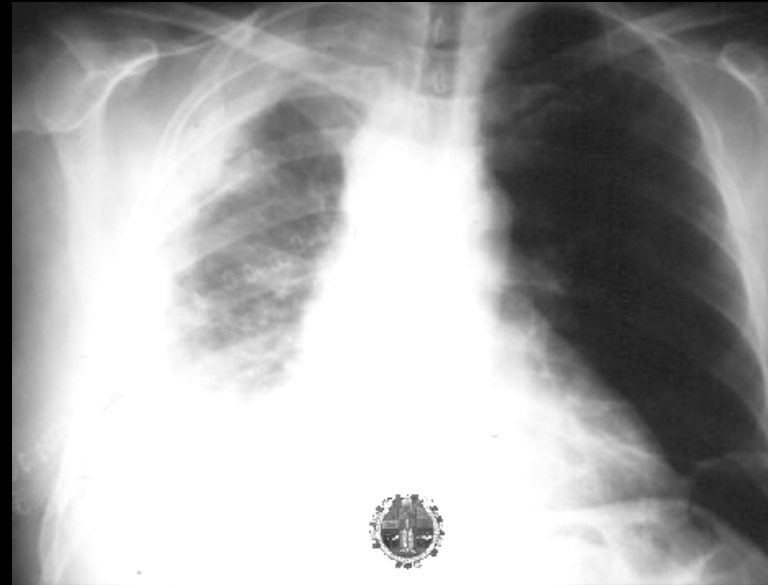
La superficie è caratterizzata da vegetazioni nodulari irregolari, di varia consistenza, talora molle talora duro-fibrosa o lineea



DESCRIZIONE CLINICA ISTOLOGICA

Anche se il processo interessa più estesamente i distretti basali e diaframmatici, esso si estende progressivamente a tutta la superficie pleurica, a quella mediastinica e, al di là di questa, alla parete del lato opposto e alle strutture e ai linfonodi mediastinici.

Nei confronti del polmone il tumore si comporta in modo da incarcerarlo completamente procedendo, sia dalla superficie costale, sia dalle scissure interlobari, che vengono largamente interessate. Talora per alcuni tratti esso lo infiltra più o meno profondamente, ma in prevalenza, per lungo tempo lo coarta: il polmone appare collassato e atelettasico per compressione ilare.



Infatti la cotenna neoplastica è dissociabile dal parenchima secondo un piano non difficilmente individuabile, analogamente a quanto si verifica nelle pachipleuriti. Sulla superficie costale poi è caratteristica la delimitazione netta dell'infiltrazione alla fascia endotoracica, dalla quale per lungo tempo è possibile il distacco. La superficie della cotenna neoplastica così distaccata presenta ben evidenti le impronte costali. Questo comportamento differenzia

NEOPLASIE BENIGNE



I mesoteliomi circoscritti devono essere considerati rari.

Spesso sono unici, talvolta multipli, e sono costituiti da una massa rotondeggiante o piurilobata di volume cospicuo e del peso anche di chilogrammi, a superficie liscia, più spesso lobulata, rivestiti dalla pleura. In alcuni casi può essere individuata in essi una specie di capsula fibrosa.

La loro superficie di taglio presenta colorito variabile dal grigio al grigio-bluastro, aspetto fibroso; spesso è riccamente vascolarizzata e con aree di necrosi.

Per lo più sono in rapporto con la pleura parietale, mentre di rado originano dalla pleura viscerale o da quella diaframmatica o da quella mediastinica.

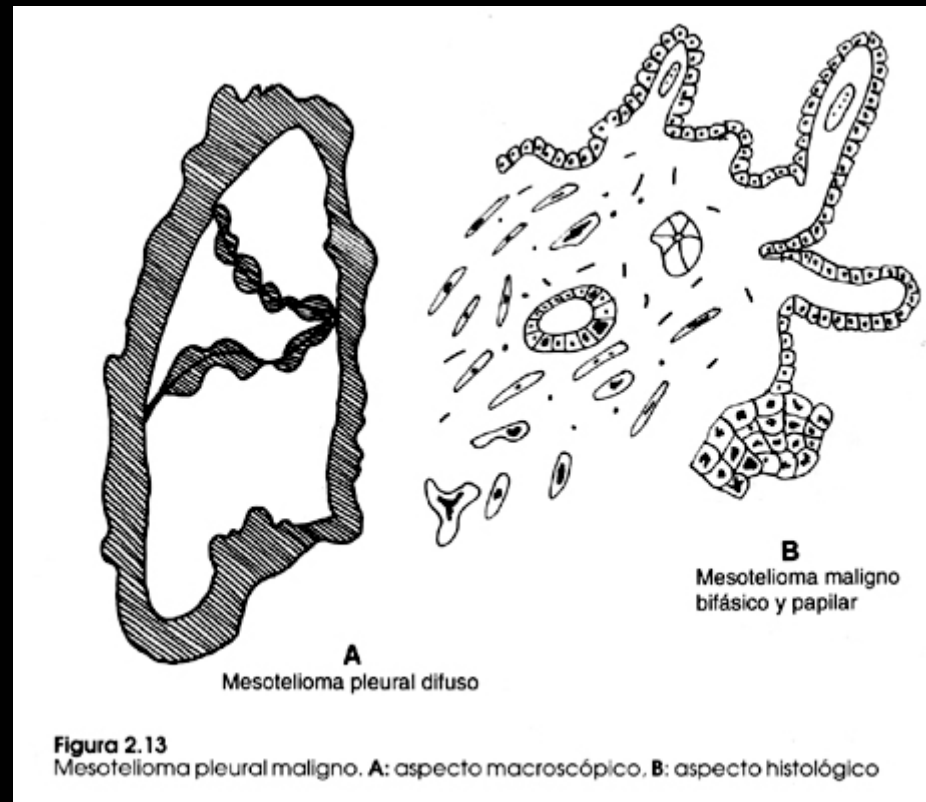
Talvolta sono conformati in modo da avere una specie di peduncolo, ma più spesso hanno una larga base d'impianto.

MESOTELIOMA PLEURICO BENIGNO

Sul versante parietale tendono a infiltrare le strutture sottopleuriche e anche, oltre la fascia endotoracica, i muscoli intercostali e le costole.

Questi reperti lasciano alcune perplessità sull'origine sierosa della neoplasia.

Il polmone in genere non è infiltrato.



EPIDEMIOLOGIA



Il mesotelioma maligno della pleura viene definito un tumore raro, anche se recenti osservazioni evidenziano che la sua incidenza sarebbe destinata ad aumentare nei prossimi anni.

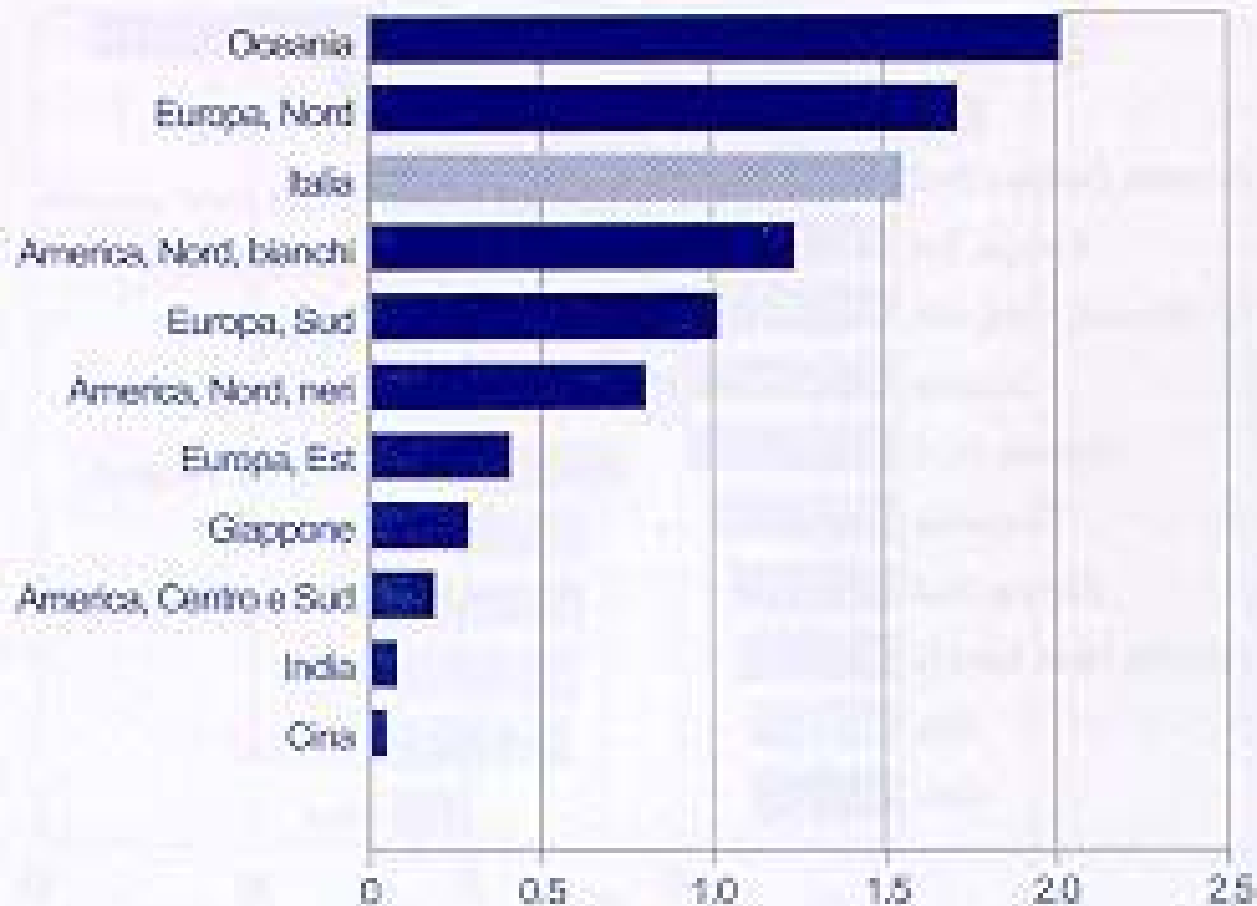
In Italia, il tasso di incidenza è di 1 e di 0,5 per centomila abitanti all'anno rispettivamente nel sesso maschile e femminile.

Nel Casalese, dove il pregresso insediamento di un'industria per la produzione di manufatti in cemento/amianto sta causando una vera e propria epidemia di mesotelioma, l'incidenza di tale patologia si attesta sui 16 e sui 13 nuovi casi ogni 100.000 abitanti all'anno rispettivamente nel sesso maschile e femminile.

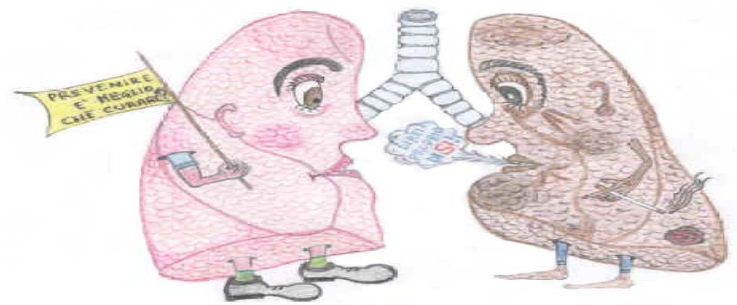
- L'incidenza sembrerebbe più elevata per la fascia d'età compresa fra i 70 ed i 75 anni.**
- Il periodo di latenza fra esposizione e manifestazioni cliniche della malattia è molto lungo, con una media di circa 32 anni.**

EPIDEMIOLOGIA

MESOTELIOMA, Uomini



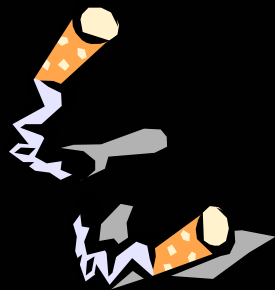
EPIDEMIOLOGIA



In un'autorevole revisione sul trattamento chemioterapico del mesotelioma maligno pleurico(1) Vogelzang afferma che l'incidenza della patologia è aumentata di più del 50% dalla metà degli anni '70 e poichè il periodo di latenza della malattia può essere di più di trenta anni, possono essere avanzate due ipotesi.

La prima è che i benefici della legislazione nel ridurre l'esposizione all'amianto non hanno ancora sortito i loro effetti; la seconda che le fonti di esposizione siano molto più diffuse di quanto pensato.

Per meglio comprendere l'importanza di questa seconda ipotesi si potrebbe fare riferimento ad uno studio pubblicato su Cancer Research in cui si fa rilevare che, nel filtro di una partita di sigarette prodotte negli anni '50 da una ben nota azienda, erano contenute una notevole quantità di fibre di crocidolite.



si calcola che un fumatore che abbia consumato un pacchetto di tali sigarette al giorno abbia inalato più di 131 milioni di fibre di crocidolite in un anno.

EPIDEMIOLOGIA



Sul piano eziopatogenetico, pur sottolineando che il primo agente causale di accertata importanza è rappresentato dalla fibra di amianto, a partire dagli anni '60 è stato da alcuni Autori suggerito un possibile ruolo del virus SV40 . Tale agente svolgerebbe la sua azione non mediante integrazione nel DNA della cellula mesoteliale, ma con un meccanismo di tipo episomiale.

Tali osservazioni traggono la loro origine dal fatto che studi sperimentali hanno dimostrato che l'iniezione intrapleurica di SV40 è in grado di indurre MPM nel 100% di animali da esperimento indipendentemente da esposizione ad amianto .

EPIDEMIOLOGIA



In effetti, in cellule trasformate da SV40 sono stati individuati **due antigeni**. Il primo, denominato Tag Antigen o Large T Antigen, sarebbe stato individuato a livello nucleare, il secondo, chiamato tag Antigen o Small t Antigen a livello citoplasmatico.

Tag Antigen agirebbe quale agente iniziante in base ad almeno tre meccanismi: inattivazione del prodotto di oncogeni soppressori, sovraespressione di IGF1 e favorendo aberrazioni strutturali cromosomiche quali aneuploidia o mutazioni puntiformi.

Per quanto concerne tag antigen, esso sarebbe in grado di **inattivare alcuni tumor suppressor genes** e di favorire la progressione del ciclo cellulare attraverso la stimolazione di chinasi.

- L'ipotesi sconcertante consiste nel fatto che l'uomo sarebbe stato "infettato" da SV40 in seguito a vaccini trasmessi dalla scimmia in occasione dalla compagna di vaccinazione "Salk" dal 1956 al 1963

UICC Staging 1997 - tnm

Malattia confinata nella capsula della pleura parietale: pleura ipsilaterale, polmone, pericardio e diaframma.

T1 N0 M0

T2 N0 M0

II

All of stage I with positive intrathoracic (N1 or N2) lymph nodes.

T1 N1 M0

T2 N1 M0

III

Local extension of disease into the following: chest wall or mediastinum: heart or through the diaphragm, peritoneum; with or without extrathoracic or contralateral (N3) lymph node involvement.

T3 N0 M0 / T3 N1 M0 / T1 N2 M0 / T2 N2 M0 / T3 N2 M0

IV

Distant metastatic disease

Any T N3 M0 / T4 any N M0 / Any T and N M1



TRATTAMENTO E PROSPETTIVE

Considerata la mancanza di studi clinici randomizzati da confronto fra le diverse metodiche terapeutiche il ruolo della chirurgia e della radioterapia nel MPM rimane a tutt'oggi alquanto controverso.

L'intervento chirurgico (pleurectomia/decorticazione o pleuropneumonectomia) sembra attualmente inquadrabile nell'ambito di una strategia terapeutica multidisciplinare .



RADIOTERAPIA



Nel contesto di una patologia come il mesotelioma pleurico, per il quale non esistono trattamenti standardizzati, l'approccio radioterapico rappresenta sicuramente la modalità il cui ruolo risulta meno definito.

Il primo problema è costituito dalla dose da somministrare e deriva dal fatto che il volume da irradiare è esteso e, nel contempo, i tessuti circostanti sono estremamente radiosensibili. Al di sopra dei 55 Gy sono state descritti evidenti fenomeni di deterioramento della funzionalità respiratoria dopo alcuni mesi dal termine del trattamento.

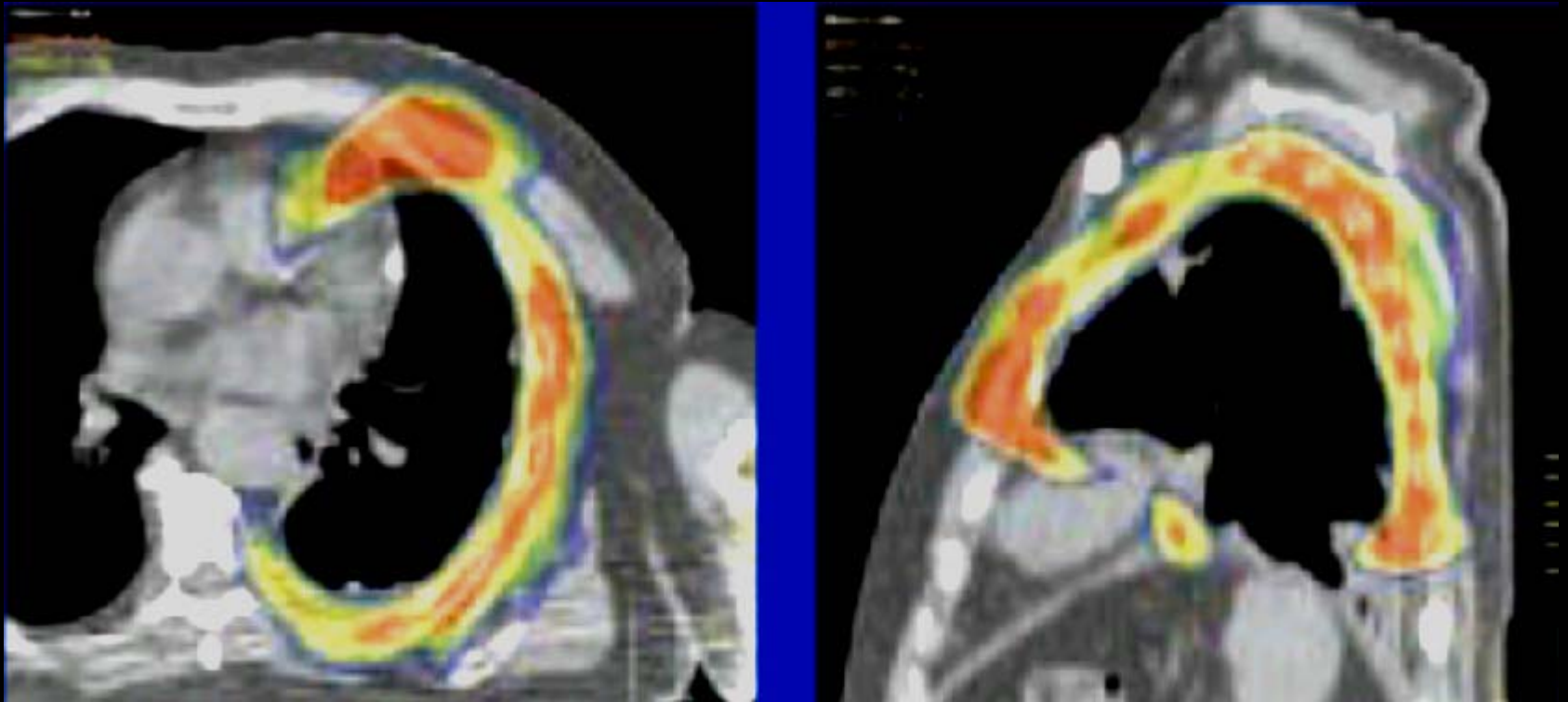
Per tale ragione la dose ideale è stata identificata in 40-55 Gy sull'intera superficie pleurica ed il mediastino, seguita da un boost su aree focali di malattia macroscopica.

Il trattamento aggiuntivo lungo il tragitto dell'eventuale biopsia pleurica o dell'accesso al cavo in corso di pleuroscopia o dei margini chirurgici può ridurre la possibilità di recidiva da insembramento .

Per quanto concerne le misure protettive a carico del polmone sono state individuate particolari modalità di rotazione del fascio radiante e l'uso di combinazioni di fotoni ed elettroni che consente una irradiazione della pleura ed un risparmio del parenchima polmonare .

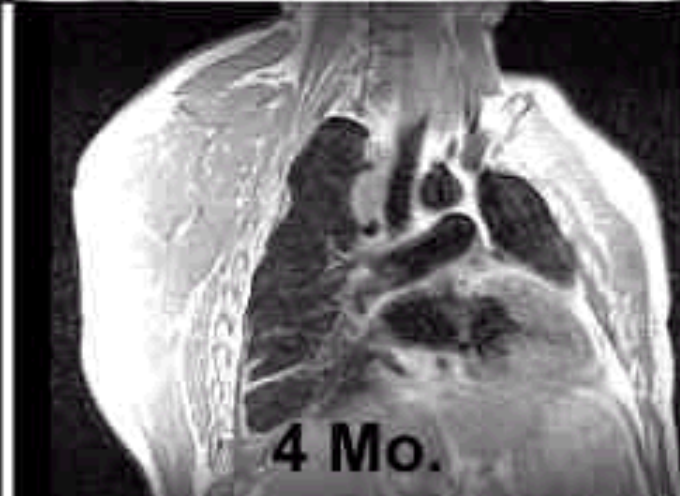
In ogni caso, si ritiene che la radioterapia non consenta un beneficio in termini di sopravvivenza globale e che la palliazione del dolore sia di breve durata (mediamente quantificata intorno ai quattro mesi .

RADIOTERAPIA



VOLUMI DI IRRADIAZIONE IN IMRT

RADIOTERAPIA





CHEMIOTERAPIA

Nel MPM il ruolo della chemioterapia sistematica è limitato alle situazioni di malattia avanzata anche se, più recentemente, è stato compreso nel contesto di una strategia multimodale, insieme alla chirurgia ed alla radioterapia.

Premesso che, come per le altre metodiche terapeutiche, il problema fondamentale è rappresentato dalla scarsità di studi randomizzati, si può affermare che in monochimioterapia i farmaci più attivi sembrano risultare le antracicline, con una percentuale di risposta per l'epirubicina del 15% (11), il cisplatino, con una percentuale di risposta del 14% (12), l'ifosfamide, il cui tasso di risposta varia comunque dal 3 al 24% (13-14-15)



TERAPIA MULTIMODALE

Sugarbaker, nel 1998, nell'ambito del cosiddetto "approccio multimodale", ha riportato i risultati di un trattamento che prevede in sequenza: pleuropneumonectomia, quindi l'associazione taxolo e carboplatino . Su una casistica di 120 pazienti, per l'istotipo epiteliomorfo, si è registrata una sopravvivenza a due e cinque anni rispettivamente del 65% e del 27%

Pur trattandosi, come fa rilevare lo stesso Autore, di una casistica selezionata per buoni fattori prognostici, non vi è dubbio che i risultati di questo studio abbiano aperto nuove prospettive nel trattamento della malattia.

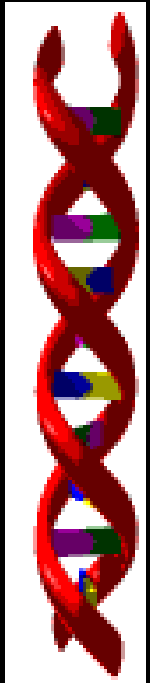
Più recentemente Rush, in uno studio condotto su 73 pazienti, ha riportato, dopo trattamento chirurgico di pleurectomia o pleuropneumonectomia seguita da radioterapia, un verosimile vantaggio in termini di recidiva locale e di sopravvivenza globale per pazienti in stadio limitato di malattia .



MODULATORI BIOLOGICI

Infine, nell'ambito dei cosiddetti modulatori della risposta biologica, l'interleukina-2 ha dimostrato una modesta attività terapeutica per via endopleurica e nella palliazione dei sintomi relativi al versamento pleurico .

PROSPETIVE

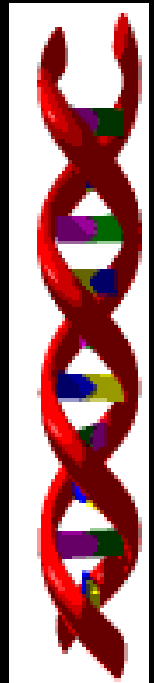


In considerazione dell'associazione fra **virus SV40 e mesotelioma pleurico**, di indubbio interesse sono gli spunti relativi ad un possibile impiego di anticorpi diretti contro gli antigeni Tag e tag dell'SV40 stesso.

TERAPIA GENICA

Sul versante della terapia genica si devono segnalare le esperienze che prevedono la diffusione endopleurica di adenovirus ricombinante recante il gene suicida herpes simplex thymidine kinase (AdRsVtk) e, successivamente, il trattamento con ganciclovir.

In tale ambito comunque sono ancora molti i problemi aperti, soprattutto relativamente alla fattibilità del trattamento nell'uomo.





CONCLUSIONI

In conclusione si può affermare che, allo stato attuale, il mesotelioma pleurico costituisce un problema sotto numerosi aspetti (epidemiologico, medico-legale, ambientale, sociale, diagnostico e terapeutico) e che non è ancora dimostrato che trattamenti complessi e/o invasivi offrano vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto all'astensione terapeutica.

Per tale ragione ed in particolari condizioni, nell'approccio al paziente, non può essere criticabile il ricorso ai tradizionali trattamenti palliativi quali il talcaggio, avendo ben presente però che, nel prossimo futuro, le numerose ricerche cliniche e di base attualmente in corso probabilmente garantiranno una migliore qualità di vita ed un prolungamento della sopravvivenza.



CASO CLINICO



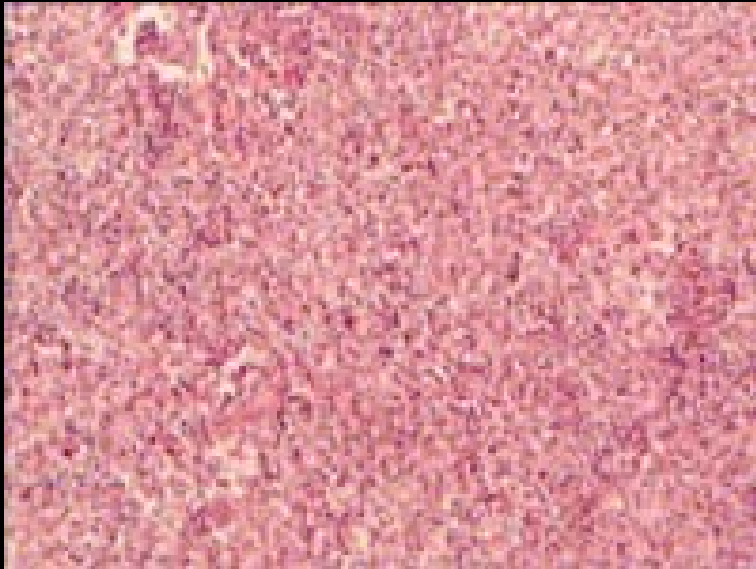
Uomo di 65 anni
Da tre mesi perdita
di peso e
inappetenza
Toracodinia
sottoscapolare sx e
recente comparsa
di dispnea
ingravescente

CASO CLINICO

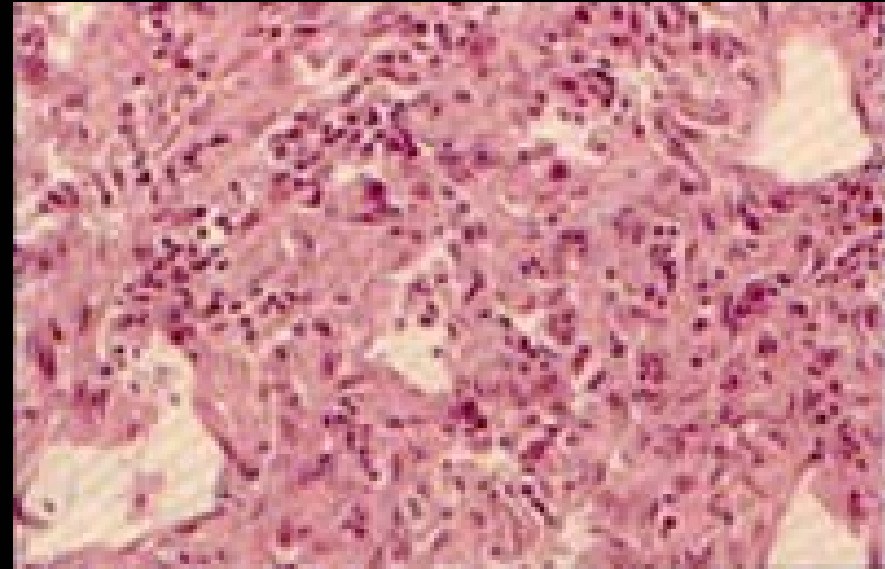


Massa del solco polmonare superiore
estesa agli spazi intercostali e al
mediastino

CASO CLINICO



Cellule istiocitoidi con
infiltrato linfocitario alla
em.eos. x 10



A x 40 cellule mesoteliali con
citoplasma eosinofilo e atipie
cellulari ipercromasia e
occasionali nucleoli



Fine...

Buon fine settimana !!