

Diagnosi precoce e terapie integrate del mesotelioma pleurico maligno

R. PAVIA, B. MONDELLO, M. BARONE, S. SURLETI, M. PULIAFITO, P. BARRESI

RIASSUNTO: Diagnosi precoce e terapie integrate del mesotelioma pleurico maligno.

R. PAVIA, B. MONDELLO, M. BARONE, S. SURLETI,
M. PULIAFITO, P. BARRESI

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è una neoplasia a prognosi infausta la cui incidenza si è notevolmente incrementata come conseguenza soprattutto della esposizione all'asbesto. Non esistono approcci curativi universalmente accettati a causa della refrattarietà a tutte le forme standard di terapia ed i programmi di trattamento che fino ad oggi hanno incluso chirurgia, radioterapia o chemioterapia sono stati largamente impiegati ma generalmente con uno scarso impatto sulla sopravvivenza. Per le neoplasie potenzialmente resecabili, i nuovi trattamenti tendono invece a combinare la chirurgia sia con i nuovi farmaci chemioterapici che con la terapia radiante, per offrire aumenti significativi in termini di sopravvivenza in pazienti selezionati. Altri approcci, palliativi, si sono dimostrati utili nel trattamento dei due principali sintomi quali la dispnea ed il dolore toracico.

Gli Autori, nella presente trattazione, riportano la loro esperienza in tema di mesotelioma pleurico maligno sottolineando il ruolo della videotoroscopia nella diagnosi precoce e nella valutazione delle possibilità di exeresi radicale della neoplasia nonché l'importanza del trattamento multimodale.

KEY WORDS: Mesotelioma - Chirurgia - Chemioterapia - Radioterapia.
Mesothelioma - Surgery - Chemotherapy - Radiotherapy.

SUMMARY: **Malignant pleural mesothelioma: early diagnosis and multimodality management.**

R. PAVIA, B. MONDELLO, M. BARONE, S. SURLETI,
M. PULIAFITO, P. BARRESI

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a cancer with a poor prognosis, and its incidence increase, mainly as a result of exposure to asbestos. Universally acknowledged therapeutic approaches still don't exist at the moment, because of its refractory behaviour to all standard therapies; treatment protocols inclusive of either surgery, radiotherapy or chemotherapy have been largely employed, but usually with little impact on survival. For potentially operable pleural mesotheliomas new treatments tend to combine surgery both with new chemotherapy drugs and radiotherapy, in orders to improve remarkable survival rates in selected cases. Other approaches, i.e. palliative, proved to be useful in the treatment of two major symptoms, namely dyspnea and thoracic pain.

In this work the Authors are reporting their experience with malignant pleural mesothelioma, stressing the role of videothoracoscopy in the early diagnosis, weighing the radical cancer resection option and the effectiveness of multimodal treatment.

Introduzione

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) costituisce, ancora oggi, un tumore a prognosi infausta, con una sopravvivenza media inferiore ad un anno. La sua presentazione è solitamente non specifica con sintomi quali dispnea, dolore toracico (60-90%), tosse, versamento pleurico (spesso plurisaccato), febbre, sudorazione notturna, astenia, calo ponderale e persino ascite e deformità addominale in caso di dif-

fusione transdiaphragmatica.

L'esame radiografico del torace rappresenta il primo esame cui si ricorre, fornendo elementi di grande importanza, quali la presenza di versamento pleurico e calcificazioni pleuriche, soprattutto se integrato dai dati della TC. Quest'ultima offre grandi vantaggi anche indipendentemente dalla preventiva evacuazione del versamento; può infatti documentare ispessimenti pleurici anche minimi, noduli anche di piccole dimensioni, consentire una più precisa localizzazione delle lesioni pleuriche ed extrapleuriche, in particolare a livello dei seni costo-frenici, costo-mediastinici e delle logge paravertebrali. Può ancora fornire elementi fondamentali di diagnostica differenziale in presenza di patologie particolari (versamenti saccati, ernie diaframmatiche, aneurismi aortici), e soprattutto chiarire l'estensione effettiva dell'infiltrazione neoplastica, elemento assai importante ai fini di un'eventuale

Università degli Studi di Messina
Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino"
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Toraciche
Cattedra ed U.O.C. di Chirurgia Toracica
(Direttore: Prof. M. Monaco)

opzione chirurgica. La RMN, pur offrendo una maggior capacità di discriminazione densitometrica, è ritenuta meno significativa della TC nello studio delle superfici pleuriche; le piccole formazioni pleuriche, così come d'altra parte quelle polmonari o mediastiniche, sono infatti generalmente "oscurate" dai movimenti respiratori, inevitabili per il prolungato tempo di formazione dell'immagine. L'ecografia può essere utile per fornire informazioni circa la struttura solida o liquida di una opacità adiacente alla parete toracica, e rilevare i movimenti del diaframma evidenziandone eventuali alterazioni non visibili radiologicamente.

Il versamento pleurico, quasi sempre presente, non mostra di regola caratteri macroscopici particolarmente significativi e l'esame citologico presenta difficoltà richiedendo l'opera di un citopatologo particolarmente esperto (1). Infatti, la presenza di elementi grossolanamente distrofici, con alterazione del rapporto nucleo-citoplasmatico, può ritrovarsi anche in caso di versamenti di natura non neoplastica ed il riscontro di un elevato numero di cellule mesoteliche ha solo significato generico di risposta ad uno stimolo flogistico-irritativo. Per contro, di fronte ad elementi chiaramente neoplastici il quesito riguarda la loro significatività nei confronti di un mesotelioma primitivo maligno o di un tumore metastatico.

La diagnosi di certezza del MPM necessita quindi dell'esame immunoistochimico (2). A tal fine l'agobiopsia, di attuazione assai semplice, ha un indice di attendibilità limitato perchè il prelievo può comprendere esclusivamente tessuto sano, non ancora invaso dal tumore (3, 4). Prima di procedere ad una eventuale biopsia toracotomica si deve praticare, se si dispone di un cavo pleurico reale di dimensioni sufficienti, l'esame videotoracoscopico. Tale indagine è quasi sempre idonea a valutare l'esistenza di una lesione neoplastica, caratterizzata dall'esteso sovrvertimento della normale struttura delle superfici pleuriche. A volte si rilevano nodulazioni biancastre, ora opache, ora lucenti, che tendono progressivamente ad estendersi a tutta la superficie pleurica; in altri casi la pleura ha un aspetto diffusamente ispessito, lardaceo, con superficie irregolare per la presenza di rilevatezze e di ziggrature, e può essere particolarmente tenace alla presa biotica. In altre evenienze ancora, l'aspetto della pleura è grossolanamente carnoso, rosso vivo, con protuberanze, nodosità, incisure di varia profondità ed estensione. Frequentemente è interessata la sola pleura parietale o per lo meno le lesioni neoplastiche sono prevalenti a carico di questo foglietto. In altri casi il tumore può, per contro, prendere origine dalla pleura viscerale e tende allora ad incarcerare progressivamente il polmone in un involucro spesso, invadendo successivamente la pleura parietale. Simili aspetti possono essere colti con la videotoracoscopia

finchè le dimensioni del cavo pleurico in via di elisione lo consentano. Le prese biotiche, mirate sulle lesioni più significative, devono essere quanto più numerose possibili (5, 6).

Alla luce di quanto sopra esposto, abbiamo ritenuto opportuno riportare la nostra casistica di MPM sottolineando il ruolo della videotoroscopia nella diagnosi precoce e nella valutazione delle possibilità di exeresi radicale, nonché l'importanza del trattamento multimodale.

Pazienti e metodi

Nel periodo compreso tra luglio 1997 e dicembre 2004 sono giunti alla nostra osservazione 11 pazienti affetti da mesotelioma pleurico, 8 di sesso maschile e 3 di sesso femminile, con età compresa tra 43 e 82 anni.

Tutti i pazienti riferivano da circa un mese una sintomatologia soggettiva rappresentata perlopiù da un dolore sordo, persistente, localizzato all'emitorace colpito, in 3 casi diffuso, in 4 casi più precisamente definito, tale da assumere le caratteristiche di una nevralgia intercostale o frenica. Al dolore si accompagnava un progressivo senso di difficoltà respiratoria, specie sotto sforzo. La tosse secca, stizzosa, insistente è stato un sintomo più raro, presente solo in due pazienti. La compromissione dello stato generale, poco evidente all'inizio della malattia, si è accompagnata in due casi ad una persistente febricola.

L'obiettività ha messo in evidenza una modesta riduzione del murmure vescicolare in due pazienti, riferibile alla riduzione delle escursioni respiratorie.

I pazienti sono stati studiati mediante esame Rx standard del torace, TC ed esame fibrobroncoscopico. In 9 casi è stata eseguita una videotoroscopia mentre in 2 pazienti è stata possibile soltanto una biopsia eco-guidata, peraltro diagnostica, poichè le condizioni cliniche generali controindicavano la narcosi e quindi l'intervento chirurgico. Nei casi sottoposti a videotoroscopia abbiamo eseguito lo stesso tipo di procedura con introduzione del trocar nel V spazio intercostale, e successiva esplorazione del cavo con biopsie multiple per esame istologico, ultrastrutturale ed immunoistochimico.

In 8 dei 9 casi sottoposti a videotoroscopia l'estensione locale della neoplasia nonché le condizioni generali degli infermi non hanno consentito un intervento radicale e quindi è stata eseguita una pleurodesi dopo completa evacuazione del versamento pleurico; un paziente è stato invece sottoposto a pleuropneumectomia.

Risultati

Negli 8 pazienti sottoposti a pleurodesi per via videotoracoscopica non si sono verificate particolari complicanze, se si eccettua un modesto rialzo termico nell'immediato post-operatorio. In 2 casi è stata eseguita una chemioterapia intracavitaria attraverso tubo di drenaggio (7). In tutti i pazienti si è ottenuta la completa remissione del versamento pleurico con notevole miglioramento della sintomatologia dolorosa e della dispnea. Il decorso post-operatorio è stato di 7-13 giorni.

Tre pazienti sono deceduti rispettivamente a 6, 9 ed

11 mesi per il progredire locale della neoplasia. All'epoca della morte nessuno presentava metastasi a distanza. Il paziente sottoposto a pleuropneumectomia è deceduto a tre mesi dall'intervento per infarto miocardico.

Discussione

L'esistenza di tumori pleurici primitivi, a lungo messa in dubbio e contestata, venne riconosciuta da Lietaud nel 1767, ma solo con Klemper e Rabin nel 1937 se ne ebbe un'accurata descrizione patologica, pur se qualche motivo di confusione derivava ancora dalle varie denominazioni di volta in volta usate in passato dai diversi autori.

Le neoplasie primitive pleuriche, distinte in forme maligne, diffuse e interessanti talora entrambi i foglietti pleurici, e forme benigne, più rare, circoscritte e a prognosi meno infausta, sono conseguenza soprattutto di un'esposizione ambientale o occupazionale all'asbesto: la crocidolite e l'amiosite sono più frequentemente associate al rischio occupazionale, la tremolite è invece il tipo di asbesto associato al MPM ambientale, come riportato e descritto in Turchia, Grecia ed altri Paesi del Mediterraneo. L'erionite è un'altra forma di asbesto fibroso naturale che si può trovare nelle solfature vulcaniche e che certamente riveste un ruolo fondamentale nel determinismo del MPM (8).

La maggior incidenza grava sulla VI e VII decade di vita verosimilmente per il lungo periodo di latenza fra esposizione all'agente causale e sviluppo del cancro; tuttavia, recentemente, i casi diagnosticati in soggetti più giovani vanno sensibilmente aumentando e tutto ciò ha spinto diverse Nazioni e diversi gruppi di studio a costituire organismi cooperativi per mettere a punto sistemi diagnostico-terapeutici che possano migliorare la sopravvivenza a distanza. Tali sforzi sono comunque spesso vanificati da una serie di fattori che includono un sistema di staging TNM non ben definito e le difficoltà di una reale valutazione dell'estensione della neoplasia prima di un eventuale trattamento e di determinare la regressione o la progressione della malattia (9).

Punto fondamentale per improntare un sistema terapeutico adeguato è la diagnosi certa e precoce, per cui si rende necessario un iter diagnostico che prevede esami strumentali, come TC ed RMN, e procedure chirurgiche, come le toracentesi, ma soprattutto l'esecuzione di biopsie pleuriche mediante toracosopia o toracotomia.

Il trattamento videotorascopico svolge un ruolo centrale nel management diagnostico-terapeutico, specialmente nelle fasi iniziali della malattia e l'esperienza di numerosi Autori riferisce una accuratezza

diagnostica del 98% (10). La metodica consente una completa visualizzazione della cavità pleurica con una valutazione, quindi, anche delle possibilità di resezione chirurgica radicale della neoplasia (11).

Se la terapia chirurgica radicale con pleuropneumectomia sembra essere l'unica opzione valida per il trattamento del mesotelioma maligno, comunque gravata da una mortalità operatoria piuttosto elevata e realizzabile in un numero esiguo di pazienti, oggi la videotoracosopia ha assunto progressivamente un ruolo terapeutico molto importante con ampie possibilità tecniche, che spaziano dalla pleurectomia più o meno estesa per tumori in stadio iniziale al talcaggio del cavo, per prevenire il versamento pleurico neoplastico recidivante che tanta importanza assume nella sintomatologia di questi pazienti (12-14).

Per quel che riguarda la terapia medica, le più comuni combinazioni di farmaci prevedono l'uso di ciclofosfamide, doxorubina e cisplatino (15). Tra i nuovi farmaci chemioterapici, il premetrexed, impiegato in questi ultimi mesi, ha fornito risultati incoraggianti nel controllo della sintomatologia ed un miglioramento del quadro radiologico nei pazienti in stadio avanzato, anche se necessita di ulteriori controlli (16, 17). Uno dei problemi principali incontrati è stato come valutare attendibilmente ed obiettivamente l'efficacia del trattamento e a tal fine sono stati usati numerosi test di verifica. Per gli studi nei pazienti affetti da mesotelioma, vari Autori hanno utilizzato la risoluzione del versamento pleurico come indicatore di efficacia, che però non ha validità nella valutazione di regressione di malattia.

Nel trattamento del MPM la radioterapia presenta alcune difficoltà, quali il grande volume del tessuto da irradiare, che includerebbe diverse strutture vitali come cuore, polmoni, fegato ed esofago, e la necessità di alte dosi (5000 Gy ed oltre) per realizzare una palliazione sufficiente. Il trattamento deve includere l'intera superficie pleurica, il diaframma ed il mediastino (18, 19).

Conclusioni

Il mesotelioma ancora oggi è considerato un tumore assai temibile a causa della sua presentazione insidiosa, della progressione inesorabile e della refrattarietà a tutte le forme standard di terapia. Il dolore è solo eccezionalmente assente o di lieve entità; esso tende invece ad aumentare fino a diventare difficilmente tollerabile ed a richiedere la somministrazione di farmaci potenti che contribuiscono alla progressiva debilitazione del malato.

La toracotomia viene realizzata se le indagini preliminari o la toracosopia mostrano un tumore reseccabile confinato ad un emitorace. Viene effettuata

una pleurectomia e la resezione può essere definita completa se non residuano masse tumorali apprezzabili, con una mortalità operatoria del 2%. Per quanto attiene la pleuropneumectomia le indicazioni appaiono ancor oggi limitate dal basso numero di pazienti suscettibili di tale intervento demolitivo e comunque essa risulta associata ad un tasso di mortalità che oscilla intorno al 20-30%, senza che si possa ottenere un reale miglioramento della sopravvivenza

a distanza (20, 21). La maggior parte dei protocolli terapeutici attuali combinano la resezione chirurgica con radio e chemioterapia e tale approccio consente una sopravvivenza media che oscilla fra i 18 e 24 mesi rispetto ai 6-12 mesi con la sola terapia palliativa (23-25).

Bibliografia

1. Nguyen GK. Cytopathology of pleural mesotheliomas. *Am J Clin Pathol* 2000; 114 Suppl: S68-81.
2. Wick MR, Moran CA, Mills SE, Suster S. Immunohistochemical differential diagnosis of pleural effusions, with emphasis on malignant mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7(4):187-92.
3. Metintacs M, et al. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 370-4.
4. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9366):1326-30.
5. Blanc FX, Atassi K, Bignon J, Housset B. Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease: a 6-year retrospective study. *Chest* 2002;121(5):1677-83.
6. Harris RJ, Kavuru MS, Mehta AC, Medendorp SV, Wiedemann HP, Kirby TJ, Rice TW. The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. *Chest* 1995; 107(3):845-5.
7. Robinson LA, et al. Intrapleural doxycycline control of malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1115-21.
8. Wagner J C, et al. Erionite exposure and mesotheliomas in rats. *Br J Cancer* 1985; 51: 727-30.
9. Mc Cormack PM, et al. Surgical treatment of pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 834-42.
10. Nassiopoulos K, et al. Pleural mesothelioma. Review of 3 cases and role of thoracoscopy. *Rev Med Suisse Romande* 1993; 113: 603-6.
11. Krasna MJ, et al. Efficacy and safety of thoracoscopy for diagnosis and treatment of intrathoracic disease: the University of Maryland experience. *Surg Laparosc Endosc* 1994; 4: 182-8.
12. van Ruth S., Baas P, Zoetmulder FAN. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma: a review. *Chest* 2003; 123(2): 551 - 561.
13. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, Regal M, Corzani F, Ricci A, Di Martino M, Martelli M. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(2):302-5; discussion 305-6.
14. Canto A, Guijarro R, Arnau A, Galbis J, Martorell M, Garcia Aguado R. Videothoracoscopy in the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma with associated pleural effusions. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 45(1):16-9.
15. Sugarbaker DJ, et al. Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 10-5.
16. Ryan CW, Herndon J, Vogelzang NJ. A review of chemotherapy trials for malignant mesothelioma - *Chest* 1998 113 (suppl), 66S-73S.
17. Nagel S, Hobrack E, Jehle P, Schutte W. Second-line treatment of malignant pleural mesothelioma with pemetrexed (Alimta(R)) - a case report. *Pneumologie* 2005; 59(2):108-111.
18. Hazarika M, White RM Jr, Booth BP, Wang YC, Ham DY, Liang CY et al. Pemetrexed in malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2005; 11(3):982-92.
19. Davis SR, Tan L, Ball DL. Radiotherapy in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura, with special reference to its use in palliation. *Australas Radiol* 1994; 38,212-214.
20. Mattson K, Holsti LR, Tammilehto L. Multimodality treatment programs for malignant pleural mesothelioma using high-dose hemithorax irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24,643-650.
21. Pistolesi M, Rusthoven J. Malignant pleural mesothelioma: update, current management, and newer therapeutic strategies. *Chest* 2004; 126(4):1318-29.
22. Sterman Daniel H, Kaiser Larry R, Albelda Steven M. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999;116:504-520.
23. Paul S, Neragi-Miandoab S, Jaklitsch MT. Preoperative assessment and therapeutic options for patients with malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 14(4):505-16.
24. Parker C, Neville E. Management of malignant mesothelioma - *Thorax* 2003; 58(9): 809 - 813.
25. Sugarbaker DJ, Norberto JJ. Multimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1998, 113 (suppl), 61S-65S.