



Linee guida

MESOTELIOMA PLEURICO

Edizione 2016



Coordinatore	Giorgio V. Scagliotti	Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AOU S Luigi Gonzaga, Orbassano (To)	
Segretario	Paolo Bironzo	Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AOU S Luigi Gonzaga, Orbassano (To)	
Estensori	Corrado Magnani	Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara (No)	
	Giulio Rossi	Anatomia Patologica, Azienda USL Valle D'Aosta, Ospedale Regionale "Parini", Aosta (Ao)	
	Andrea Veltri	Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AOU S Luigi Gonzaga, Orbassano (To)	
	Rocco Trisolini	UO Pneumologia Interventistica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna (Bo)	
	Gaetano Rocco	Chirurgia Toracica, Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale" – IRCCS, Napoli (Na)	
	Sara Ramella	Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Campus Bio-Medico Università di Roma, Roma	
	Federica Grosso	Oncologia Medica, Presidio Ospedaliero Civile SS. Antonio e Biagio, Alessandria (Al)	
	Valentina A. Marsico	Oncologia Medica, Ospedale San Giovanni Calabita, Fatebenefratelli, Roma	
Revisori	Andrea Ardizzoni	AIOM	Oncologia Medica, AO Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna
	Giovanni Luca Ceresoli	AIOM	Oncologia Pneumologica ed Urologica, Humanitas Gavezzeni, Bergamo
	Manlio Mencoboni	AIOM	SSD Oncologia, Ospedale Villa Scassi, ASL 3 Genovese, Genova
	Dario Mirabelli	CPO Piemonte	SCDU Epidemiologia dei Tumori, CPO Piemonte ed Università degli Studi di Torino, Torino
	Federico Rea	SICT	Divisione di Chirurgia Toracica, Dipartimento di Scienza Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Policlinico Universitario, Padova
	Umberto Ricardi	AIRO	Dipartimento di Oncologia, SC Radioterapia, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino


Indice

1.	Epidemiologia e sanità pubblica.....	7
2.	Anatomia patologica.....	9
3.	Imaging radiologico.....	15
4.	Diagnostica endoscopica ed invasiva.....	17
5.	Stadiazione imig del mesotelioma pleurico.....	18
6.	Il trattamento chirurgico.....	19
7.	Il trattamento radioterapico.....	23
8.	Il trattamento medico.....	26
9.	Follow-up.....	33
10.	Figure.....	34

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze è stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico alla fine di ogni linea guida).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la "**fiducia**" nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE come metodo per la sola valutazione della qualità delle evidenze suddivisa in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA*.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l’importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.

1. Epidemiologia e sanità pubblica

Il Mesotelioma Pleurico Maligno è oggetto di una specifica attività di rilevazione epidemiologica da parte del Registro Nazionale Mesotelioma (ReNaM), costituito ai sensi del Decreto Legislativo 257/1992, la norma che in Italia ha vietato l'uso dell'amianto. Il V Rapporto, aggiornato al 2012, ha rilevato 1500 casi per anno negli anni più recenti (1). I dati AIRTUM-AIOM forniscono una previsione per il 2015 di 1900 nuovi casi di mesotelioma maligno in Italia (2), differenza che è attribuibile a criteri di registrazione più selettivi da parte del ReNaM. La frequenza è maggiore tra gli uomini (circa 2/3 dei casi), verosimilmente a causa della più frequente esposizione ad amianto (2). L'incidenza in Italia è maggiore nelle regioni settentrionali (2) e in particolare nelle aree dove maggiore è stato l'uso di amianto (1,3).

La sopravvivenza mediana per il mesotelioma della pleura osservata dal censimento epidemiologico del ReNaM era pari a 9,8 mesi (4) e 5,6 mesi per il mesotelioma del peritoneo (5), con rispettivamente il 5% e 8,1% di pazienti sopravvissuti a 5 anni. Complessivamente circa il 7% dei pazienti è vivo a 5 anni (2). La mortalità costituisce circa il 4% della mortalità globale per tumori in quasi tutte le età e in entrambi i sessi. Nel periodo 1999-2010 la mortalità, come la sopravvivenza, è rimasta sostanzialmente stabile (+ 0.2%/anno). Diversi modelli concordano nel prevedere un picco di incidenza del mesotelioma maligno sul territorio nazionale nel periodo compreso tra la seconda e la terza decade degli anni duemila (6,7), in relazione all'andamento nel tempo dell'esposizione ad amianto, il cui uso industriale è stato massimo negli anni 70 e fino alla metà degli anni 80 e poi è cessato dal 1994, con l'entrata in vigore del Decreto Legislativo 257. Dal punto di vista eziopatogenetico, tutti i tipi di asbesto causano il mesotelioma maligno (8,9) e, sebbene gli anfiboli siano più potenti rispetto ai crisotili, il rispettivo contributo patogenetico delle due famiglie di asbesto è ancora dibattuto (10).

Altri minerali fibrosi presenti in natura (come l'erionite e la fluoro-edenite) condividono l'architettura silicea e la morfologia fibrosa dell'asbesto. Non risultano usi industriali di tali sostanze ma l'esposizione ambientale ad essi è stata associata a casi di mesotelioma maligno nell'uomo (11).

Il rischio di sviluppare un mesotelioma pleurico maligno è incrementato anche nelle persone con esposizione non-occupazionale ad asbesto o altre fibre minerali asbestiformi (9,12,13) e tale esposizione si stima che sia responsabile del 10.2% dei casi in Italia (1).

Studi su animali suggeriscono un'associazione tra l'esposizione a fibre di ceramica o lana vetro e lo sviluppo di mesotelioma maligno, mentre studi epidemiologici nel genere umano non confermano tale associazione (14-18). Studi sperimentali che hanno valutato un possibile ruolo dei nanotubi in carbonio, stante la loro somiglianza con le fibre di asbesto, hanno condotto a risultati contrastanti, (19-22). La monografia IARC ha preso in considerazione diverse tipologie di nanotubi in carbonio e una di queste (MWCNT-7) è stata classificata come "possibile cancerogeno" (11).

L'importanza di altri fattori di rischio è molto limitata. Alcuni studi sul thorotrast e su pazienti esposti a radiazioni ionizzanti dimostrano un aumentato rischio di mesotelioma maligno, sia pleurico che peritoneale, dipendente dalla regione corporea esposta (23). Tale tipo di esposizione spiega soltanto una minima quota (1.7%-4.7%) dei casi diagnosticati in Italia.

La proporzione di casi di mesotelioma pleurico maligno ereditario in Italia si attesta tra 1.3 e 2.5% del totale dei casi (24-25). Nella popolazione che ha vissuto o lavorato a Wittenoom (Miniera Australiana di Crocidolite, chiusa nel 1966), i casi di mesotelioma pleurico maligno tra parenti raggiungono il 7% con un rischio raddoppiato per consanguinei dei pazienti rispetto alla popolazione generale, anche dopo correzione per l'esposizione all'asbesto (26). Si tratta della proporzione più elevata riferita in letteratura.

Il ruolo delle mutazioni germinali di BAP-1 è limitato ai casi che siano diagnosticati ripetutamente in aggregati familiari e la presenza di tali mutazioni germinali è stata associata con la cosiddetta BAP-1 cancer predisposition syndrome (aumentata frequenza in famiglie di casi di melanoma uveale, mesotelioma della pleura, melanoma cutaneo, carcinoma renale ma anche in altri tipi di neoplasia), mentre tali alterazioni sono molto rare nei casi sporadici (27).

Sulla base delle prime osservazioni epidemiologiche si è affermato che l'incidenza di mesotelioma maligno aumenta proporzionalmente all'esposizione stessa moltiplicata per una potenza pari a 3 o 4 del tempo dall'esposizione stessa (comunemente denominata latenza) (28).

Peraltro studi recenti hanno rivalutato la relazione tra incidenza di mesotelioma e tempo dalla prima esposizione ad amianto: una recente analisi di più studi (29) dimostra come, dopo circa 45 anni dalla prima esposizione all'asbesto, il trend di incremento dell'incidenza e della mortalità del mesotelioma pleurico tenda a rallentare. E' anche possibile che via sia una riduzione del rischio al cessare dell'esposizione (30), anche se tale dato è ancora oggetto di dibattito (31).

Diagnosi precoce e sorveglianza

Esistono programmi di sorveglianza per lavoratori esposti all'asbesto o coloro che, per motivi occupazionali, possano esserlo (Dlgs 257/2006; Dlgs 81/2008). L'implementazione di tali programmi non è però uniforme tra le diverse regioni, anche se di recente sono state emanate linee guida dal Ministero della Salute (32). Ad oggi non esistono indagini con sensibilità e specificità tali da poter essere utilizzati per conseguire una diagnosi precoce di mesotelioma maligno in persone asintomatiche.

I programmi di sorveglianza diretti ai lavoratori esposti all'asbesto devono: 1) informare i soggetti circa il rischio dovuto all'esposizione presente o passata all'asbesto; 2) informare i famigliari dei soggetti esposti circa i possibili rischi per la salute dovuti all'esposizione passiva; 3) ricostruire in modo completo l'anamnesi lavorativa, in particolar modo circa l'esposizione ad asbesto; 4) fornire informazioni circa la diagnosi, le terapie e le prospettive medico-legali esistenti; 5) supportare cause volte a richiedere indennizzi; 6) fornire un counselling circa l'abbandono dell'abitudine tabagica e altri stili di vita pericolosi per la salute (33).

Bibliografia

1. Marinaccio A, Binazzi A, Bonafede M et al. Quinto Rapporto Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi. 2015. INAIL Milano, 2015
2. "I numeri del cancro in Italia 2015"
3. Magnani C, Bianchi C, Chellini E, et al. III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues. Med Lav. 2015;106:325-32.
4. Montanaro F, Rosato R, Gangemi M, et al. Survival of pleural malignant mesothelioma in Italy: a population-based study. Int J Cancer 2009;124:201-7
5. Mirabelli D, Roberti S, Gangemi M, et al. Survival of peritoneal malignant mesothelioma in Italy: A population-based study. Int J Cancer. 2009; 124, 194-200.
6. Marinaccio A, Montanaro F, Mastrantonio M, et al. Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy: a model based on asbestos consumption figures supports results from age-period-cohort models. Int J Cancer 2005;115:142-7
7. Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C, et al. The Mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. Br J Cancer 2004;90:1022-4
8. NTP National Toxicology Program. Report on Carcinogens, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Research Triangle Park. 2009
9. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, A review of human carcinogens: metals, arsenic, dusts, and fibres. 100 C. WHO, IARC. Lyon:2012
10. Chrysotile Asbestos Expert Panel. Chrysotile Asbestos Consensus Statement and Summary, Montreal, Quebec, November 13-14,2007
11. Grosse Y, Loomis D, GuytonKZ; et al. Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes. Lancet Oncol 2014; 15:1427-28
12. Pan XL, Day HW, Wang W, et al. Residential proximity to naturally occurring asbestos and mesothelioma risk in California. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1019-25
13. Ferrante D, Bertolotti M, Todesco A, et al. Cancer mortality and incidence of mesothelioma in a cohort of wives of asbestos workers in Casale Monferrato, Italy. Environ Health Perspect 2007;115:1401-5
14. IARC: man-made mineral fibres. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans, 81. Lyon: WHO. IARC; 2002.p. 1-381
15. Utell MJ, Maxim LD. Refractory ceramic fiber (RCF) toxicity and epidemiology: a review Inhal Toxicol 2010;22:500-21
16. NTP-National Toxicology Program. Report on carcinogens- background document for glass wool fibres. U.S. Dept. Health, Research Triangle Park;2009
17. Adachi S, Kawamura K, Takemoto K, et al. A trial on the quantitative risk assessment on man-made mineral fibers by the rat intraperitoneal administration assay using JFM standard fibrous samples. Ind Health 2001;39:168-74

18. Johnson NF; Hahn FF. Induction of mesothelioma after intrapleural inoculation of F344 rats with silicon carbide whiskers of continuous ceramic filaments. *Occup Environ Med* 1996;53:813-6
19. Poland CA, Duffin R, Kinloch I, et al. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol* 2008;3:423-8
20. Takagi A, Hirose A, Nishimura T, et al. Induction of mesothelioma in p53^{+/-} mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J Toxicol Sci* 2008;33:105-16
21. Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, et al. Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male fischer 344 rats. *J Toxicol Sci* 2009;34:65-76
22. Muller J, Delos M, Panin N, et al. Absence of carcinogenic response to multiwall carbon nanotubes in a 2-years bioassay in the peritoneal cavity of the rat. *Toxicol Sci* 2009;110:442-8
23. Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA, et al. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control* 2009;20:1237-54
24. Ascoli V, Cavone D, Merler E, et al. Mesothelioma in blood related subjects: report of 11 clusters among 1954 Italy cases and review of the literature. *Am J Ind Med* 2007; 50:357-69
25. Ascoli V, Romeo E, Carnovale Scalzo C, et al. Familial malignant mesothelioma: a population-based study in Central Italy (1980-2012). *Cancer Epidemiol.* 2014;38:273-8
26. de Klerk N, Alfonso H, Olsen N, et al. Familial aggregation of malignant mesothelioma in former workers and residents in Wittenoom, Western Australia. *Int J Cancer* 2013;132:1423-28
27. Betti M, Casalone E, Ferrante D, et al. Inference in germline BAP1 mutations and asbestos exposure from the analysis of familial and sporadic mesothelioma in a high-risk area. *Genes. Chromosomes Cancer* 2015;54:51-62
28. Health Effects Institute (1991). Asbestos in public and commercial buildings: A literature review and synthesis of current knowledge. Cambridge, Massachusetts. 1991
29. Reid A, de Klerk NH, Magnani C, et al. Mesothelioma risk after 40 years since first exposure to asbestos: a pooled analysis. *Thorax.* 2014;69:843-50
30. Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F, et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure. A cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 2008; 65: 164-170
31. Harding AH, Darnton AJ. Asbestosis and mesothelioma among British asbestos workers (1971-2005). *Am J Ind Med* 2010;53:1070-80
32. <http://www.ass2.sanita.fvg.it/organizzazione/direzione-aziendale/direzione-sanitaria/crua/informazione-per-la-popolazione/programma-nazionale-sorveglianza-sanitaria-ex-esposti-amianto>. (ultimo accesso 3 agosto 2016)
33. Novello S, Pinto C, Torri V, et al. The Third Italian Consensus Conference for Malignant Pleural Mesothelioma: state of the art and recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;104:9-20

2. Anatomia patologica

Inquadramento biologico-classificativo

La diagnosi di mesotelioma pleurico può essere talora molto complicata e richiede generalmente un approccio multidisciplinare mediante correlazione degli aspetti cito-istologici (ed eventualmente immunomolecolari) con i dati clinici e radiologici (1-5). La diagnosi definitiva richiede comunemente la conferma bioptica, seppure in casi selezionati anche campioni citologici o citoinclusi (cell-block) di versamenti pleurici possono essere utilizzati a scopo diagnostico osservando scrupolosamente criteri recentemente approvati da un panel di esperti internazionali dell'International Mesothelioma Interest Group (IMIG) (6).

Nella maggior parte dei casi la diagnosi di mesotelioma può essere sospettata o identificata direttamente sui reperti morfologici in ematossilina-eosina, particolarmente nel sottotipo epitelioide (o epiteliale). Tuttavia diversi gruppi di patologi raccomandano la conferma della diagnosi morfologica con indagini appropriate immunohistochimiche, che devono sempre tenere conto del contesto della diagnosi differenziale in ogni singolo caso (es. adenocarcinoma polmonare vs mesotelioma, metastasi pleurica di carcinoma extra-toracico vs mesotelioma, mesotelioma vs sarcoma ed iperplasia mesoteliale vs mesotelioma).

La classificazione patologica da utilizzare è quella più recente proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2015, periodicamente aggiornata da un pannello di esperti internazionali (1).

In accordo con questa classificazione, i mesoteliomi possono essere suddivisi in 3 principali sottotipi: epitelioide, sarcomatoide e bifasico. L'incidenza dei vari sottotipi di mesotelioma può variare a seconda delle

casistiche ma si può affermare che l'80-85% circa dei mesoteliomi è di tipo epitelioido, il 10-15% bifasico e circa il 10% sarcomatoide, mentre il mesotelioma desmoplastico è la forma più rara (<2%)

La variante epitelioido comunemente è quella costituita da cellule globose/poligonali con ampio citoplasma eosinofilo e nuclei uniformi con nucleolo prominente disposte in aggregati solidi che tendono a formare strutture tridimensionali. E' anche la variante di mesotelioma con il maggior numero di pattern cito-architeturali spesso commisti tra loro (papillare, tubulo-papillare, micropapillare, trabecolare, solido, deciduoido, adenomatoide/microcistico, a cellule chiare, transizionali o a piccole cellule). La presenza di cellule anaplastiche e/o giganti multinucleate è tipica della forma pleomorfa, mentre la variante linfo-istiocitoide mostra un denso infiltrato infiammatorio misto (comprendente linfociti, plasmacellule, istiociti e granulociti) che può oscurare le cellule mesoteliali mimando un linfoma o un carcinoma simil-linfoepiteliale. Lo stroma del mesotelioma epitelioido è spesso fibroso, denso e ipocellulare con aspetti "a colata di cera", ma possono osservarsi anche aspetti ipercellulari con numerosi elementi fibro/miofibroblastici o aree mixoidi Alcian-Blue positive (1).

La variante sarcomatoide si caratterizza per la presenza di una proliferazione a cellule fusate arrangiate in corti fascicoli con pattern storiforme o disordinato che infiltra i tessuti molli della pleura parietale o il parenchima polmonare. Le cellule possono essere sottili e lunghe o più rigonfie e corte, mentre le atipie nucleari e le mitosi possono essere da assenti a prominenti. La presenza di focolai di necrosi tumorale è di rilevanza diagnostica. Si possono osservare anche componenti eterologhe di osteosarcoma, rhabdomyosarcoma o condrosarcoma accanto alla componente fusata più convenzionale. Il pleomorfismo può essere molto marcato (1).

La variante desmoplastica è solitamente la forma più difficile da diagnosticare. Si tratta di una proliferazione blanda di elementi fusati disposti in modo disordinato in uno stroma collagene ialinizzato. L'invasione dei tessuti molli o del parenchima polmonare è talora difficile da dimostrare e le indagini immunoistochimiche per il mesotelio sono spesso negative. La presenza di nodulazioni ipercellulari accanto ad aree interamente fibrotiche, la necrosi blanda tumorale e la ricerca di focali aree epitelioidi o sarcomatoidi più convenzionali con inclusione completa del materiale prelevato e sezioni seriate più profonde di tutti i prelievi in paraffina disponibili sono tutti aspetti fondamentali per supportare la diagnosi (1,2,7). La forma desmoplastica ha una prognosi simile a quella della variante sarcomatoide.

La variante bifasica prevede la combinazione del pattern epitelioido e sarcomatoide con la presenza di almeno il 10% di una delle due componenti. E' raccomandabile riportare la percentuale di componente sarcomatoide globalmente rappresentata nell'intero mesotelioma (1-5).

Il mesotelioma localizzato è una rara presentazione di mesotelioma maligno come massa solitaria localizzata con base pleurica. Può manifestare tutte le varianti istologiche ed entra in diagnosi differenziale con il tumore fibroso solitario e il sarcoma sinoviale (8).

Il mesotelioma papillare ben differenziato è una rara forma di mesotelioma di basso grado che spesso coinvolge il peritoneo e si caratterizza per la crescita esofitica papillare con un rivestimento monostratificato di cellule mesoteliali con blande atipie e stroma mixoide, in assenza di chiari aspetti di invasione. Recentemente, sono stati riportati casi di mesotelioma papillare ben differenziato con iniziale infiltrazione dei tessuti molli (9).

Il tumore adenomatoide è una rara forma benigna di proliferazione mesoteliale caratterizzata da una crescita nodulare solitaria con spazi simil-ghiandolari, irregolari con cellule mesoteliali piatte o cuboidali prive di atipie. La diagnosi differenziale è con una forma simil-adenomatoide di mesotelioma epitelioido (in questo caso il pattern di crescita è diffuso) e con l'emangioendoteloma epitelioido (quest'ultimo è negativo per marcatori mesoteliali e positivo per marcatori vascolari) (1).

In accordo con il gruppo di patologi internazionali esperti di mesotelioma dell'International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR), sono stati identificati 8 punti richiesti nella refertazione del mesotelioma, secondo quanto segue: procedura operativa eseguita per ottenere i prelievi, tipo di campione, sede macroscopica del prelievo, tipo istologico, stato dei margini, estensione dell'invasione tumorale, stato linfonodale, stadio pTNM. Sono stati inoltre identificati 7 punti raccomandati nella report patologico, tra cui: storia clinica, terapia neoadiuvante eseguita, dimensioni dei noduli tumorali maggiori e spessore massimo dell'invasione neoplastica, numero di mitosi (numero di mitosi per mm quadrato di tessuto neoplastico), risposta alla terapia neoadiuvante, patologie neoplastiche o non neoplastiche associate, studi ancillari eseguiti (immunoistochimica, indagini molecolari, altro) (1,2,4).

Marcatori immunostochimici

Le indagini immunostochimiche sono frequentemente utilizzate nella conferma della derivazione mesoteliale della neoplasia rispetto alla possibilità di una metastasi da carcinomi in altre sedi, in particolare carcinomi del polmone, mammella, rene, tratto genitale femminile, intestino (1,2).

Non esiste un anticorpo primario che sia completamente specifico per l'origine mesoteliale e la sensibilità e specificità dei vari anticorpi utilizzati nella diagnosi di mesotelioma varia in considerazione del tipo di diagnosi differenziale. In particolare, l'utilità delle indagini immunostochimiche può essere fondamentale nella distinzione tra mesotelioma epitelioide e metastasi pleurica da carcinoma in altra sede.

I marcatori più sensibili e specifici nel confermare la differenziazione mesoteliale sono la calretinina, il WT-1 (clone C19), la citocheratina 5 (o anche il cocktail CK5/6), il D2-40 (podoplanina) e la mesotelina. I marcatori generalmente negativi per il mesotelio e che favoriscono la metastasi di carcinoma sono rappresentati da CEA (in particolare il clone DAKO A0115), B72.3, Ber-EP4, Bg8, MOC-31 e CD15 (1,2,10).

Occorre ricordare che la calretinina può essere positiva nei carcinomi mammari, mentre la mesotelina può essere espressa nell'adenocarcinoma pancreatico.

Nella diagnosi differenziale tra mesotelioma epitelioide e metastasi di carcinoma le raccomandazioni da parte di alcune Società Internazionali suggeriscono l'utilizzo di due marcatori positivi e due negativi (1-5,10,11).

In considerazione del tipo di diagnosi differenziale, esistono marcatori immunostochimici non espressi nel mesotelioma e specifici per alcuni tipi di carcinoma, come qui di seguito riportato: TTF-1 e napsina per l'adenocarcinoma polmonare; CD10 e PAX8 per il carcinoma renale; il PSA per il carcinoma prostatico; i recettori ormonali, il GCDFP-15, la mammoglobina per il carcinoma mammario; CDX2, villina e CK20 per i carcinomi intestinali; il GATA-3 per il carcinoma uroteliale; p63 e p40 per il carcinoma squamocellulare (1-5,10,11).

Ulteriori anticorpi primari specifici per altre neoplasie non-epiteliali che possono mimare il mesotelioma epitelioide sono rappresentati da S100, Melan-A e HMB45 (melanoma), CD31 e CD34 (angiosarcoma ed emangioendotelioma epitelioide), marcatori linfoidi (linfoma e plasmocitoma). Non va scordato che alcune di queste neoplasie possono esprimere citocheratine (tumori vascolari e plasmocitoma) (1-5,10,11).

Molto meno utile e spesso arduo è l'uso delle indagini immunostochimiche nella diagnosi differenziale tra mesotelioma sarcomatoide e desmoplastico nei confronti di metastasi da carcinoma sarcomatoide di altre sedi e per alcuni tipi di sarcoma. Infatti, la maggior parte dei mesoteliomi sarcomatoidi tende a perdere l'espressione dei classici marcatori mesoteliali e mantenere solamente la positività per le citocheratine (cocktail di citocheratine a basso peso molecolare CAM5.2 o altri cocktail come AE1/AE3 e MNF116) (1-5,10,11). In questo caso, la positività per citocheratine può essere utile soprattutto per evidenziare le cellule neoplastiche e l'infiltrazione di queste cellule nei tessuti molli, ma non potrà dirimere la diagnosi differenziale. In sostanza i marcatori mesoteliali, tanto utili nella forma epitelioide, risultano poco sensibili o completamente negativi nelle forme di mesotelioma sarcomatoide e desmoplastico. Quest'aspetto è particolarmente importante in ambito giuridico affinché non si giunga ad affermare che in assenza di espressione dei marcatori mesoteliali nelle forme di mesotelioma non-epitelioide non possa essere posta ugualmente ed in modo definitivo la diagnosi di mesotelioma maligno. Per il mesotelioma sarcomatoide occorre fare diagnosi differenziale con alcune forme di sarcoma come il sarcoma sinoviale, il tumore fibroso solitario, il tumore desmoide (1-5,10). In questi casi, le indagini immunomolecolari possono essere fondamentali. Il sarcoma sinoviale può presentarsi in forma fusata monofasica, bifasica con aspetti fusati e pseudo-ghiandolari e pleomorfi, può esprimere citocheratine, EMA e calretinina, ma si caratterizza per espressione di TLE1 e presenza del riarrangiamento t(X;18) con coinvolgimento del gene SYT, facilmente dimostrabile anche con metodica FISH (1-5,10). Il tumore fibroso solitario è solitamente caratterizzato da elementi fusati intervallati da stroma collagene o mixoide con zone di ipo- ed ipercellularità, espressione di CD34 e di STAT6 con dimostrazione del riarrangiamento tra NAB2-STAT6 (1,2,10,12). Il tumore desmoide extra-addominale è una neoplasia a cellule fusate con espressione di actina muscolo liscio, di beta-catenina nucleare e mutazione di CTNBN1 in assenza di citocheratine (1,2,10,12,13).

Anche l'emangioendotelioma epitelioido e l'angiosarcoma possono entrare in diagnosi differenziale con il mesotelioma, possono esprimere le citocheratine ma sono solitamente positivi per i marcatori vascolari (CD31 e CD34) (1,2,10,12). L'emangioendotelioma epitelioido presenta poi la specifica traslocazione t(1;3) con formazione del gene di fusione WWTR1-CAMTA1 ed espressione immunohistochemica di CAMTA1 (14).

Diagnosi differenziale tra iperplasia mesoteliale e mesotelioma

La diagnosi differenziale tra processo mesoteliale reattivo e mesotelioma maligno è una delle criticità diagnostiche dell'anatomo-patologo. L'identificazione dell'invasione nei tessuti molli della pleura parietale o del parenchima polmonare è il criterio più importante per la determinazione di malignità. Altri aspetti morfologici che favoriscono la natura maligna sono rappresentati da assenza di zonazione (cellularità distante dalla superficie del versamento), pattern di crescita storiforme, atipie citologiche e nucleari evidenti, vasi capillari distribuiti in modo casuale e inconspicui, necrosi tumorale (anche blanda) (1,2,7).

Tuttavia, soprattutto in piccole biopsie superficiali o in campioni citologici, può non essere evidente l'invasività neoplastica. In questi casi, si può ricorrere a biomarcatori in grado di supportare gli aspetti clinico-radiologici e morfologici. In particolare, la presenza di un pattern di espressione forte e circonferenziale di membrana di EMA (clone E29) favorisce la diagnosi di mesotelioma (1,2,11,15-23).

La delezione di p16 nelle cellule mesoteliali di superficie è spesso associata alla delezione di p16 nelle cellule mesoteliali maligne e biopsie superficiali con evidente delezione di p16 possono supportare la diagnosi di mesotelioma in presenza di evidenza clinico-radiologica di ispessimento diffuso pleurico/pericardico o peritoneale. L'assenza della delezione di p16 nelle cellule mesoteliali di superficie non esclude però la diagnosi di mesotelioma (16-19).

L'espressione di GLUT-1 e IMP3 possono associarsi con la diagnosi di mesotelioma, ma l'assenza di immunoreattività per queste proteine non esclude un mesotelioma (il 4% di processi mesoteliali reattivi è positivo per IMP3 e GLUT-1) (20).

L'utilizzo combinato di questi marcatori ne aumenta significativamente il valore diagnostico (1,2,20).

Più recentemente, l'assenza di espressione di BAP1 è stata associata a proliferazioni mesoteliali maligne e rappresenta il marcatore diagnostico più affidabile e specifico (quando negativo) nelle proliferazioni mesoteliali dubbie anche su campioni citologici, poichè tutti i processi mesoteliali reattivi sono positivi per l'espressione di BAP1 (21-23).

Ruolo della citologia nella diagnosi di mesotelioma

La diagnosi citologica di mesotelioma è fattibile nella maggior parte dei casi con variante epitelioido e bifasica, ma quasi mai nel tipo sarcomatoide (1-5). La diagnosi richiede la dimostrazione indiscutibile di cellule maligne su reperti morfologici e la dimostrazione di differenziazione mesoteliale con indagini immunocitochimiche. Le indagini immunomolecolari possono supportare anche la natura maligna degli elementi mesoteliali in casi equivoci sui reperti morfologici.

E' sempre raccomandabile aumentare la cellularità delle cellule neoplastiche mediante allestimento di citoinclusi (cell block) dai versamenti.

Recentemente, sono stati identificati criteri morfologici citologici quali ad esempio ipercellularità con frammenti tissutali; elementi mesoteliali di grandi dimensioni con ampio citoplasma, nucleolo evidente o macronucleoli; aggregati tridimensionali sferici con aspetti papillari con superficie esterna liscia; depositi di matrice acidofila di collagene nella membrana basale dei frammenti tissutali o materiale amorfo extracellulare ricco in acido ialuronico in grado di supportare la diagnosi di mesotelioma su preparati citologici (6).

Biologia molecolare

Numerosi geni oncosoppressori sono alterati nel mesotelioma, in particolare NF2, CDKN2A (p16INK4a), CDKN2B (p15INK4b) e BAP1. NF2 è inattivato attraverso mutazioni e delezioni.

Il prodotto di NF2, la proteina neurofibromina 2 (o merlina) è una proteina di membrana associata al citoscheletro e regola diverse vie di trasmissione del segnale incluse la via del mTOR ed Hippo. L'inattivazione di NF2 è associata all'attivazione di mTOR e Hippo (1,2).

La delezione del locus 9p21 è una delle alterazioni più comuni e comporta la perdita di p16, p14 e p15, geni oncosoppressori che codificano per proteine inibitrici della chinasi ciclina-dipendente, fondamentale nella regolazione del ciclo cellulare. La delezione in omozigosi è l'alterazione che porta più frequentemente all'inattivazione di p16 ed è presente nel 70-85% dei mesoteliomi (più elevata nella forma sarcomatoide).

Mediamente, il 60% dei mesoteliomi è caratterizzato da perdita di BAP1 in seguito a delezioni e mutazioni geniche. Le mutazioni della linea germinale di BAP1 sono presenti in < 5% dei pazienti con mesotelioma. Non sembra esserci un'associazione tra mutazione di BAP1 e delezione di p16 o delezione/mutazione di NF2. BAP1 è una proteina nucleare con funzione deubiquitinasi, critica anche nella regolazione dei meccanismi di riparo della doppia elica del DNA (1,24).

Uno studio di sequenziamento di nuova generazione ha evidenziato la presenza di alterazioni geniche in 2 principali pathways: 1. p53/meccanismi di riparazione del DNA repair (TP53, SMACB1, BAP1); 2. phosphatidylinositol 3-kinase (PIK3CA)-AKT (PDGFRA, KIT, KDR, HRAS, PIK3CA, STK11, NF2). Alcune mutazioni di PIK3CA, STK11 e TP53 sono state associate al tempo di progressione di malattia ed il carico mutazionale nello stesso tumore era associato ad un tempo di progressione della malattia e a una sopravvivenza globale significativamente inferiori (25).

In un recente studio, livelli più alti di osteopontina e mesotelina sono stati associati a un peggioramento della prognosi e l'incorporazione dell'osteopontina plasmatica o della mesotelina nel modello predittivo standard clinico-patologico ha prodotto un miglioramento sostanziale e statisticamente significativo. I livelli di osteopontina sono stati uno dei più significativi fattori predittivi indipendenti suggerendo che i livelli preoperatori di biomarcatori plasmatici potrebbero giocare un ruolo nel migliorare la capacità prognostica dell'indice prognostico EORTC del mesotelioma pleurico (26). Attualmente, l'uso nella pratica clinica di tali marcatori non è necessario.

Dal punto di vista immunomorfologico, è stato recentemente proposto che il grading nucleare e l'indice citoproliferativo con Ki67 possono risultare significativamente correlati alla sopravvivenza dei pazienti con mesotelioma epitelioide (27).

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	La sottotipizzazione del mesotelioma maligno epitelioide e bifasico deve prevedere sempre l'utilizzo di un pannello immunoistochimico minimo comprendente 2 marcatori positivi di differenziazione mesoteliale e 2 anticorpi primari negativi per il mesotelio (1-5,10,11).	Positiva forte
Bassa	Nelle forme sarcomatoide e desmoplastica la mancata positività per i marcatori mesoteliali non deve inficiare la diagnosi di mesotelioma, una volta esclusa una forma sarcomatosa o una metastasi tenuto conto del contesto clinico-radiologico appropriato (1-5,10,11).	Positiva forte
Bassa	La diagnosi citologica di mesotelioma è possibile soltanto per i sottotipi epitelioide e bifasico e richiede la presenza di campioni cellulari contenenti frustoli tissutali, cellule mesoteliali con caratteristiche citologiche di malignità ed espressione di marcatori immunocitochimici di differenziazione mesoteliale (1-5).	Positiva forte

Bibliografia

- Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD; World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2016 Feb;11(2):142-54

2. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:647–667
3. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis.* 2013 Dec;5(6):E254-307
4. Churg A, Attanoos R, Borczuk AC, et al. Dataset for Reporting of Malignant Mesothelioma of the Pleura or Peritoneum: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Arch Pathol Lab Med.* 2016 Mar 31. [Epub ahead of print]
5. Novello S, Pinto C, Torri V, et al. The Third Italian Consensus Conference for Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Aug;104:9-20
6. Hjerpe A, Ascoli V, Bredrossian CWM, et al. Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma. *Acta Cytologica* 2015;59:2-16
7. Churg A, Galateau-Salle F. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:1217–1226
8. Allen TC, Cagle PT, Churg AM, et al. Localized malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29:866-73.
9. Churg A, Allen T, Borczuk AC, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma with invasive foci. *Am J Surg Pathol* 2011; 35:1823-9.
10. Henderson DW, Reid G, Kao SC, van Zandwijk N, Klebe S. Challenges and controversies in the diagnosis of malignant mesothelioma: Part 2. Malignant mesothelioma subtypes, pleural synovial sarcoma, molecular and prognostic aspects of mesothelioma, BAP1, aquaporin-1 and microRNA. *J Clin Pathol.* 2013 Oct;66(10):854-61
11. Henderson DW, Reid G, Kao SC, van Zandwijk N, Klebe S. Challenges and controversies in the diagnosis of mesothelioma: Part 1. Cytology-only diagnosis, biopsies, immunohistochemistry, discrimination between mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia, and biomarkers. *J Clin Pathol.* 2013 Oct;66(10):847-53
12. Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet.* 2013;45:180–185.
13. Colombo C, Miceli R, Lazar AJ, et al. CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: an independent, multicenter validation study. *Cancer.* 2013;119:3696–3702.
14. Anderson T, Zhang L, Hameed M, et al. Thoracic epithelioid malignant vascular tumors: a clinicopathologic study of 52 cases with emphasis on pathologic grading and molecular studies of WWTR1-CAMTA1 fusions. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:132–139.
15. Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F. New markers for separating benign from malignant mesothelial proliferations: are we there yet? *Arch Pathol Lab Med.* 2015 140(4):318-21
16. Chiosea S, Krasinskas A, Cagle PT, et al. Diagnostic importance of 9p21 homozygous deletion in malignant mesotheliomas. *Mod Pathol.* 2008;21:742–747.
17. Monaco SE, Shuai Y, Bansal M, Krasinskas AM, Dacic S. The diagnostic utility of p16 FISH and GLUT-1 immunohistochemical analysis in mesothelial proliferations. *Am J Clin Pathol.* 2011;135:619–627.
18. Chung CT, Santos Gda C, Hwang DM, et al. FISH assay development for the detection of p16/CDKN2A deletion in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Pathol.* 2010;63:630–634.
19. Wu D, Hiroshima K, Matsumoto S, et al. Diagnostic usefulness of p16/CDKN2A FISH in distinguishing between sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis. *Am J Clin Pathol.* 2013;139:39–46.
20. Lee AF, Gown AM, Churg A. IMP3 and GLUT-1 immunohistochemistry for distinguishing benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:421-
21. Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod Pathol.* 2015;28:1043–1057.
22. McGregor SM, Dunning R, Hyjek E, et al. BAP1 facilitates diagnostic objectivity, classification, and prognostication in malignant pleural mesothelioma. *Hum Pathol.* 2015;46:1670–1678.
23. Sheffield BS, Hwang HC, Lee AF, et al. BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH to separate benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:977–982
24. Wang A, Papneja A, Hycza M, Al-Habeeb A, Ghazarian D. BAP1: gene of the month. *J Clin Pathol.* 2016 May 27. pii: jclinpath-2016-203866
25. Lo Iacono M, Monica V, Righi L, et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in advanced stage malignant pleural mesothelioma: a retrospective study. *J Thorac Oncol.* 2015 Mar;10(3):492-9.
26. Pass HI, Goparaju C, Espin-Garcia O, et al. Plasma Biomarker Enrichment of Clinical Prognostic Indices in Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016;11(6):900-9
27. Kadota K, Suzuki K, Colovos C, et al. A nuclear grading system is a strong predictor of survival in epithelioid diffuse malignant pleural mesothelioma. *Mod Pathol.* 2012;25:260–27

3. Imaging radiologico

L'imaging radiologico permette di stabilire la presenza di ispessimenti pleurici, le loro caratteristiche (ad esempio se calcifici o non calcifici) e il loro pattern di diffusione, nonché l'associazione o meno a versamento pleurico. Esso può indirizzare inoltre verso una diagnosi di malignità o benignità e, in alcuni casi, può contribuire a definire la diagnosi e soprattutto la stadiazione (1).

In presenza di una radiografia standard del torace non conclusiva, specie quando si sospetti la presenza di lesioni pleuriche, il primo esame di approfondimento deve essere la tomografia computerizzata (TC). Lo stesso dicasi per i casi caratterizzati da versamento pleurico recidivato senza una causa definita.

L'esame TC, quando confrontato con il dato istologico, ha dimostrato una specificità del 78% (95% CI, 72%-84%), ma una sensibilità solo del 68% (CI 95%, 62%-75%); in effetti, gran parte dei pazienti con versamento pleurico e TC negativa per lesioni pleuriche ha comunque una patologia oncologica. Pertanto, la decisione di sottoporre il paziente o meno a biopsia pleurica chirurgica deve basarsi in questi casi sui dati clinici e non tanto sulla negatività dell'esame TC (2).

Qualora sia accertata la presenza di un mesotelioma pleurico, l'esame TC andrà esteso anche all'addome per valutare l'eventuale interessamento macroscopico degli organi addominali, in particolare del peritoneo.

Anche l'esame ultrasonografico (US), eventualmente mediante color-Doppler o mezzo di contrasto (CEUS), può permettere di individuare alterazioni della pleura. Inoltre esso permette una facile valutazione del versamento pleurico e degli ispessimenti, che può definire sospetti per malignità in base alla loro vascolarizzazione (3).

Per quanto riguarda la risonanza magnetica nucleare (RM), essa si è dimostrata superiore alla TC nel differenziare gli ispessimenti pleurici benigni da quelli maligni e soprattutto nel valutare l'eventuale infiltrazione della parete toracica e del diaframma (4). L'utilizzo di apparecchiature TC di nuova generazione ha ridotto molto questo divario, pertanto oggi la RM è soprattutto utilizzata per approfondire i reperti TC (specie nella valutazione del planning operatorio) oppure in pazienti con controindicazioni a eseguire la TC. Studi preliminari suggeriscono un potenziale ruolo della RM con sequenze pesate in diffusione (DWI) nel valutare l'istologia in pazienti affetti da mesotelioma pleurico, sfruttando il coefficiente di diffusione apparente (ADC) (5). Va sottolineato che queste metodiche sono attualmente da considerarsi sperimentali.

La PET-TC con 18-FDG è in grado di aumentare la possibilità di differenziare le lesioni pleuriche benigne da quelle maligne (6). Inoltre, come metodica "total body", consente in alcuni casi di identificare sedi metastatiche non evidenziabili con le altre tecniche di imaging, permettendo pertanto una stadiazione a distanza più accurata. Infine, la PET-TC ha dimostrato una maggiore sensibilità, specificità e accuratezza nello staging linfonodale (7), per quanto siano l'affidabilità della metodica sia inficiata in modo piuttosto rilevante dalla possibilità di falsi negativi (specie in presenza di micrometastasi < 4 mm) e di falsi positivi (molto spesso legati a reazioni granulomatose non necrotizzanti) (8). Per la stadiazione toracica definitiva, però, anche la PET/TC non sembra essere completamente affidabile e il gold standard rimane l'esame toracoscopico, come suggerito da almeno uno studio che ha confrontato l'imaging metabolico con tale procedura (9).

In considerazione della maggiore accuratezza nella stadiazione extra-toracica e linfonodale rispetto all'esame TC, la PET-TC total body con 18-FDG è consigliata nella stadiazione dei pazienti candidabili a trattamento multimodale. Per quanto concerne la tempistica ottimale di esecuzione di tale accertamento, esso andrebbe effettuato prima di procedure invasive come la pleurodesi a causa del rischio di risultati falsi positivi successivi dovuti alla procedura (10,11).

Proprio a causa dei suddetti limiti, anche l'utilizzo di tale modalità nella valutazione della risposta al trattamento è tuttora oggetto di studio e non è raccomandato routinariamente. In particolare uno studio che ha valutato diversi parametri metabolici (SUV max, Total Lesion Glycolysis, FDG Volume) e morfologici (modified RECIST) in 41 pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico con platino e pemetrexed ha dimostrato una correlazione più stretta tra sopravvivenza globale e valutazione dimensionale con i criteri RECIST modificati rispetto alla valutazione mediante parametri metabolici (12).

Pertanto i criteri RECIST modificati (che si basano sulla misurazione TC dello spessore della neoplasia perpendicolarmente alla parete toracica o al mediastino a tre diversi livelli, così da tenere conto dell'irregolarità del tumore; Tabella 1 e Tabella 2) (13) rappresentano lo standard diagnostico, in quanto la

risposta valutata secondo tali criteri ha dimostrato una correlazione statisticamente significativa con la sopravvivenza globale e la funzionalità respiratoria.

Lo studio della variazione volumetrica sempre con TC rappresenta un approccio promettente in quest'ambito, vista anche la possibile correlazione con la sopravvivenza, quando analizzata insieme ad alcuni parametri clinici (14).

Tabella 1: Misurazione secondo i criteri RECIST modificati (13)

- A) Lesioni pleuriche:
- 1) misurare lo spessore della neoplasia in 2 punti perpendicolarmente alla parete toracica o ad una struttura mediastinica; effettuare tale misurazione a 3 livelli diversi;
 - 2) sommare le 6 misure ottenute; tale risultato rappresenta una misurazione pleurica unidimensionale.
- B) Lesioni non-pleuriche: misurare come per RECIST
- C) Sommare le varie misurazioni per ottenere la misurazione globale del tumore (total tumor measurement; TTM).

Tabella 2: Valutazione della risposta secondo i criteri RECIST modificati (13)

Risposta	Definizione
Risposta completa	Scomparsa di tutte le lesioni target in assenza di evidenza di neoplasia in altre sedi
Risposta parziale	Riduzione maggiore o uguale al 30% del TTM
Progressione di malattia	Incremento maggiore o uguale al 20% del TTM rispetto al nadir o comparsa di nuove lesioni
Stabilità di malattia	Pazienti che non soddisfino né i criteri per definire una risposta parziale né per definire una progressione di malattia
TTM: total tumor measurement	

Bibliografia

1. Surea B, Thukral BB, Mittal MK, Mittal A, Sinha M. Radiological review of pleural tumors. *Indiana J Radiol Imaging*. 2013;23:313-20
2. Hallifax RJ, Haris M, Corcoran JP, Leyakathaliakn S, Brown E, Srikantharaja D, Manuel A, Gleeson FV, Munavvar M, Rahman NM. Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy. *Thorax*. 2015;70:192-3
3. Sartori S, Postorivo S, Vede FD, Ermili F, Tassinari D, Tombesi P. Contrast-enhanced ultrasonography in peripheral lung consolidations: what's its actual role? *World J radiol*. 2013;5:372-80
4. Gill RR, Gerbaudo VH, Jacobson FL, Trotman-Dickenson B, Matsuoka S, Hunsaker A, Sugarbaker DJ, Hatabu H. MR imaging of benign and malignant pleural disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am*; 16(2008) 319-339
5. Gill RR, Umeoka S, Mamata H, Tilleman TR, Stanwell P, Woodhams R, Padera RF, Sugarbaker Dj, Habau H. Diffusion-weighted MRI of malignant pleural mesothelioma: preliminary assessment of apparent diffusion coefficient in histologic subtypes. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(2):W125-30
6. Yildirim H, Metintas M, Entok E, et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. *J Thorac Oncol* 2009;4:1480-84
7. Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12:254-9

8. Sørensen JB1, Ravn J, Loft A, Brenøe J, Berthelsen AK for the Nordic Mesothelioma Group. Preoperative staging of mesothelioma by 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography fused imaging and mediastinoscopy compared to pathological findings after extrapleural pneumonectomy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008;34: 1090-6
9. Pinelli V, Roca E, Lucchini S, et al. Positron emission tomography/computed tomography for the pleural staging of malignant pleural mesothelioma: how accurate is it?. *Respiration* 2015;89:558-64
10. Murray JG, Erasmus JJ, Bahtiaran EA, Goodman PC. Talc pleurodesis simulating pleural metastases on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:359-60
11. Nguyen NC, Tran I, Hueser CN, et al. F-18 FDG PET/CT characterization of talc pleurodesis-induced pleural changes over time: a retrospective study. *Clin Nucl Med* 2009;34:886-90
12. Schaefer NG, Veit-Heibach P, Soyka JD, et al. Continued pemetrexed and platin-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM): value of 18F-FDG.PET/CT. *Eur J Radiol* 2012;81:e19-25
13. Byrne M.J., Nowak A.K.. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma, *Ann. Oncol.* 15 (2004) 257–260
14. Labby ZE, Nowak KA, Dignam JJ, Straus C, Kindler HL, Armato III SG. Disease volumes as a marker for patient response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2013;24(4):999-1005

4. Diagnostica endoscopica ed invasiva

La tecnica diagnostica invasiva più accurata e con maggior tasso di successo è rappresentata dalla toracosopia che permette di giungere a diagnosi in più del 90% dei casi (1-5); tale procedura permette un campionamento diffuso della pleura e la successiva pleurodesi. In assenza di studi di comparazione tra biopsia imaging-guidata e toracosopia, la scelta della procedura diagnostica è basata sulla valutazione del singolo caso (6).

La valutazione dell'eventuale coinvolgimento della pleura viscerale è cruciale per la corretta stadiazione di malattia; inoltre il coinvolgimento della pleura parietale e diaframmatica o di quella viscerale, limitato o esteso, ha un valore prognostico (7).

L'ecoendoscopia bronchiale (EBUS) è una tecnica che permette una stadiazione linfonodale toracica accurata e, rispetto alla mediastinoscopia, presenta minori complicanze, un ridotto traumatismo dei tessuti peritracheali e l'accesso ad alcune stazioni linfonodali ilari non raggiungibili con la mediastinoscopia. In caso di interessamento di stazioni linfonodali mediastiniche non accessibili (es. stazioni 8 e 9) o meno facilmente accessibili (stazione 4L) per via transbronchiale, l'aspirato/biopsia linfonodale può essere eseguito per via trans-esofagea con sonda ad ultrasuoni gastroenterologica (EUS) o broncologica (EUS-B).

La rilevanza dello staging linfonodale (mini)invasivo è maggiore nei pazienti potenzialmente candidabili ad intervento chirurgico, in quanto l'interessamento linfonodale documentato è fattore di esclusione da tale procedura in considerazione del suo valore prognostico negativo (8,9).

Qualora il sospetto radiologico di malattia a livello mediastinico o peritoneale sia molto forte, in pazienti candidabili a trattamento multimodale risulta indicata l'esecuzione di una stadiazione con metodica chirurgica (es. mediastinoscopia o laparoscopia), anche nei casi in cui metodiche meno invasive (es. EBUS/EUS) risultassero negative (10).

In pazienti con malattia avanzata o qualora l'esame toracoscopico non sia indicato, può essere proposto un accertamento biptico percutaneo sotto guida TC oppure ecografica di lesioni pleuriche o sedi metastatiche evidenziate all'imaging (6,10-12).

Bibliografia

1. Churg A, Allen T, Borczuk AC, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma with invasive foci. *Am J Surg Pathol* 2014;38:990-8
2. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part I:diagnosis. *Cancer.*1993;72:389-93
3. Hansen M, Faurschou P, Clementsen P. Medical thoracoscopy results and complications in 146 patients: a retrospective study. *Respir Med.*1998;92:228-32
4. Galbis JM, Mata M, Guijarro R, et al. Clinical-therapeutic management of thoracoscopy in pleural effusion: a groundbreaking technique in the twentyfirst century. *Clin Transl Oncol.*2011;13:57-60

5. Brims FJH, Arif M, Chauhan AJ, et al. Outcomes and complications following medical thoracoscopy. Clin Respir J. 2012;6:144-9
6. Metintas M, Ak G, Dundar E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. Chest 2010;137:1362-68
7. Kao SC, Yan TD, Lee K, et al. Accuracy of diagnostic biopsy for the histological subtype of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol 2011;6:602-5
8. 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;11:1172-8
9. ; De Perrot M, Uy K, Anraku M, et al. Impact of lymph node metastasis on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133:111-6
10. Novello S, Pinto C, Torri V, et al. The third Italian consensus conference for malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations. Crit Rev Oncol Hematol 2016;104:9-20
11. 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;361:1326-30
12. Adams RF, Gray W, Davies RJ, et al. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. Chest 2001;120:1798-802

5. Stadiazione imig del mesotelioma pleurico

Classificazione Clinica IMIG	
Classificazione	Descrizione
T	Tumore primitivo
Tx	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Assenza di evidenza del tumore primitivo
T1	Tumore limitato alla pleura parietale omolaterale, con o senza coinvolgimento della pleura mediastinica, con o senza interessamento della pleura diaframmatica.
T1a	Assenza di interessamento della pleura viscerale
T1b	Invasione anche della pleura viscerale
T2	Il tumore invade tutte le superfici pleuriche omolaterali (parietale, mediastinica, diaframmatica e viscerale) con almeno uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> - Coinvolgimento del muscolo diaframma - Estensione del tumore dalla pleura viscerale all'interno del parenchima polmonare
T3	Il tumore invade tutte le superfici pleuriche omolaterali (parietale, mediastinica, diaframmatica e viscerale) con almeno uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> - Coinvolgimento della fascia endotoracica - Estensione al grasso mediastinico - Focus solitario resecabile radicalmente di tumore che si estende all'interno dei tessuti molli della parete toracica - Coinvolgimento del pericardio non transmurale
T4	Il tumore invade tutte le superfici pleuriche omolaterali (parietale, mediastinica, diaframmatica e viscerale) con almeno uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> - Estensione diffusa o oggetti diffusi all'interno della parete toracica, con o senza erosione costale associata - Estensione diretta al peritoneo attraverso il diaframma - Estensione diretta del tumore alla pleura controlaterale - Estensione diretta del tumore agli organi mediastinici - Estensione diretta del tumore alla colonna vertebrale - Estensione del tumore alla superficie interna del pericardio (con o senza versamento pericardico) o coinvolgimento del miocardio

Classificazione Clinica IMIG	
N	Linfonodi regionali
NX	Linfonodi non valutabili
N1	Metastasi ai linfonodi omolaterali peribronchiali o ilari
N2	Metastasi ai linfonodi sottocarinali o omolaterali mediastinici compresi i mammari interni omolaterali e quelli peridiaframmatici
N3	Metastasi ai linfonodi controlaterali mediastinici, controlaterali mammari interni, omolaterali o controlaterali sovraclaveari
M	Metastasi a distanza
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

Raggruppamento in stadi			
Stadio	T	N	M
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1,T2	N1	M0
	T1,T2	N2	M0
	T3	N0,N1,N2	M0
IV	T4	Qualsiasi N	M0
	Qualsiasi T	N3	M0
	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

6. Il trattamento chirurgico

Il ruolo della chirurgia nell'iter diagnostico

La toracosopia videoassistita, quando attuabile, è la procedura diagnostica di scelta. Essa deve prevedere l'esecuzione di biopsie multiple tanto delle aree macroscopicamente patologiche (includendo il tessuto sub-pleurico) quanto delle aree di pleura apparentemente normali, così da ridurre al minimo la probabilità di falsi negativi (1). Anche se le biopsie effettuate tramite esame videotoracoscopico a singolo accesso hanno una resa diagnostica inferiore rispetto a quelle effettuate a cielo aperto (2-4), queste ultime sono gravate da maggiore morbilità e da un incremento del rischio di impianti tumorali a livello della parete toracica (5).

La mediastinosopia e la laparoscopia sono indicate nei pazienti con dubbio interessamento linfonodale mediastinico o sospetta invasione addominale quando una loro esclusione possa indirizzare il paziente verso un intervento chirurgico.

Gestione del versamento pleurico

Il drenaggio del versamento pleurico riduce la dispnea, la tosse persistente e il dolore in pazienti che si presentino alla radiografia del torace con un polmone intrappolato. Il timing ottimale per collocare un drenaggio toracico dopo una toracentesi efficace dipende da: presenza dei sintomi sopra elencati recidivati dopo meno di 10 giorni; controindicazioni a procedure più invasive o anestesia generale; dimostrazione radiografica di una sindrome del polmone intrappolato.

Dopo il posizionamento del drenaggio toracico, la pleurodesi si può effettuare iniettando polvere di magnesio silicato in sospensione liquida nella cavità pleurica, per lo più al letto del paziente ed in anestesia locale. I pazienti in grado di tollerare un'anestesia generale possono invece essere sottoposti a videotoroscopia con insufflazione del talco sotto visione diretta, procedura che è definita "talcaggio pleurico" e che assicura una miglior distribuzione dell'agente sclerosante sulla superficie pleurica. Quest'ultima procedura è anche indicata per i pazienti candidabili a intervento di pleurectomia/decorticazione (P/D) o pneumonectomia extra-pleurica (EPP), in quanto la sinfisi pleurica così ottenuta facilita la dissezione chirurgica extrapleurica, riducendo il rischio di disseminazione del tumore durante l'atto chirurgico.

La controindicazione al talcaggio pleurico è la sindrome del polmone intrappolato per la mancanza di contiguità tra i foglietti pleurici da consolidare; in casi selezionati può essere indicata una pleurectomia/decorticazione in toroscopia video-assistita (VATS) (6-9).

Nello studio randomizzato MesoVATS (10), la pleurodesi (attraverso drenaggio toracico o per via toroscopica) è stata confrontata con la pleurectomia parziale in toroscopia videoassistita (VAT-PP) in 175 pazienti con mesotelioma pleurico con versamento pleurico. La randomizzazione prevedeva una stratificazione in base alla classificazione di rischio secondo l'EORTC. L'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza globale a 1 anno (incremento stimato del 22% per il braccio di controllo, con potenza 80%). Gli obiettivi secondari erano la presenza o assenza di versamento pleurico alla radiografia del torace di controllo, la qualità di vita, la valutazione della funzionalità respiratoria e della tolleranza allo sforzo post-procedura, le complicanze, ed i costi. L'86% dei pazienti arruolati nello studio erano di sesso maschile, 44% vs 53% con rischio prognostico elevato secondo la scala EORTC, 84% affetti da mesotelioma di tipo epitelioide, l'80% dei pazienti aveva PS ECOG 0-1, il 78% era instadio III-IV IMIG e la stessa percentuale di pazienti presentava dispnea.

Dei 196 pazienti randomizzati, 175 sono risultati valutabili, essendo la causa principale di esclusione dallo studio una diagnosi alternativa al mesotelioma pleurico. Settantotto su 87 pazienti randomizzati a VAT-PP hanno ricevuto la procedura, contro 73 su 88 di quelli randomizzati a pleurodesi con talco. Non si è osservata nessuna differenza nella sopravvivenza ad 1 anno [52% (95% CI 41-62) per la VAT-PP vs 57% (95% CI 46-66) per la pleurodesi con talco (HR 1.04, 95% CI 0.76-1.42; p=0.81)].

Di contro, si è osservata una minore incidenza di complicanze (con una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di perdite aeree a due giorni: 24% vs 5%, p=0.001) e più breve degenza ospedaliera (7 vs 3 giorni, p<0.0001) in favore della pleurodesi. Va rilevato che l'elevata percentuale di pazienti in stadio III e IV secondo la classificazione IMIG potrebbe in parte spiegare la scarsa efficacia del braccio sperimentale che prevedeva una resezione limitata. Inoltre, nel gruppo VAT-PP la qualità della vita valutata tramite questionario EQ-5D a 6 e 12 mesi di distanza dalla procedura è stata migliore rispetto al braccio di controllo con pleurodesi. Al contrario i risultati ottenuti con i due questionari specifici per la patologia tumorale non hanno mostrato miglioramenti consistenti nel gruppo VAT-PP. La procedura chirurgica è stata più costosa della pleurodesi.

Lo studio presenta alcuni limitazioni. Quando esso è stato iniziato il metodo predominante per la valutazione del versamento pleurico era la radiografia del torace, mentre in questo momento sono spesso utilizzate metodiche più sensibili quali la risonanza magnetica nucleare. In alcuni casi infatti la reazione della pleura dopo pleurodesi o pleurectomia potrebbe essere stata scambiata per un piccolo versamento pleurico recidivante. Questo fattore deve essere considerato nell'interpretazione dei risultati che si riferiscono al controllo del versamento. Infine non può essere escluso l'esistenza di bias negli obiettivi secondari quale, ad esempio, le preferenze dei pazienti o dei clinici rispetto ad uno dei due trattamenti.

In pazienti affetti da mesotelioma con versamento pleurico una chirurgia parziale toroscopica va preferita alla pleurodesi con talco toroscopica?		
Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	In pazienti affetti da mesotelioma pleurico con versamento pleurico una chirurgia parziale toroscopia non è superiore alla pleurodesi (10).	Negativa forte

Malattia resecabile

Lo studio Mesothelioma And Radical Surgery (MARS) è stato concepito per rispondere al quesito relativo al ruolo della chirurgia radicale (ovverosia dell'Extra-PleuroPneumonectomia o EPP) nel trattamento del mesotelioma pleurico maligno (11-14). Le controversie destinate da questo studio di fattibilità negativo sono state tante e tali che il MARS non è in questo momento considerato un'evidenza a sfavore del trattamento chirurgico nel suo complesso di possibilità ma esclusivamente un risultato negativo per l'EPP (11-14). In effetti, solo il 23% dei chirurghi europei ed il 45% di quelli nordamericani contemplano ancora il ricorso ad EPP, a testimonianza dell'erosione di consenso che MARS ha indubbiamente contribuito a provocare (13,14).

Il ruolo della pleurectomia e decorticazione (P/D) estesa, se necessario, al diaframma, pericardio e a parte del polmone sarà valutata nel MARS 2, un studio prospettico, randomizzato di fase II incentrato su due bracci di trattamento del MPM in stadio precoce che confronterà la chemioterapia neoadiuvante più chirurgia verso la stessa chirurgia seguita da terapia adiuvante (13,14).

I pazienti candidabili a intervento chirurgico (EPP o P/D) sono quelli con mesotelioma pleurico maligno in stadio I, II e III (con N0). Tali casi clinici vanno discussi nell'ambito di gruppi multidisciplinari dedicati in modo da stabilire la più corretta sequenza delle diverse modalità terapeutiche (chirurgia, radioterapia, chemioterapia), non essendoci evidenze certe a supporto di una sequenza ottimale delle tre modalità (15).

L'iter chirurgico impone una scrupolosa valutazione delle comorbidità e della riserva cardio-respiratoria. La necessità di una valutazione multidisciplinare e di un rigoroso risk-assessment richiede che gli interventi chirurgici con intento radicale debbano essere effettuati in centri di riferimento, preferibilmente nell'ambito di studi clinici.

In assenza di studi randomizzati di confronto tra le due modalità di intervento chirurgico (EPP vs P/D), i dati di letteratura suggeriscono che la P/D estesa sia gravata da minore mortalità e ridotte complicanze con tassi di sopravvivenza sovrapponibili (16,17).

Due meta-analisi (18, 19) hanno mostrato come la mortalità peri-operatoria a 30 giorni sia significativamente maggiore dopo EPP rispetto a P/D. In particolare una meta-analisi (18) ha incluso 24 registri per un totale di 2903 pazienti (1512 sottoposti a P/D, 1391 a EPP), riportando una maggiore mortalità peri-operatoria per la EPP rispetto alla P/D (4.5% vs 1.7%, $p < 0.05$). La sopravvivenza a 2 anni non è risultata essere differente, anche se va sottolineato l'errore statistico legato ad un'elevata eterogeneità tra le casistiche analizzate.

In un'altra meta-analisi (19) sono stati invece valutati sette studi di comparazione tra EPP e P/D per un totale di 1145 pazienti. Anche questa meta-analisi ha dimostrato una riduzione statisticamente rilevante della mortalità (2.9% vs 6.8%, RR 0.53; 95% CI 0.31-0.91; $p = 0.02$) e della morbidità peri-operatoria (27.9% vs 62%, RR 0.44; 95% CI 0.30-0.63; $p < 0.0001$) con la P/D rispetto alla EPP. Negli studi esaminati, i bias di selezione dei pazienti candidati alla chirurgia ovverosia lo stadio, l'istologia, le comorbidità e le condizioni cliniche, possono compromettere in maniera sostanziale l'analisi dei dati in quanto potenzialmente destinati ad avere un impatto indipendente sulla sopravvivenza. In secondo luogo, le diverse casistiche sono caratterizzate da tempi di follow-up differenti e soltanto in alcune casistiche sono stati riportati i dati di sopravvivenza a distanza dall'intervento. In ultimo, a causa della natura retrospettiva delle meta-analisi, i dati circa i trattamenti multi-modalità associati o meno alla chirurgia non erano su base individuale e pertanto non analizzabili in modo sistematico.

In caso di dati non conclusivi derivanti dall'imaging pre-operatorio (TC vs PET/TC) circa l'interessamento del comparto linfonodale mediastinico è raccomandata una esplorazione mediastinica accurata prima del trattamento chirurgico definitivo (20), sia mediante procedure endoscopiche (EBUS, EUS) che mediastinoscopia con accesso cervicale a seconda dell'expertise locale e delle risorse a disposizione. Un approccio combinato può essere efficace nell'accertamento istologico di stazioni linfonodali non accessibili alla sola mediastinoscopia (21).

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	In pazienti con MPM operabile ed accuratamente selezionati, l'intervento chirurgico (EPP o P/D) può essere preso in considerazione nell'ambito di un trattamento multimodale. Tali pazienti andrebbero sempre valutati nell'ambito di un gruppo multidisciplinare con esperienza nella gestione del MPM e operati in Centri con specifica esperienza clinica.	Positiva forte

Bibliografia

- Churg A, Allen T, Borczuk AC, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma with invasive foci. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:990-998
- Greillier L, Cavailles A, Fraticelli A, et al. Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer.*2007;110:2248-2252
- Bueno R, Reblando J, Glickman J, et al. Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78:1774-1776.
- Attanoos RL, Gibbs AR. The comparative accuracy of different pleural biopsy techniques in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology.* 2008;53:340-344
- Churg A, Roggli V, Galateau-Salle F. Mesothelioma. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. (Eds), *Pathology & Genetics: Tumors of the Lung Pleura, Thymus and Heart.* IARC Press Lyon, pp.128-136.
- Waller DA, Morritt GN, Forty J. Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Chest.*1995;107:1454-1456
- Halstead JC, Lim E, Venkateswaran RM, et al. Improved survival with VATS pleurectomy-decortication in advanced malignant mesothelioma. *Eur J Surg Oncol.*2005;32:314-320.
- Martin-Ucar AE, Edwards JG, Rengajaran A, et al. Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma: predictors of survival and symptom control. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:117-1121.
- Nakas A, Martin-Ucar AE, Edwards JG, et al. The role of video-assisted thoracoscopic pleurectomy/decortication in the therapeutic management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:83-88.
- Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial *Lancet* 2014;384:1118-27.
- Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. MARS trialists. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):763-72.
- Weder W, Stahel RA, Baas P, et al. The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncol.* 2011;12(12):1093-4; author reply 1094-5.
- Datta A, Smith R, Fiorentino F, Treasure T. Surgery in the treatment of malignant pleural mesothelioma: recruitment into trials should be the default position. *Thorax.* 2014;69(2):194-7
- Hiddinga BI, van Meerbeek JP. Surgery in mesothelioma--where do we go after MARS? *J Thorac Oncol.* 2013 May;8(5):525-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e31828353d7. Review. PubMed PMID: 23407570.
- Gomez D, Tsao AS. Local and systemic therapies for malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol.* 2014;4:683-699
- Flores Pass HI, Seshan VE, et al. 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.
- 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;7:737-743
- Taioli E, Wolf AS, Flores RM, et al. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg.*2015;99:472-480.
- Cao C, Tian D, Park J, et al. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;83:240-245.
- Sugarbaker DJ, Richards WG, Bueno R. Extrapleural pneumonectomy in the treatment of epithelioid malignant pleural mesothelioma: novel prognostic implications of combined N1 and N2 nodal involvement based on experience in 529 patients. *Ann Surg.* 2014;260:577-580
- Nakas A, Waller D, Lau K, et al. The new case for cervical mediastinoscopy in selection for radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:72-76.

7. Il trattamento radioterapico

Nel mesotelioma pleurico l'impiego della radioterapia è stato valutato in svariati ambiti, fra i quali il trattamento adiuvante sui tramiti di accesso chirurgico per ridurre le recidive locali che, coinvolgendo la parete toracica, possono essere molto dolorose; come trattamento sintomatico in caso di lesioni che invadono il mediastino, il polmone, il diaframma e la parete toracica oppure per lesioni secondarie (osso, encefalo); come trattamento integrato alla chirurgia ed alla chemioterapia nei pazienti radicalmente operati; come trattamento locale esclusivo nei pazienti inoperabili, associato o meno alla chemioterapia.

Questi scenari, indagati in letteratura per lo più con studi poco adeguati, ad oggi pur dimostrando l'efficacia del trattamento nel caso del controllo locale e dei sintomi, non hanno dimostrato un vantaggio in sopravvivenza, per cui le indicazioni vanno discusse in ogni paziente nel gruppo multidisciplinare analizzando in modo chiaro vantaggi e svantaggi delle cure e valutando possibili alternative (1).

L'irradiazione dei tramiti chirurgici

La diagnosi istologica di mesotelioma maligno richiede una procedura invasiva come la biopsia TC-guidata, la toracosopia, la toracosopia video-assistita o la toracotomia. Queste procedure possono provocare l'impianto di alcune cellule tumorali nel tramite di intervento ed i pazienti possono sviluppare lesioni all'interno della parete toracica. Allo scopo di prevenire tali insembramenti è pratica diffusa in Europa l'irradiazione dei tramiti a scopo profilattico (2). Fino al 2015 i dati disponibili erano provenienti da tre piccoli studi randomizzati che mostravano risultati conflittuali e tre meta-analisi che sostanzialmente non consentivano di raccomandare in modo sistematico la radioterapia profilattica a livello dei tramiti chirurgici (3-8).

Nel 2016 sono stati pubblicati i risultati dello studio di fase III (SMART trial) (9) che ha arruolato oltre 200 pazienti randomizzati all'esecuzione della radioterapia a livello dei tramiti di accesso entro 42 giorni dalla procedura erogando 21 Gy in tre frazioni oppure la stessa dose entro 35 giorni dalla diagnosi di recidiva a livello dei tramiti chirurgici. L'obiettivo primario era l'incidenza di riprese di malattia entro 7 cm dall'accesso chirurgico a 1 anno e la differenza tra chi eseguiva la radioterapia immediata rispetto al gruppo della radioterapia differita non è risultata statisticamente significativa (9% vs 16%, $p=0.14$). Questo risultato si ottiene nell'analisi "intention to treat" mentre dall'analisi "per protocol" (ovverosia con l'esclusione dei pazienti che non hanno mai eseguito il trattamento per varie cause oppure quelli con rilevanti deviazioni dal protocollo di studio, quali ad esempio il volume da irradiare) l'esecuzione immediata del trattamento era associata con una significativa riduzione delle recidive (6% vs 16%, $p=0.034$). Complessivamente, l'incidenza delle recidive nei tramiti è bassa mostrando come il 91% e 84% dei pazienti rispettivamente resti libero da questo tipo di recidiva durante il corso della vita ed il numero di pazienti da trattare per prevenire una recidiva dolorosa parietale sia di 25 a 1. Inoltre lo studio SMART ha anche valutato la qualità di vita ed i benefici avvertiti dal paziente ("patient-centred outcomes"): nessuna differenza è stata rilevata a favore del trattamento immediato, il che porta alla conclusione che un attento follow up può fornire al paziente un beneficio clinico sufficiente. Tuttavia nei pazienti che non hanno ricevuto un trattamento chemioterapico dopo la randomizzazione, il trattamento immediato può conferire dei vantaggi rispetto a quello differito. In tal senso sono attesi i risultati dello studio PIT (Prophylactic Irradiation for Tracts) (2) in cui oltre 370 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o non ricevere la radioterapia profilattica.

La Radioterapia come parte dell'approccio terapeutico multimodale.

Il razionale d'impiego della radioterapia postoperatoria trova riscontro nell'alto tasso di malattia microscopica riscontrato nei reperti istologici dopo chirurgia, che si estende talora fino ai margini chirurgici (10). L'impiego della radioterapia adiuvante dopo pneumonectomia extrapleurica è ambito di ricerca scientifica e ad oggi non può essere considerato un approccio terapeutico routinario. Alcune serie storiche degli anni 2000 hanno dimostrato un ridotto tasso di recidive locali quando il trattamento radiante è stato erogato con una dose di 54 Gy a confronto di dosi inferiori a 50 Gy (11% versus 30-40%)(11). Oltre alla dose, anche la tecnica radioterapica impatta sulla qualità dei risultati ottenuti, e recenti dati sull'impiego dell'IMRT (intensity-modulated radiation therapy), tecnica molto più conformata al bersaglio rispetto alla tecnica 3D conformata, documentandosi un controllo locale nel 90% dei casi (12).

Tale beneficio va però valutato nel contesto di una tossicità talora rilevante, con morti legate all'insorgenza della polmonite nel polmone controlaterale all'intervento. Con l'avanzare delle conoscenze riguardo alla tecnica stessa e l'impiego di dosi più adeguate al polmone sano, tale tossicità è stata considerevolmente ridotta (13,14). Non vi sono evidenze scientifiche che favoriscano l'una o l'altra delle differenti soluzioni tecniche di IMRT (static IMRT, VMAT, tomoterapia elicoidale).

Resta da definire quale sia il gruppo di pazienti che può maggiormente trarre beneficio da un trattamento aggressivo come quello multimodale. A tal fine è stata considerata una serie di oltre 180 pazienti e definito uno score basato sul volume tumorale, l'istologia, la proteina C reattiva e la risposta alla chemioterapia al fine di identificare con moderata accuratezza quale gruppo di pazienti non si avvantaggia del trattamento combinato (15).

La pubblicazione dello studio di fase II randomizzato SAKK 17-04 (16) ha valutato l'approccio di chemioterapia neo-adiuvante più chirurgia con o senza radioterapia. Lo studio di tipo multicentrico è stato condotto in 14 centri con l'arruolamento di 151 pazienti di cui 113 sono stati poi sottoposti a EPP, e di questi 74 pazienti sono risultati eleggibili per la randomizzazione che poi è stata unicamente effettuata per 54 pazienti. La sopravvivenza libera da ripresa locale dopo chirurgia è stata migliore nel gruppo sottoposto a radioterapia (9.4 mesi verso 7.6 mesi) pur non raggiungendo la significatività statistica. La tossicità di grado 3 o superiore è stata principalmente la nausea e il vomito (11%), l'esofagite (7%) e la polmonite (7%). I risultati di questo studio non supportano l'impiego della radioterapia dopo chemioterapia e chirurgia. Restano argomento di dibattito scientifico il ruolo di una chirurgia estesa (17) nel mesotelioma così come la numerosità del campione dello studio sopra riportato (18).

Per quanto riguarda la radioterapia dopo pleurectomia-decorticazione, la presenza del polmone in sede rende il trattamento maggiormente gravato dall'insorgenza di tossicità polmonari severe, ed anche con l'impiego dell'IMRT i tassi di tossicità G2-G3 restano elevati, intorno al 20% (19-22). Esistono prevalentemente solo serie cliniche retrospettive, anche se di recente è stato pubblicato un'interessante studio prospettico su pazienti trattati con radioterapia dopo pleuro decorticazione sia estesa che parziale (ovvero con residuo macroscopico di malattia). Su tale residuo macroscopico la dose di radioterapia erogata è stata di 60 Gy, mentre sull'intera pleura a scopo profilattico venivano erogati 50 Gy. La sopravvivenza nei due gruppi è risultata sovrapponibile, ad indicare quindi che la radioterapia è in grado di controllare la malattia macroscopica residua dopo chirurgia non radicale (23).

La Radioterapia palliativa

Nei pazienti con mesotelioma pleurico in oltre la metà dei casi se è presente una sindrome dolorosa questa è di tipo neuropatico (24) e comporta una terapia farmacologica specifica. Nonostante l'impiego di farmaci antidolorifici di varia natura (dagli anti-infiammatori agli anestetici), il controllo del dolore nei pazienti affetti da mesotelioma è di frequente non ottimale (25). La radioterapia consente di ottenere in oltre la metà dei pazienti adeguata palliazione, soprattutto nei casi di dolore legato all'infiltrazione della parete toracica. Pur se tale trattamento è largamente utilizzato, una revisione sistematica della letteratura ha rilevato come le evidenze a supporto di tale approccio siano limitate (26). Gli studi retrospettivi evidenziano come il tasso di risposte sia poco riproducibile, variando tra lo 0 ed il 69%. Uno studio di fase II multicentrico prospettico (27) nel quale il trattamento radiante consisteva di 5 frazioni da 4 Gy ciascuna ha evidenziato come il 47% dei pazienti trattati ha riportato un beneficio significativo valutato a 5 settimane dal termine della radioterapia, con scomparsa completa della sintomatologia in 1 paziente su 8. Tuttavia tale trattamento non ha migliorato in modo statisticamente significativo la qualità di vita dei pazienti.

In generale si può concludere che trattamenti ipofrazionati e dosi giornaliere superiori a 3 Gy consentono di ottenere risultati generalmente molto soddisfacenti nel controllo della sintomatologia dolorosa (27-29). Più difficile è la possibilità di controllo della dispnea per invasione mediastinica. La scelta di avviare un paziente a un trattamento radiante deve sempre considerare anche gli effetti collaterali

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	La Radioterapia dei tramiti toracici non è abitualmente raccomandata (9).	Negativa debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Per i pazienti con mesotelioma pleurico resecabile sottoposti a pleuro pneumonectomia extrapleurica dopo chemioterapia neo-adiuvante, la radioterapia adiuvante non è abitualmente raccomandata e può essere valutata solo in pazienti altamente selezionati (buon PS, istologia epitelioide, sesso femminile) al fine di migliorare il controllo locale (16-18).	Negativa debole
C	La radioterapia adiuvante dopo pleurectomia/decorticazione non è generalmente raccomandata e deve essere confinata al contesto di studi clinici prospettici (19-22).	Negativa debole
B	E' accertato il ruolo della radioterapia palliativa ipofrazionata (dosi giornaliere di 3-5 Gy) per il controllo del dolore della parete toracica (28-30).	Positiva Debole

Bibliografia

- Novello S, Pinto C, Torri V, et al. The Third Italian Consensus Conference for Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 104:9-20.
- Bayman N, Ardron D, Ashcroft L, et al. Protocol for PIT: a phase III trial of prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma following invasive chest wall intervention. *BMJ Open* 2016;6:e010589.
- 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: 754-8.
- O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenemin R, Hill J. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007; 84: 18–22.
- Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004; 91: 9–10.
- Lee C, Bayman N, Swindell R, Faivre-Finn C. Prophylactic radiotherapy to intervention sites in mesothelioma: a systematic review and survey of UK practice. *Lung Cancer* 2009; 66: 150–56.
- Nagendran M, Pallis A, Patel K, Scarci M. Should all patients who have mesothelioma diagnosed by video-assisted thoracoscopic surgery have their intervention sites irradiated? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13: 66–69.
- Ung YC, Yu E, Falkson C, et al. The role of radiation therapy in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Radiother Oncol* 2006; 80: 13–18.
- Clive AO, Taylor H, Dobson L, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;pii:S1470-2045(16)30095-X [Epub ahead of ptin]
- Hasani A, Alvarez JM, Wyatt JM, et al. Outcome for patients with malignant pleural mesothelioma referred for trimodality therapy in Western Australia. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1010–16
- Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:788–795.
- Forster KM, Smythe WR, Starkshall 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.
- Rice DC, Smythe WR, Liao Z, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69: 350–357.
- Bece A, Tin MM, Martin D, et al. Hemithoracic radiation therapy after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: Toxicity and outcomes at an Australian institution. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015;59:355-62.
- Opitz II, Friess M, Kestenholz P, et al. A New Prognostic Score Supporting Treatment Allocation for Multimodality Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma: A Review of 12 Years' Experience. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1634-41.
- Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1651-8.

17. Rintoul RC, Treasure T, Macbeth F. et al. Multimodal treatment for malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol.* 2015;16:1576-7.
18. Rimmer A, Simone CB 2nd, Zauderer MG. Hemithoracic radiotherapy for mesothelioma: lack of benefit or lack of statistical power? *Lancet Oncol.* 2016;17:e43-4.
19. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleural intensity modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83: 1278–1283.
20. Minatel E, Trovo M, Polesel J, et al. Radical pleurectomy/decortication followed by high dose of radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Final results with long-term follow-up. *Lung Cancer* 2014;83: 78–82.
21. Chance WW, Rice DR, Allen PK, et al. Hemithoracic intensity modulated radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: toxicity, patterns of failure, and a matched survival analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:149–156.
22. Kimura T, Doi Y, Nakashima T et al. Clinical experience of volumetric modulated arc therapy for malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy. *J Radiat Res* 2015;56:315-24.
23. Minatel E, Trovò M, Bearz A, et al. Radical Radiation Therapy After Lung-Sparing Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: Survival, Pattern of Failure, and Prognostic Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:606-13.
24. MacLeod N, Kelly C, Stobo J. Pain in Malignant Pleural Mesothelioma: A Prospective Characterization Study. *Pain Med.* 2016 Apr 26. pii: pnw061. [Epub ahead of print]
25. Price A. What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *Oncologist* 2011;16:359–365.
26. Macleod N, Price A, O'Rourke N, et al. Radiotherapy for the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Lung Cancer* 2014;83:133–138.
27. MacLeod N, Chalmers A, O'Rourke N, et al. Is radiotherapy useful for treating pain in mesothelioma?: a phase II trial. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 944–950.
28. Bissett D, Macbeth FR, Cra I, et al. The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991; 3:315–317.
29. Lindén CJ, Mercke C, Albrechtsson U, et al.. Effect of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas: a non randomized phase II study. *Eur Respir J* 1996; 9:2565–2572.

8. Il trattamento medico

Chemioterapia di prima linea

La stragrande maggioranza dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico presenta alla diagnosi una malattia in stadio avanzato e non operabile. Seppure in assenza di una dimostrazione formale della sua superiorità rispetto alla migliore terapia di supporto, la chemioterapia rappresenta il cardine del trattamento per questi pazienti. La probabilità di risposta, il controllo di malattia e la sopravvivenza sono generalmente superiori per i regimi di combinazione contenenti derivati del platino e antifolati. (1)

In uno studio randomizzato è stata confrontata la migliore terapia di supporto (active symptom control - ASC) rispetto ad ASC più chemioterapia (mitomicina, vinblastina, cisplatino per 4 cicli o vinorelbina settimanale per 12 somministrazioni)(2). Lo studio ha incluso 406 pazienti e non ha dimostrato alcun impatto della chemioterapia sulla qualità della vita e solo un vantaggio limitato e non statisticamente significativo sulla sopravvivenza (8.5 mesi rispetto a 7.6 mesi, HR 0.89; 95% CI 0.72-1.10, p=0.29). Analizzando il solo sottogruppo dei 129 pazienti che avevano ricevuto vinorelbina e confrontandolo con il gruppo ASC, si è osservata una sopravvivenza superiore (9.5 vs 7.6 mesi, HR 0.80; 95% CI 0.63-1.02, p=0.08) seppure non in misura statisticamente significativa per i pazienti trattati con vinorelbina. Va tuttavia rilevato che nessuno dei regimi chemioterapici utilizzati può essere considerato standard e che la bassa potenza statistica dello studio (dovuta anche alla modificazione del disegno) potrebbe aver contribuito alla mancata dimostrazione dell'efficacia della chemioterapia, e si può concludere che l'utilizzo di un farmaco potenzialmente attivo, come la vinorelbina, possa migliorare la sopravvivenza.

La tempistica ottimale per iniziare la chemioterapia è un quesito piuttosto rilevante considerato l'intento puramente palliativo. Esiste un unico piccolo studio pilota che ha affrontato questo argomento, nel quale 43 pazienti, con buon performance status e stabili dal punto di vista dei sintomi, sono stati randomizzati alla diagnosi a ricevere chemioterapia al momento della diagnosi o rimandata alla comparsa dei sintomi. (3)

La chemioterapia immediata è risultata associata ad un periodo di controllo dei sintomi più prolungato (25 vs 11 settimane, $p=0.1$) e un trend al miglioramento della sopravvivenza (14 vs 10 mesi, $p=0.1$), seppure con incrementi non statisticamente significativi. Pur con tali limiti, da questo studio proviene la raccomandazione di iniziare il trattamento all'atto della diagnosi.

Va tuttavia rilevato come in gruppi selezionati di pazienti, ad esempio anziani, paucisintomatici e con basso carico di malattia all'atto della diagnosi può essere ragionevole la scelta di un attento monitoraggio clinico, sebbene questa pratica non sia supportata da dati di letteratura.

Due studi randomizzati hanno fornito l'evidenza che regimi di combinazione con cisplatino e antifolati di terza generazione (pemetrexed o raltitrexed) sono superiori al cisplatino in monoterapia in termini di sopravvivenza, contribuendo inoltre al miglioramento dei sintomi senza effetti peggiorativi sulla qualità della vita. (4,5) La combinazione di cisplatino e pemetrexed rispetto al cisplatino da solo, valutata nello studio di fase III EMPHACIS su 456 pazienti, ha dimostrato un prolungamento della sopravvivenza (12.1 vs 9.3 mesi, $p=0.02$), un incremento del tasso di risposta (41.3% vs 16.7%, $p<0.0001$) e un aumento dell'intervallo libero da progressione (5.7 vs 3.9 mesi, $p=0.001$). Tale regime è oggi il più largamente utilizzato nel trattamento sistemico dei mesoteliomi, e su queste basi è da ritenersi il trattamento sistemico di riferimento in prima linea per pazienti con buon performance status e senza comorbidità di rilievo. Il raltitrexed in combinazione con il cisplatino è stato recentemente approvato da AIFA per il trattamento del mesotelioma. Lo studio di fase III che confrontava raltitrexed più cisplatino rispetto al cisplatino da solo, ha incluso 250 pazienti, di cui 213 con malattia misurabile, evidenziando un incremento della probabilità di risposta (24% vs 14%, $p=0.06$) e un prolungamento della sopravvivenza mediana ai limiti della significatività statistica (11.4 vs 8.8 mesi, HR 0.76, 95% CI, 0.58-1.00, $p=0.048$).

Il regime di combinazione con Pemetrexed è supportato da una superiore quantità di dati clinici e da una qualità di evidenza superiore. (4)

Ad oggi non vi sono elementi di certezza in merito alla durata ottimale della chemioterapia. Circa il 60% dei pazienti trattati nello studio EMPHACIS ha ricevuto 6 cicli di chemioterapia e una proporzione inferiore ha proseguito il trattamento per più di sei cicli. Un piccolo studio osservazionale olandese ha dimostrato che il mantenimento con pemetrexed è fattibile e ben tollerato e gli investigatori hanno evidenziato un miglioramento del tempo alla progressione e della sopravvivenza, ma non esiste evidenza sufficiente a supporto di quest' approccio. (6) Uno studio di fase II randomizzato di mantenimento con pemetrexed del CALGB è attualmente in corso con l'obiettivo di rispondere a questo quesito. (7) Nell'attesa dei risultati di questo studio, nella pratica clinica comune il trattamento consiste in 4-6 cicli, in assenza di progressione o tossicità severa. Uno studio randomizzato che ha valutato la talidomide dopo platino+pemetrexed come terapia di mantenimento è risultato essere negativo (8).

Per quanto riguarda l'utilizzo del carboplatino in alternativa al cisplatino, due studi di fase II italiani e i dati dei pazienti trattati nel programma di accesso allargato (expanded access program, EAP) hanno dimostrato che la combinazione di pemetrexed e carboplatino è tollerabile e si associa ad attività ed efficacia sovrapponibili a quelle delle combinazioni contenenti cisplatino. (9-11) Sebbene non esista evidenza proveniente da uno studio randomizzato, basandosi su questi dati, la combinazione di carboplatino e pemetrexed può essere considerata un'opzione alternativa nei pazienti che presentano controindicazioni al cisplatino.

Nei pazienti non idonei a ricevere combinazioni a base di derivati del platino la vinorelbina o il pemetrexed in monoterapia possono essere considerate come trattamenti di prima linea, anche se le evidenze a supporto sono limitate. Per quanto riguarda la vinorelbina oltre allo studio MS01, uno studio di fase II che ha arruolato 29 pazienti non pretrattati, ha evidenziato una probabilità di risposta del 24% e una sopravvivenza mediana di 10.6 mesi con miglioramento della qualità della vita e dei sintomi respiratori nel 41% dei pazienti. (12) L'attività di pemetrexed in monoterapia in prima linea è stata valutata nell'ambito di uno studio che ha arruolato 64 pazienti; nei 43 pazienti che avevano ricevuto la supplementazione con vitamina B12 la sopravvivenza è stata di 13 mesi con una buona tollerabilità al trattamento (13).

Una migliore conoscenza dei meccanismi molecolari coinvolti nella patogenesi della malattia ha portato all'identificazione di nuovi possibili bersagli terapeutici per il trattamento sistemico e alcuni nuovi farmaci sono stati valutati o sono attualmente in corso di valutazione quale terapia di prima linea (14). Purtroppo molti farmaci che avevano mostrato attività incoraggianti in modelli preclinici non hanno confermato gli stessi risultati in clinica e fino ad oggi la terapia a bersaglio molecolare non ha alcun ruolo in questo tumore.

Uno studio di fase II randomizzato di gemcitabina più cisplatino con bevacizumab o placebo non ha mostrato differenza in termini di efficacia (15).

I risultati dello studio di fase II/III MAPS (Mesothelioma Avastin plus Pemetrexed-cisplatin Study) che ha valutato l'aggiunta di bevacizumab al regime standard di cisplatino più pemetrexed hanno al contrario evidenziato un vantaggio statisticamente significativo sia sul controllo di malattia sia sulla sopravvivenza. Lo studio ha incluso 448 pazienti (224 trattati con la sola chemioterapia e 222 trattati con regime standard e bevacizumab), ben bilanciati nei due bracci in base all'istologia (epitelioide vs sarcomatoide/misto), al PS (0-1 vs 2) e all'anamnesi di fumo. La sopravvivenza è risultata significativamente superiore nel braccio sperimentale (18.8 vs 16.1, HR 0.76, $p=0.012$), così come l'intervallo libero da progressione (9.59 vs 7.48 mesi, HR 0.61, $p<0.0001$), a fronte di un profilo di tossicità prevedibilmente superiore ma comunque maneggevole (16). Il bevacizumab non è approvato dall'AIFA per il trattamento del mesotelioma.

Nei pazienti anziani l'efficacia di regimi a base di platino + pemetrexed è paragonabile a quella osservata nei pazienti più giovani, seppure a spese di una maggiore tossicità ematologica (17). Anche in assenza di studi specifici, sulla base dei dati provenienti da un ampio studio retrospettivo, i pazienti anziani con buon performance status e senza patologie concomitanti clinicamente rilevanti possono essere candidati al trattamento chemioterapico standard (18).

Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e candidabili a chemioterapia di I linea uno schema contenente cisplatino e pemetrexed/raltitrexed è superiore alla monochemioterapia con cisplatino?		
Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Un regime di combinazione a base di cisplatino ed un antifolato di terza generazione è da ritenersi il trattamento chemioterapico di riferimento in I linea nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e candidabili ad un trattamento sistemico (3,4). I dati disponibili per pemetrexed risultano più numerosi e di migliore qualità dal punto di vista statistico.	Positiva forte

Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e candidabili ad un trattamento sistemico, la chemioterapia è superiore alla terapia di supporto in termini di sopravvivenza?		
Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	In pazienti affetti da mesotelioma pleurico e candidabili a chemioterapia un trattamento sistemico va proposto (2).	Positiva forte

Chemioterapia di seconda linea

Il ruolo della chemioterapia di seconda linea è stato valutato in uno studio di fase III randomizzato in aperto che ha confrontato pemetrexed contro la migliore terapia di supporto (best supportive care- BSC) in pazienti che in prima linea avevano ricevuto una chemioterapia non contenente pemetrexed. Lo studio ha incluso 243 pazienti, utilizzando un algoritmo di randomizzazione al fine di bilanciare in base ad istotipo (epitelioide vs altri), precedente terapia con raltitrexed, Karnofsky performance status (KPS), sesso, conta dei globuli bianchi, centro clinico. L'obiettivo principale dello studio era la sopravvivenza complessiva (OS). Per evidenziare un incremento di 2 mesi della sopravvivenza globale nel braccio sperimentale con una potenza statistica dell'80% era richiesto un campione di 240 pazienti. Gli obiettivi secondari comprendevano il tempo mediano alla progressione di malattia, la qualità di vita (valutata mediante il Lung Cancer Symptom Scale) e la tossicità. Lo studio non ha dimostrato differenze in OS tra braccio sperimentale e BSC (8.4 vs 9.7 mesi,

HR 0.95; 95% CI, 0.71-1.27). Si è evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in PFS (3.6 vs 1.5 mesi, $p=0.0148$), TTF (time to treatment failure - 3.6 vs 1.5 mesi, $p<0.0001$) e TTP (time to progression - 3.7 vs 1.5 mesi, $p=0.0002$) e nel tasso di risposte obiettive (18.7% vs 1.7%, $p<0.0001$). Nel braccio sperimentale si è osservata una maggiore tossicità, con tossicità di grado 3 o 4 prevalentemente ematologiche. Non sono stati riportati decessi legati al trattamento, mentre 3 pazienti hanno interrotto la terapia nel braccio sperimentale di cui 2 per eventi avversi.

Una limitazione dello studio è l'aver incluso pazienti non sottoposti a quello che è oggi considerato lo standard di trattamento (derivato del platino + antifolato di III generazione). Inoltre un numero superiore di pazienti ha ricevuto alla progressione un trattamento chemioterapico nel braccio di BSC rispetto a quello sperimentale (51.7% vs 28.5%, $p=0.0002$) e, di questi, il 18.3% vs il 3.3% ha ricevuto pemetrexed come successivo trattamento. Tale dato potrebbe aver contribuito all'assenza di vantaggio in termini di sopravvivenza (19).

In pazienti pretrattati con regimi contenenti platino e pemetrexed in prima linea, l'efficacia di un trattamento di seconda linea non è ancora stata dimostrata. Questo rimane il setting ideale per testare nuovi farmaci e i pazienti candidabili a trattamenti di seconda linea dovrebbero essere incoraggiati a partecipare a studi clinici ogniqualvolta siano disponibili. In assenza di studi clinici dovrebbero essere considerate monoterapie, ma anche la BSC rimane una valida possibilità. (20)

Numerosi studi hanno valutato e stanno valutando i possibili benefici di terapie a bersaglio molecolare in questo setting, ma ad oggi non vi è alcuna evidenza che questo approccio possa essere vantaggioso (20). In uno studio di fase III randomizzato che ha incluso 661 pazienti pretrattati con terapia standard, il vorinostat, un inibitore dell'istone deacetilasi, non ha dimostrato rispetto al placebo alcun impatto sulla sopravvivenza complessiva, né sulla risposta obiettiva, né sulla capacità vitale forzata, né sulla dispnea (21). In seguito a due piccoli studi di fase II monocentrici che ne hanno fornito una iniziale evidenza di attività (22,23), tremelimumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il check-point CTLA4, è stato confrontato con placebo in uno studio di fase II randomizzato 2:1 che ha incluso 571 pazienti (382 nel braccio sperimentale e 189 nel braccio di controllo). Lo studio non ha evidenziato alcun vantaggio né sull'intervallo libero da progressione, né sulla sopravvivenza. (24).

Studi retrospettivi non controllati suggeriscono la possibile attività del re-challenge con pemetrexed in pazienti già trattati con chemioterapia contenente pemetrexed quando vi sia un intervallo libero dal trattamento di prima linea di almeno sei mesi.

Uno studio retrospettivo multicentrico ha valutato il re-challenge con pemetrexed associato o meno ad un derivato del platino (cisplatino o carboplatino) in 30 pazienti affetti da mesotelioma (28 epitelioide, 1 caso della tunica vaginialis) già sottoposti a precedente trattamento con platino e pemetrexed e che avevano ottenuto una risposta ($n=15$) o una stabilità ($n=15$) di malattia di almeno 6 mesi. Nove dei pazienti in studio non erano mai stati sottoposti a chirurgia di alcun tipo e 20 pazienti avevano un mesotelioma in stadio III o IV secondo la classificazione IMIG. Il re-challenge con pemetrexed (in 9 pazienti in monoterapia) ha indotto stabilità di malattia in 15 pazienti e risposte parziali in altri 5 pazienti con mTTP di 5.1 mesi ed una mOS di 13.6 mesi (25).

Uno studio osservazionale ha invece valutato la strategia del re-challenge in pazienti affetti da mesotelioma pleurico che avevano ottenuto un controllo di malattia di almeno 3 mesi con il precedente trattamento di I linea con platino e pemetrexed. Lo studio ha valutato 31 pazienti, 18 dei quali trattati in seconda linea, per la maggior parte affetti da mesotelioma epitelioide e trattati in prima linea con l'associazione carboplatino-pemetrexed ($n=27$). Diciotto pazienti hanno ricevuto il re-challenge in seconda linea, e in 15 pazienti su 31 totali tale trattamento consisteva nella monoterapia. Il tasso di risposte obiettive e il tasso di controllo della malattia sono stati pari a 19% e 48%, rispettivamente. Le tossicità di grado 3-4 sono state prevalentemente ematologiche. La mPFS è stata pari a 3.8 mesi e la mOS 10.5 mesi. In pazienti con una rilevante durata di risposta alla terapia di prima linea (>12 mesi) si è osservata una sopravvivenza statisticamente superiore (1 year PFS 16.7% vs 0%, $p=0.004$, 1 year OS 71% vs 18.8%, $p=0.077$) (26).

Un terzo studio a carattere retrospettivo ha valutato l'impatto dei trattamenti di seconda linea in 181 pazienti seguiti in 8 diversi centri italiani. Centoventi pazienti erano già pretrattati con pemetrexed e, di questi, 42 avevano ricevuto un re-challenge. In questi pazienti si è osservato un controllo di malattia superiore (70.7% vs 52%; $p=0.050$) così come una migliore sopravvivenza rispetto a coloro che avevano ricevuto altri farmaci (PFS: 6.2 vs 2.8 mesi, $p=0.006$; OS: 10.6 vs 7 mesi, $p=0.028$). All'analisi multivariata l'associazione di un

derivato del platino con pemetrexed si è associata con un incremento di sopravvivenza rispetto al re-challenge con il solo pemetrexed (27). In ragione della natura retrospettiva dello studio non è possibile trarre conclusioni definitive in quanto i pazienti trattati con la combinazione in seconda linea erano più giovani, in migliori condizioni generali e avevano avuto una migliore risposta al trattamento di prima linea rispetto ai pazienti sottoposti a monoterapia. Poiché il re-challenge con pemetrexed è stato valutato in studi clinici principalmente retrospettivi che hanno coinvolto un numero limitato di pazienti, tale opzione terapeutica in seconda linea è da considerarsi unicamente per quei pazienti che hanno ottenuto un controllo di malattia di almeno 6 mesi dopo il trattamento di prima linea. Va rilevato come non vi sia alcuna evidenza proveniente da studi clinici controllati di tipo prospettico a supporto di questa strategia.

Uno studio retrospettivo ha invece valutato il ruolo della monoterapia con vinorelbina in pazienti già sottoposti a trattamento di prima linea contenente pemetrexed.

Cinquantanove pazienti sono stati arruolati, per il 90% circa affetti da mesotelioma pleurico ad istologia epitelioide e nel 71.2% dei casi con un buon score prognostico secondo la scala EORTC. Il controllo complessivo della malattia (disease control rate –DCR) della prima linea di trattamento era dell'83.1% e circa il 56% dei pazienti aveva una PFS dalla prima linea > 6 mesi. Per 34 pazienti il trattamento con vinorelbina era quello di seconda linea mentre per i restanti 25 si trattava di una terza (od oltre) linea di trattamento. Il DCR ottenuto con la vinorelbina è stato pari a 49.1% (PR 15.2%, SD 33.9%); la mPFS è stata di 2.3 mesi con una mOS di 6.2 mesi. PFS ed una OS superiori sono stati osservati in pazienti con un ECOG PS di 0 ed una PFS dalla prima linea superiore a 6 mesi. La tossicità del farmaco era maneggevole con pochi eventi di grado 3-4, per lo più ematologici e nessun caso di neutropenia febbrile (28).

Un secondo studio di fase II ha arruolato 63 pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia di I linea e trattati con vinorelbina secondo una somministrazione settimanale. La maggior parte dei pazienti era affetto da mesotelioma epitelioide (61.9%) in stadio III o IV (64%) e con buon PS (ECOG 0-1: 78%); inoltre il tempo mediano dalla fine del trattamento di I linea e l'inizio della seconda linea era di 6 mesi, indicando pertanto una popolazione con malattia relativamente indolente. Lo studio ha evidenziato un tasso di risposte pari al 16%, mentre il 68% dei pazienti presentava stabilità di malattia; la mOS è stata di 9.6 mesi (95% CI 7.3-11.8 mesi). Le principali tossicità sono state la neutropenia (55% G3-4), l'anemia (17% G3-4), la stipsi (11% G3-4), la neuropatia (8% G3-4) e le flebiti (5% G3-4). Sfortunatamente in questo studio non è noto quali e quanti pazienti avessero già ricevuto un trattamento chemioterapico di I linea contenente antifolati (29).

Complessivamente, i dati dei due studi suggeriscono una possibile modesta attività della vinorelbina come agente singolo in pazienti trattati alla recidiva della malattia.

In pazienti affetti da mesotelioma pleurico già trattati con una prima linea chemioterapia, un trattamento di seconda linea è superiore rispetto alla sola terapia di supporto?		
Qualità' globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	In pazienti non sottoposti ad un trattamento chemioterapico di I linea contenente pemetrexed, il trattamento con il solo pemetrexed può essere indicato sulla scorta dei dati uno studio di fase III (19).	Positiva debole
Molto bassa	In pazienti sottoposti a chemioterapia di I linea con pemetrexed, un re-challenge con lo stesso farmaco, associato o meno ad un derivato del platino, può essere preso in considerazione specie in pazienti con intervallo libero da progressione di almeno 6 mesi e buon PS (25-27).	Positiva debole
Bassa	In pazienti in progressione alla chemioterapia di I linea contenente pemetrexed, il trattamento di II linea con vinorelbina può essere proposto (28,29).	Positiva debole

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	In pazienti già sottoposti ad un trattamento chemioterapico a base di cisplatino e pemetrexed ed in buone condizioni cliniche, va proposta e caldeggiata la partecipazione a studi clinici.	Positiva forte

Terapia di supporto e palliativa e interventi di tipo psicosociale

La diagnosi di MPM incide notevolmente anche sulla sfera socio-relazionale dei pazienti e dei loro familiari, causando cambiamenti nell'identità personale, nei ruoli e nelle relazioni, e dunque un maggior rischio di isolamento sociale. Una patologia invalidante come il MPM spesso richiede l'intervento di un componente del nucleo familiare, che assume il ruolo di caregiver e finisce con il rappresentare un supporto per il paziente nelle varie fasi della patologia (30). Un supporto psicologico da parte di personale qualificato andrebbe proposto alla popolazione a rischio al fine di discutere e illustrare il rischio effettivo di sviluppare la malattia, favorire la convivenza con tale rischio, riducendo l'angoscia e l'accesso improprio ai servizi sanitari.

Il ruolo della psicologia clinica in ambito oncologico è di fondamentale importanza sia per il paziente sia per i suoi familiari, poiché può favorire l'elaborazione della sofferenza e della rabbia connesse alla diagnosi di malattia oncologica o al dover prendersi cura in modo continuato di un proprio caro cui è stata posta una diagnosi infausta.

Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno il supporto psicologico all'individuo e ai famigliari (previo assenso del paziente) dovrebbe essere parte integrante del percorso terapeutico.

Il medico che ha in carico il paziente dovrà svolgere i propri doveri legali correlati alla denuncia nel caso di accertata o sospetta malattia occupazionale (DPR 1124/1965 e successivi emendamenti) e, con il consenso del paziente, la certificazione di tal evenienza dal punto di vista dell'accesso agli indennizzi eventualmente previsti dalla legge.

Nel percorso di malattia del paziente affetto da mesotelioma pleurico il ruolo delle cure palliative è decisivo e la presenza di un medico con esperienza nella gestione dei sintomi dovrebbe affiancare il team di medici che hanno in carico il paziente in modo da garantirne la migliore qualità di vita possibile.

Bibliografia

1. Fennell DA, Gaudino G, O'Byrne KJ, et al. Advances in the systemic therapy of malignant pleural mesothelioma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5:136-47.
2. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 17:1685-94.
3. O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol* 2006;17:270-5.
4. 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; 21:2636-44.
5. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, 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.
6. Van den Bogaert DP, Pouw EM, van Wijhe G, et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006;1:25-30.
7. www.clinicaltrials.gov. Pemetrexed disodium or observation in treating patients with malignant pleural mesothelioma without progressive disease after first-line; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01085630.
8. Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD, et al. Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14:543-551.
9. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol* 2006; 24: 1443-1448.

10. Castagneto B, Botta M, Aitini E et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 2008; 19: 370–373.
11. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaive patients with malignant pleural mesothelioma: results of the international expanded access program. *J Thorac Oncol* 2008; 3:756–63.
12. Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3912–3917.
13. 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.
14. Stahel RA, Weder W, Felley-Bosco E, et al. Searching for targets for the systemic therapy of mesothelioma. *Ann Oncol* 2015; 26:1649-60.
15. Kindler HL, Karrison T, Gandara DR, et al. Multi-center, double-blind, placebo- controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012; 30:2509–15.
16. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 387:1405-1414.
17. Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, et al. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer* 2008; 99:51–6.
18. Ceresoli GL, Grosso F, Zucali PA, et al. Prognostic factors in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: results of a multicenter survey. *Br J Cancer* 2014;111:220-6.
19. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008;26:1698–704.
20. Ceresoli GL. Second line treatment in malignant pleural mesothelioma: translating the evidence into clinical practice. *Lung Cancer Manage* 2014; 3:263-71.
21. Krug LM, Kindler HL, Calvert H, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:447-56.
22. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1104-1111.
23. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for chemotherapy-resistant malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:301-9.
24. Kindler HL, Scherpereel A, Calabrò L, et al. Tremelimumab as second- or third-line treatment of unresectable malignant mesothelioma (MM): results from the global , double-blind, placebo-controlled DETERMINE study. *J Clin Oncol* 2016;34: suppl;abstr 8502.
25. Bearz A, Talamini R, Rossoni G, et al. Re-challenge with pemetrexed in advanced mesothelioma: a multi-institutional experience. *BMC Res Notes* 2012; 5:482.
26. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2011; 72:73-77.
27. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2012; 75:360-367.
28. Zucali PA, Perrino M, Lorenzi E, et al. Vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;84:265-270
29. Stebbing J, Powles T, McPherson K, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2009;63:94-7.
30. Hughes N., Arber A. (2008), The lived experience of patients with pleural mesothelioma, in *Int J Palliat Nurs*, 14(2), pp. 66-71.

9. Follow-up

Non esistono indicazioni circa la gestione ottimale del follow-up nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno.

La sopravvivenza varia dai 7-9 mesi in assenza di trattamento attivo (1) ai 12 mesi nei pazienti sottoposti a chemioterapia (2) per arrivare anche ai 30 mesi in pazienti selezionati dopo trattamento multimodale secondo quanto riportato da casistiche retrospettive (3,4).

In assenza di evidenze che indichino un beneficio dal trattamento precoce della recidiva in assenza di sintomi rispetto al trattamento differito alla comparsa di sintomatologia, non è possibile indicare la frequenza dei controlli clinico-radiologici dopo trattamento primario.

Lo scarso tasso di risposte e il limitato beneficio, in termini di sopravvivenza, con i trattamenti di seconda linea suggeriscono la scarsa utilità di un follow-up intensivo in questo setting se il paziente non è candidabile a studi clinici.

Qualora il paziente risultasse potenzialmente candidabile a studi clinici, un follow-up più intensivo che preveda oltre all'esame clinico anche l'utilizzo di imaging radiologico (es TC torace e addome) può essere indicato.

In assenza di studi clinici da proporre al paziente, è raccomandato effettuare un esame clinico periodico ogni 3-6 mesi nei primi 2 anni e successivamente a cadenza annuale, eventualmente associato all'esecuzione di una radiografia del torace / TC del torace in tutti i pazienti candidabili ad un eventuale trattamento di seconda linea. È importante eseguire ulteriori accertamenti nel caso in cui l'esame clinico suggerisca una possibile recidiva/progressione di malattia, in modo da mettere in atto eventuali trattamenti palliativi sia di tipo interventistico (toracentesi, pleurodesi, paracentesi) che medico (chemioterapia di II linea). In tal senso è consigliato istruire i pazienti e/o i loro caregiver circa la necessità di rivolgersi al proprio medico al momento dell'insorgere di potenziali sintomi correlabili con la malattia di base.

In pazienti per i quali non vi è indicazione a un trattamento chemioterapico sistemico, è indicato effettuare un follow-up clinico basato sul controllo dei sintomi; non vi è indicazione all'esecuzione di esami radiologici routinari. In questi pazienti sarebbe altresì indicata una valutazione multidisciplinare precoce con il medico palliativista e lo specialista in psico-oncologia.

Nel follow-up del mesotelioma pleurico maligno NON hanno indicazione: la PET/TC con 18FDG; l'esecuzione di marcatori tumorali; l'ecografia dell'addome; l'imaging del sistema nervoso centrale.

Nei pazienti in follow-up è importante un adeguato counselling volto a scoraggiare, quando presente, l'abitudine tabagica nonché a promuovere corretti stili di vita.

Bibliografia

1. Merritt N, Blewett CJ, Miller JD, et al. Survival after conservative(palliative) management of pleural malignant mesothelioma. *J Surg Oncol* 2001;78:171-4
2. Vozelgang 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; 21:2636-44
3. Sugarbaker DJ. Macroscopic complete resection: the goal of primary surgery in multimodality therapy for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006;1:175-6
4. Bolukbas 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

10. Figure

Figura 1: Diagnosi e stadiazione

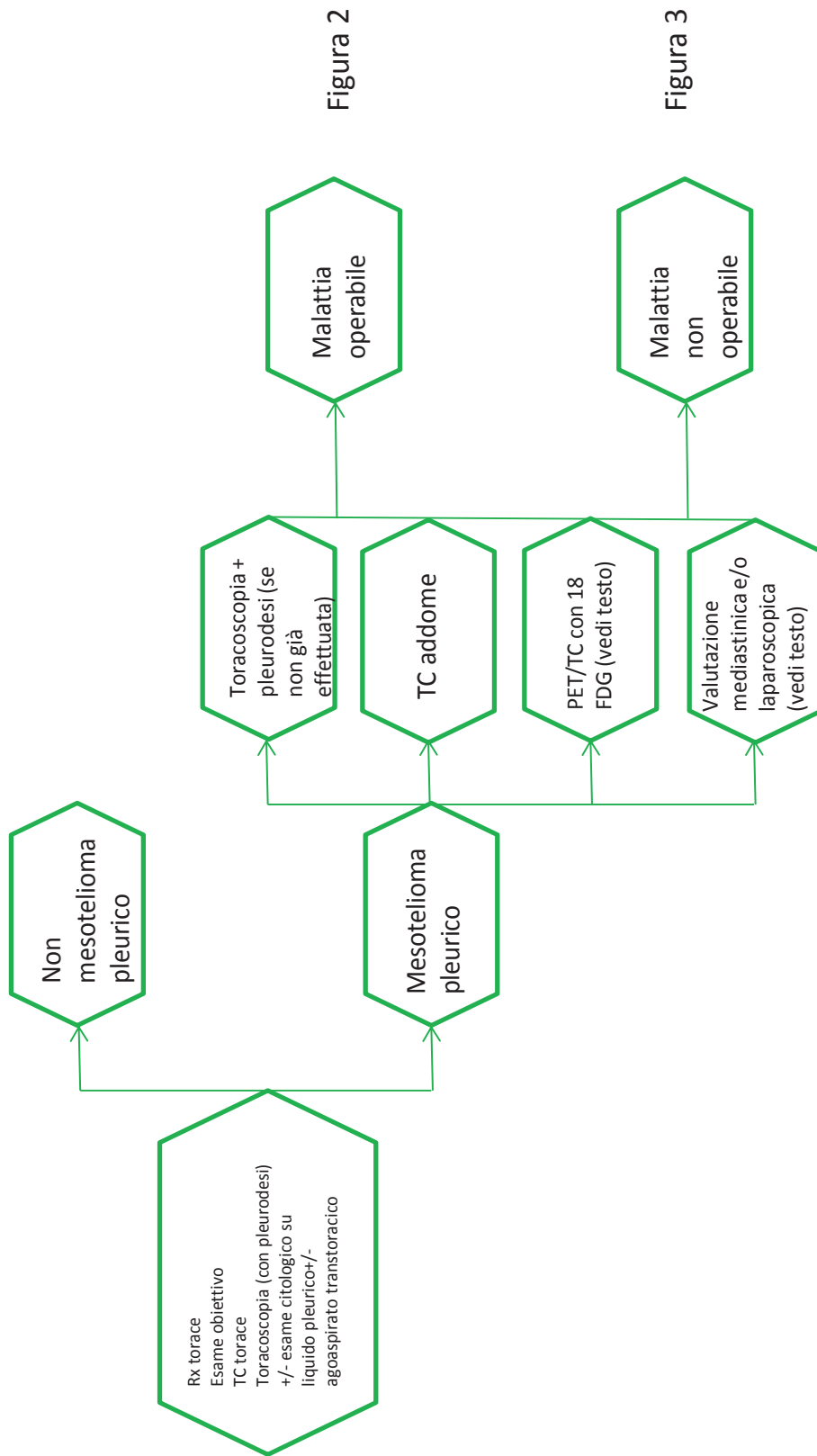


Figura 2: Malattia potenzialmente operabile, stadi I-II-III(N0)

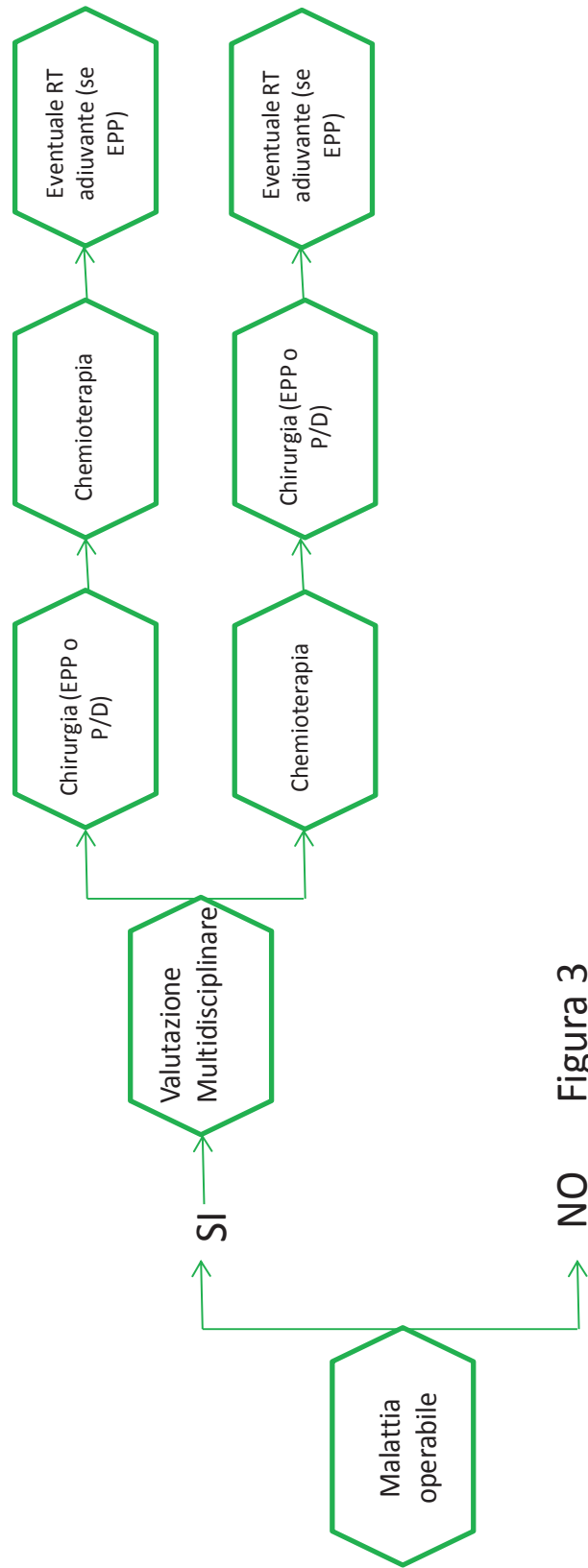


Figura 3

Figura 3: Malattia non operabile / avanzata

