

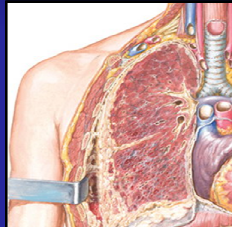
Università degli
Studi di Perugia



Scuola di Specializzazione in Chirurgia Toracica

Direttore: prof. Francesco Puma

IL MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO



TUMORI PLEURICI

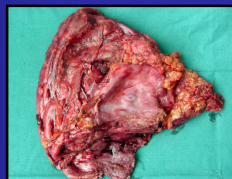
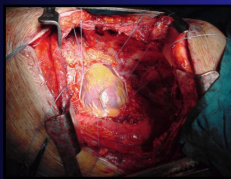
BENIGNI TUMORE FIBROSO SOLITARIO (FIBROMA PLEURICO)
MESOTELIOMA LOCALIZZATO BENIGNO

MALIGNI PRIMITIVI MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO
TUMORE FIBROSO SOLITARIO MALIGNO
MESOTELIOMA LOCALIZZATO MALIGNO

MALIGNI SECONDARI POLMONE (Adc)
MAMMELLA
OVAIO
LINFOMI
altri

MESOTELIOMA PLEURICO

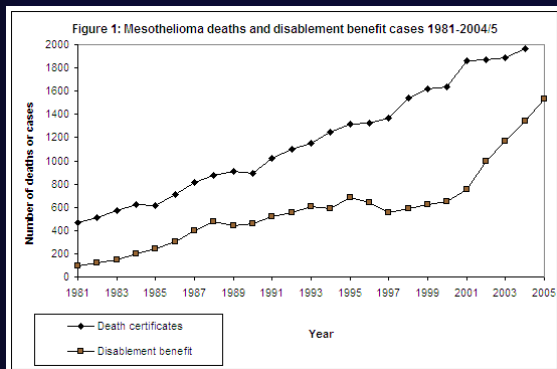
"Neoplasia maligna che origina dalle
cellule mesoteliali multipotenti".

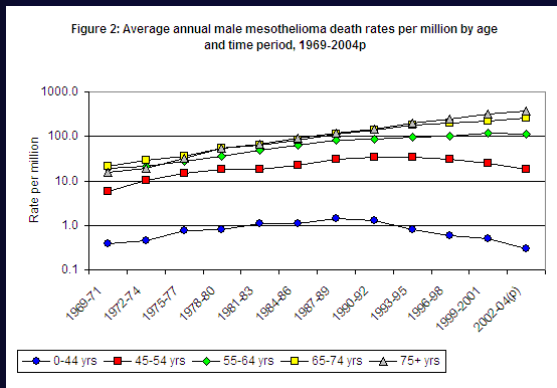


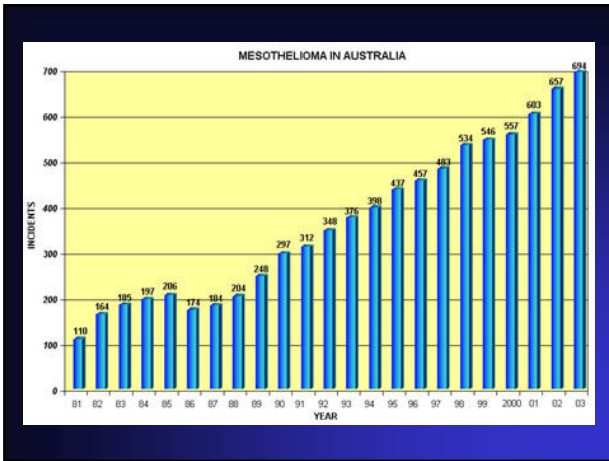
MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO



- Sesso maschile
- Et : VI decade
- Lunga latenza tra espressione della malattia e contatto con agente etiologico (oltre i 20 anni, generalmente tra i 25 ed i 30 anni)







Injured?
You're Not Alone
INJURYTALK.COM

A Support Community Brought to You By
Parker Waichman Alonzo Mark LLP

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO
ETIOLOGIA

➤ **ASBESTO**

(Altre cause:)

- Minerali (nikel, berillio)
- Radiazioni
- Sostanze chimiche (poliuretani, ossido di etilene, metilnitrosamine, N-metil nitrosuree, N-metil nitrosuretani)
- Virus (MC29, SV40)
- Flogosi croniche
- Altri

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

ETIOLOGIA



MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

ETIOLOGIA

ASBESTO

MECCANISMO d'AZIONE

- **CHIMICO:** reazione con radicali O^2
- **MECCANICO:** alterazioni delle mitosi delle cellule mesoteliali per interferenza cromosomica
- **INFIAMMATORIO:** dimostrato stimolo oncogeno delle flogosi croniche

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

Esposizione lavorativa:

- industria estrattiva
- lavorazione manufatti
- cantieri navali
- produzione/lavorazione materiali coibenti o isolanti
- produzione/lavorazione materiali come freni frizioni



Esposizione domestica:

- tetti di Eternit
- rivestimenti di vecchie stufe o di caloriferi
- esposizione indiretta (indumenti)
- altro

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO ETIOLOGIA

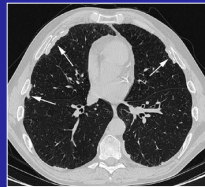
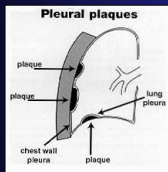
Il fumo NON è fattore di rischio per il MDM

ASBESTO fattore di rischio per NSCLC (adc)

FUMO + ASBESTO raddoppia il rischio di NSCLC rispetto alla sola esposizione al FUMO

PLACCHE SCLERO-IALINE

- Sono placche sessili, biancastre, talora calcifiche
- Non costituiscono lesione precancerosa
- Sono prive di qualsiasi evolutività
- Non necessitano di controlli clinici invasivi
- Sono testimonianza dell'esposizione all'asbesto



MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

Deriva dalle cellule mesoteliali multipotenti e perciò può differenziarsi sia in senso epiteliale sia sarcomatoide. La componente epiteliale è sempre presente nel MDM mentre può essere assente nelle forme localizzate

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

- EPITELIALE
- SARCOMATOIDE
- MISTO
- TRANSIZIONALE
- DESMOPLASTICO

- diagnosi morfologica difficile
- diagnosi differenziale...
- importanza dell'immuno-istochimica

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Con gli adenocarcinomi metastatici (forme epiteliali)
- Con le pachipleuriti benigne (forme desmoplastiche)



MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

ASPETTO MACROSCOPICO

Cotenne biancastre sulla superficie parietale > viscerale con nodulazioni multiple "a goccia di cera" di dimensioni variabili.

Il mesotelioma diffuso maligno rispetta solo in parte questa sequenza clinica.

N.B. La presenza di versamento non è indice certo di malattia iniziale;

Lo spessore della cotenna non è funzione diretta dello stadio.

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

CLINICA

Sintomatologia insidiosa ed aspecifica

SEGNI e SINTOMI INIZIALI

- Dispnea reversibile
- Versamento pleurico
- Discomfort toracico
- Pneumotorace ?

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO CLINICA

SEGNI E SINTOMI TARDIVI

- Dolore toracico
- Dispnea severa } (90%)
- Pneumotorace ?
- Versamento pericardico
- Ascite
- Versamento pleurico controlaterale
- Calo ponderale (30%)
- Tumefazione palpabile
- Retrazione emigabbia

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

SINTOMI NON SPECIFICI:

- | | |
|-------------|---------------------|
| • Tosse | • Disfagia |
| • Anoressia | • S. Bernard Horner |
| • Febbre | • Trombosi Ven.Pr. |
| • Emofioe | • Tachicardia |
| • Disfonia | • Aritmia atriale |

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

EVOLUZIONE CLINICA

- Versamento-Noduli pleurici --- Dispnea reversibile
- Pachipleurite-Versamento ridotto – Dispnea irreversibile
Disconfort toracico
- Diffusione extrapleurica --- Dispnea + dolore
- Diffusione pleurica controlaterale – Dispnea grave
- Diffusione pericardica --- Tamponamento
cardiaco

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

Segno patognomonico:

Tumefazione palpabile che compare a distanza di tempo variabile nei siti della toracosopia, della toracotomia, delle toracentesi.



MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO SINDROMI PARANEOPLASTICHE

- Stato trombofilico
- Anemia emolitica
- Ipercalcemia
- Ipoglicemia
- S. da ipersecrezione di ADH
- Trombocitosi

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

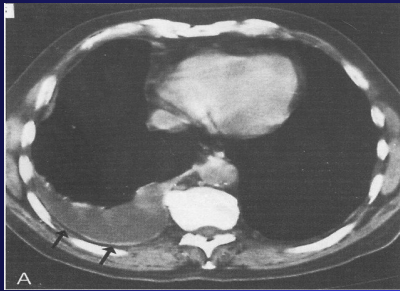
- *Anamnesi*
- *Esame obiettivo*
- Radiografia del torace
- *TC torace-addome*
- Toracentesi (essudato neoplastico 30-50%)
- Agobiopsia (diagnostica nel 30%)
- *Videotoracosopia* (sensibilità > 90%)
- Biopsia a cielo aperto (sensibilità < 100%)
- PET
- Videolaparoscopia

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

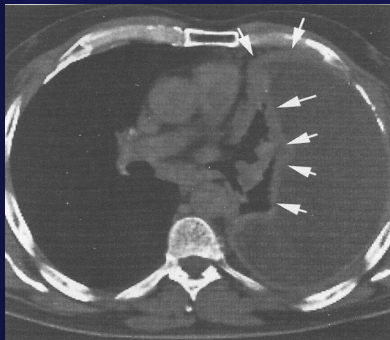
ASPETTI RADIOLOGICI (TC torace)

- Versamento pleurico, talora pluriconcamerato
- Neoformazioni pleuriche
- **Ispessimento pleurico viscerale, parietale, mediastinico, interessamento delle scissure**
- Retrazione emigabbia ?
- Interessamento polmonare ?
- Sconfinamento parietale ?
- Versamento controlaterale o ascite ?
- Interessamento pericardico e diaframmatico ?
- Adenopatie mediastiniche ?

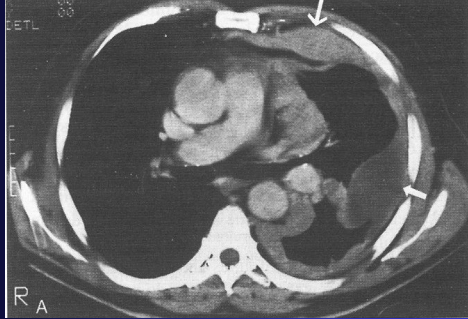
MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO



MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO



MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO



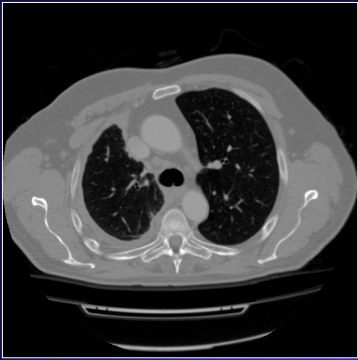
MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO



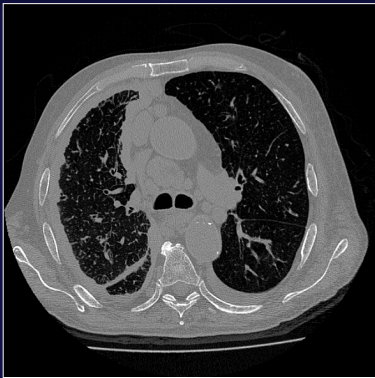
MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO



MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO



MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO



MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO VERSAMENTO PLEURICO

- Molto spesso **NON** è emorragico
- Le forme sarcomatoidi hanno tipicamente una citologia negativa
- La diagnosi citologica è molto difficile e richiede grande esperienza
- La attendibilità della citologia non è soddisfacente

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO VIDEOTORACOSCOPIA

- E' il procedimento di scelta x la diagnosi (sensibilità >90%)
- Il sospetto radiologico e quello clinico hanno maggior valore del quadro ispettivo VTS
- Le biopsie devono essere multiple
- Il talcaggio è auspicabile
- Nessun aspetto della semeiotica VTS deve essere trascurato

VIDEOTORACOSCOPIA SEMEIOTICA

Caratteristiche del cavo — libero
saccato
aderenze (descrizione)

Caratteristiche versamento
Pleura parietale — superficie (tumefazioni)
Pleura mediastinica — trasparenza, lucentezza
Pleura diaframmatica — colore
spessore
vascolarizzazione
clivabilità

Pericardio — superficie, trasparenza, lucentezza,
colore, spessore, vascolarizzazione,
motilità, imbottimento

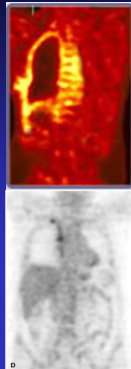
Pleura viscerale — superficie, trasparenza, lucentezza,
colore, spessore, vascolarizzazione,
disegno antracotico, capacità di
riespansione polmonare

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO VIDEOTORACOSCOPIA



MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO PET-TC

- Pochi studi sono disponibili
- Sembra però che la PET sia di potenziale aiuto nella stadiazione del MDM sia per l'estensione locale di malattia, sia per la valutazione della diffusione LN
- Ulteriori conferme sono necessarie



MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO Mediastinoscopia

- Il MDM ha un linfotropismo inferiore rispetto al cr broncogeno
- Le meta linfonodali non seguono la stessa via del NSCLC (N1 =N2?)
- L'utilità della mediastinoscopia è stata messa in discussione da recenti studi
- Ulteriori conferme sono necessarie

LE STADIAZIONI DEL
MESOTELIOMA
DIFFUSO MALIGNO
SONO DIVERSE ED IL
TNM NON E'
UNIVERSALMENTE
UTILIZZATO



MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

CLASSIFICAZIONE - pT

T1a: tumore della pleura parietale, diaframmatica e mediastinica ipsilaterale

T1b: tumore della pleura parietale, diaframmatica e mediastinica ipsilaterale; interessamento pleura viscerale

T2: tumore della pleura ipsilaterale
interessamento del diaframma
interessamento della pleura viscerale
interessamento del parenchima polmonare

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

T3: tumore della pleura ipsilaterale
interessamento della fascia endotoracica
interessamento del grasso mediastinico
interessamento unifocale dei tessuti molli parete toracica
interessamento del pericardio (non a tutto spessore)

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

T4: tumore pleura ipsilaterale

- Interessamento multifocale tessuti molli parete toracica con o senza erosione costale
- Diffusione transdiaframmatica al peritoneo
- Interessamento pleura controlaterale
- Interessamento degli organi mediastinici
- Interessamento del rachide
- Interessamento del pericardio e miocardio

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

N0: linfonodi non interessati

N1: linfonodi ilari omolaterali

N2: linfonodi carenali, mediastinici o mammari omolat.

N3: linfonodi mediastinici o mammari controlaterali e sovraclaveari omolaterali e controlaterali

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

Mx : non accertabili

M0: assenza di metastasi a distanza

M1: metastasi a distanza

STADIAZIONE (Brigham System)

Stadio I: malattia intrapleurica resecabile: polmone diaframma pericardio siti precedente biopsia; N zero

Stadio II: tutti i casi dello stadio I ma con margini di sezione positivi e/o adenopatia intrapleurica metastatica

Stadio III: estensione locale alla parete toracica, visceri mediastinici, invasione transdiaphragmatica, peritoneo, adenopatia metastatica extrapleurica

Stadio IV: metastasi a distanza



Sugarbaker DJ 1999

STADIAZIONE (IMI6)

- Stadio 1a: Pleura parietale unilaterale; possibile interessamento pleura diaframmatica
- Stadio 1b: diffusione anche alla pl. viscerale
- Stadio 2: presenza di mammelloni neoplastici e/o interessamento muscolo diaframma
- Stadio 3: interessamento della parete toracica, del pericardio o dei LN omolaterali in malattia ancora resecabile
- Stadio 4: malattia non resecabile per interessamento della parete toracica del peritoneo della pleura controlaterale dei visceri toracici o della superficie interna del pericardio. Metastasi LN controlaterali o sopraclavari o ematogene



VW Rusch 1995

Butchart Staging System

- Stage I** Mesothelioma is present within the right or left pleura, and may also involve the lung, pericardium, or diaphragm on the same side.
- Stage II** Mesothelioma invades the chest wall or involves the esophagus, heart, or pleura on both sides. The lymph nodes in the chest may also be involved.
- Stage III** Mesothelioma has penetrated through the diaphragm into the peritoneum. Lymph nodes beyond those in the chest may also be involved.
- Stage IV** There is evidence of distant metastases spread through the bloodstream to other organs.

Butchart 1976

Storia naturale e fattori prognostici

- Neoplasia a prognosi infausta
- Sopravvivenza mediana (BSC) circa 7-8 mesi (?)
- Tendenza a propagarsi lungo i mesoteli
- Fattori prognostici negativi:
 - istotipo non epitelioide
 - stadio avanzato
 - sesso maschile
 - trombocitosi
- Metastasi ematogene solo in fase terminale

MESOTELIOMA PLEURICO

TRATTAMENTO

RADIOTERAPIA

- Palliativa
- Aduvante post-pneumectomia
- Post-videotoroscopia-toracotomia

CHEMIOTERAPIA

- Aduvante
- Neoadiuvante
- Primaria

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

CHEMIOTERAPIA

- Risposta obiettiva bassa (circa 20-25%)
- Migliori risultati in terapie di combinazione a più farmaci
- Nuove sperimentazioni con Alimta

La chemioterapia è parte integrante del trattamento trimodale

QUAL'E' IL RUOLO DELLA CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE?

La chemioterapia di induzione non sembra avere effetto diretto sulla sopravvivenza ma sembra aumentare notevolmente il tasso di reseccabilità

La CT di induzione sembra aumentare il tasso di complicanze maggiori e la mortalità p.o.

Ulteriori studi sono necessari

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

RADIOTERAPIA

- o in terapia combinata
- o per palliazione
- o per profilassi degli impianti

I Limiti sono la estensione del campo e la possibile tossicità a cuore, esofago, polmone e midollo

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

Trattamenti sperimentali

IMMUNOTERAPIA



Interferon ALFA +
chemioterapia



Interferon γ -intrapleurico
(risposta nel 50%)

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

Trattamenti sperimentali

IPERTERMIA

- Sembra migliorare l'efficacia della chemio e della radioterapia
- Aumenterebbe la penetrazione intracellulare del farmaco
- Aumenterebbe la citotossicità dei trattamenti
- Ha azione positiva nel controllo del dolore

L'IPERTERMIA PRODUCE VASODILATAZIONE NEI DISTRETTI SANI → RIDOTTO APPORTO EMATICO IN QUELLI NEOPLASTICI

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

CHIRURGIA → **Palliativa**

- PLEURECTOMIA E DECORTICAZIONE
- **EXTRAPLEUROPNEMONECTOMIA**

Età

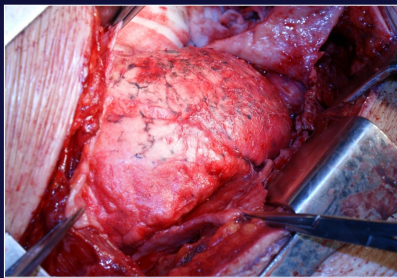
Condizioni generali

Patologie associate



Mortalità pari al 4-10%

PLEURECTOMIA E DECORTICAZIONE

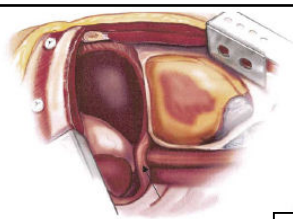


Effetto citoreducente

Parziale recupero funzione respiratoria

Controllo del dolore

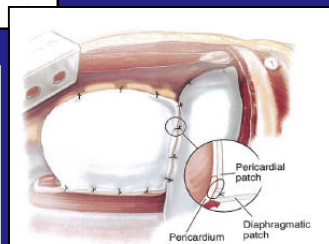
Controllo del versamento

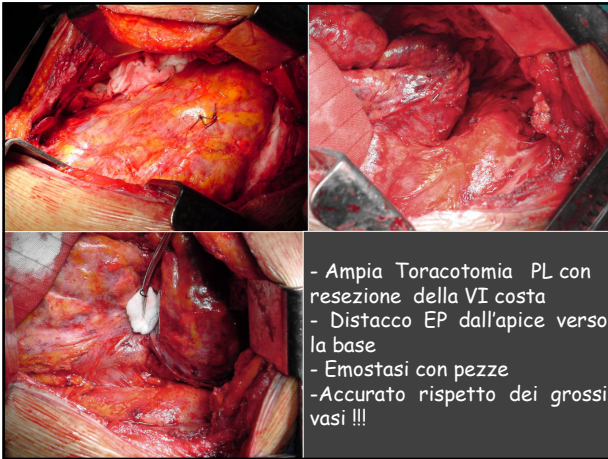


PNEUMONECTOMIA EXTRAPLEURICA

Prevede l'asportazione del polmone in blocco con la pleura parietale, il diaframma e la porzione omolaterale del pericardio.

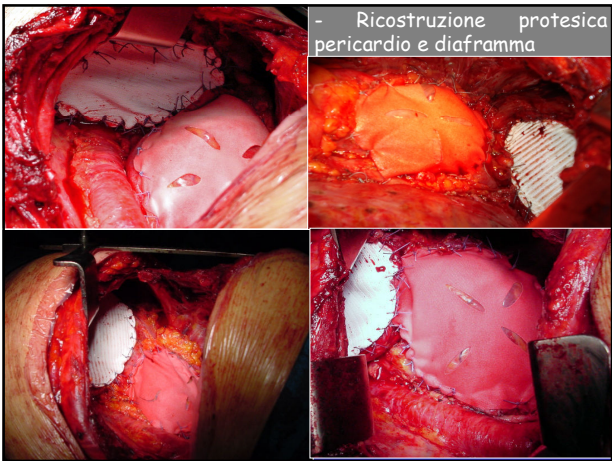
Il difetto diaframmatico e pericardico vengono ricostruiti con protesi.

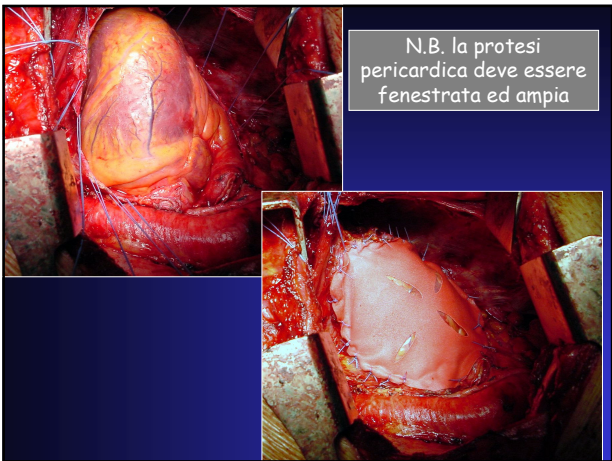














MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO
CONCLUSIONI

PROGNOSI → Infausta

• **FATTORI PROGNOSTICI**

Stadio avanzato

Coinvolgimento linfonodale

Istotipo *(epiteliale prognosi migliore)*

Terapia trimodale

Mediana di sopravvivenza 19 mesi

Sopravvivenza a 2 aa: 45%.

Sopravvivenza a 5 aa: 22%

