



Pier Aldo Canessa  
Valentina Pinelli

SC Pneumologia, ASL 5 La Spezia,  
Ospedale S. Bartolomeo

# La patologia pleurica neoplastica

## Pleural malignancy

### Riassunto

La patologia neoplastica della pleura è frequente in medicina respiratoria. Questa breve revisione affronta, in termini educazionali, le caratteristiche epidemiologiche, nosografiche e di presentazione clinica delle neoplasie pleuriche. Analizza la gestione della diagnosi con particolare attenzione al gold standard per questo fine: la toracosopia medica. Al termine puntualizza le due competenze terapeutiche specifiche in mano agli pneumologi: la pleurodesi e la terapia fibrinolitica intrapleurica.

### Summary

*Pleural malignancy is a common situation in respiratory medicine. This brief review addresses, in educational terms, epidemiological, nosographic and clinical features of pleural tumours. Therefore it analyses the difficulties in the diagnosis of pleural malignancy with particular attention to the gold standard for this purpose: the medical thoracoscopy. Finally this review points out two specific therapeutic skills in the hands of pulmonologist: pleurodesis and intrapleural fibrinolytic therapy.*

## Definizione ed epidemiologia

La patologia pleurica neoplastica si caratterizza per la presenza di infiltrazione neoplastica maligna della pleura parietale e/o viscerale. I tumori pleurici hanno una discreta incidenza e sono fra i più letali e meno curabili.

**I tumori pleurici hanno una discreta incidenza e sono fra i più letali e meno curabili.**

Le neoplasie della pleura si dividono in primitive e secondarie, queste ultime sono metastatiche o causate da un impegno pleurico di malattia ematologica neoplastica sistemica.

Le forme primitive sono molto più rare, a parte nelle aree dove l'economia si è sviluppata con la produzione e l'utilizzo dell'amianto, che è la causa della maggioranza dei mesoteliomi.

Le forme secondarie sono frequenti: circa il 15% delle neoplasie a partenza da qualsiasi organo determina un coinvolgimento della pleura<sup>1-3</sup>.

Il versamento pleurico è la manifesta-

zione più comune dei tumori pleurici ed è stato stimato che le neoplasie della pleura siano la terza causa dopo lo scompenso cardiaco e le infezioni polmonari di versamento pleurico. In USA si calcola vi siano ogni anno 80-160.000 nuove diagnosi di versamento pleurico neoplastico<sup>4,5</sup>.

Le neoplasie della pleura producono sintomatologia respiratoria importante, in primo luogo la dispnea, che lo pneumologo deve risolvere o ridurre, facendo diagnosi di certezza e trattamento sia specifico che palliativo.

La sopravvivenza è limitata nelle forme metastatiche e dipende dal tipo di neoplasia primitiva, con una media di 6 mesi, più breve per il tumore del polmone e più lunga per il tumore ovarico e della mammella, in cui si raggiungono i 15 mesi<sup>6</sup>. Nel mesotelioma primitivo della pleura la sopravvivenza italiana media è 10-12 mesi<sup>7,8</sup>.

## Neoplasie pleuriche primitive

I tumori maligni primitivi della pleura sono relativamente rari. È stato calcolato che abbiano un'incidenza di 2,8 casi per 100.000 ricoveri in nord America<sup>9</sup>. Il più

### Parole chiave

Mesotelioma • Metastasi pleuriche • Versamento pleurico • Pneumotorace • Toracosopia medica • Pleurodesi • Fibrinolisi intrapleurica

### Key words

Mesothelioma • Metastatic pleural disease • Pleural effusion • Pneumothorax • Pleurodesis • Pleuroscopy • Intrapleural fibrinolytic therapy

Ricevuto il 16-11-2015.

Accettato il 19-3-2016.



Pier Aldo Canessa  
SC Pneumologia  
ASL 5 La Spezia,  
Ospedale S. Bartolomeo  
via Cisa loc. Santa Caterina  
19038 Sarzana (SP)  
pieraldo.canessa@asl5.liguria.it

comune è il mesotelioma maligno, neoplasia derivante dalle cellule mesoteliali, che rappresenta il 90% di tutte le forme primitive e la cui incidenza varia nelle aree geografiche a seconda dell'esposizione della popolazione all'asbesto che è la causa della maggioranza dei casi <sup>10</sup>. L'incidenza del mesotelioma in assenza di amianto è stata calcolata in un caso per milione di persone. In alcune aree italiane, a causa dell'enorme utilizzo di amianto fino agli anni '90, si è arrivati ad una incidenza di oltre 22 casi su centomila nei maschi <sup>11</sup>. La latenza media tra esposizione e diagnosi di mesotelioma è molto lunga: oltre 40 anni <sup>12</sup>. Il tumore in alcuni casi si verifica anche in assenza di esposizioni all'amianto note: sono segnalati casi dopo una terapia radiante <sup>13 14</sup>, infiammazione pleurica cronica <sup>15</sup>, e cancerogeni chimici <sup>16</sup>; inoltre sono stati descritti mesoteliomi maligni familiari <sup>17</sup>. Il mesotelioma che insorge dopo radioterapia per linfoma ha una latenza (21 anni) e un'età media (45 anni) minori rispetto al mesotelioma da asbesto, con una sopravvivenza maggiore (32 mesi) <sup>18</sup>.

**Dal punto di vista istologico il mesotelioma maligno si esprime in forma epitelioide, in forma sarcomatoide, ed in forma bifasica o mista.**

L'asbesto raggiunge la pleura attraverso le vie aeree e produce un danno alle cellule mesoteliali con floccosi e risposta fibrosante, fino a determinare le placche calcifiche, e può anche innescare un processo carcinogenetico il cui meccanismo è tuttora non conosciuto <sup>19</sup>. Le cellule mesoteliali sono poco differenziate e hanno la possibilità e la capacità di differenziarsi morfologicamente sia nel tipo epiteliale che in quello fibroblastico. Così dal punto di vista istologico il mesotelioma maligno si esprime in forma epitelioide, in forma sarcomatoide, ed in forma bifasica o mista. La sopravvivenza è diversa fra le varie forme istologiche, 16 mesi per l'epitelioide e sotto i 10 mesi per le altre <sup>7 8</sup>; anche la risposta alla chemioterapia è diversa, per cui è necessario arrivare ad una definizione istologica precisa.

Le altre neoplasie primitive della pleura sono il tumore fibroso solitario varietà maligna, i sarcomi (sinovialsarcoma, angiosarcoma, emangioendotelioma epiteliale, rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma, condrosarcoma, istiocitoma fibroso maligno, ecc.), il linfoma pleurico primitivo, il timoma pleurico primitivo, il melanoma primitivo, il carcinoide primitivo della pleura <sup>9</sup>.

Il tumore fibroso solitario maligno, che deriva dalle cellule dello strato mesenchimale submesoteliale, rappresenta fino al 40% del totale dei tumori fibrosi <sup>20</sup>; la diagnosi è istologica e immunoistochimica, generalmente eseguita dopo asportazione chirurgica.

Il linfoma pleurico primitivo è raro, il 2% dei linfomi, e si manifesta con versamento o massa. È stato chiamato "primary-effusion-lymphoma (PEL)" e in altri casi "pyothorax-associated-lymphoma (PAL)". Il primo è causato da herpes virus 8 umano o Epstein-Barr virus (EBV) ed

è correlato alla infezione da HIV; il secondo si associa a piotorace cronico tubercolare e ad infezione da EBV <sup>21</sup>.

La diagnosi è istologica e immunoistochimica e, nella maggioranza dei casi, si tratta di linfomi B a grandi cellule.

I sarcomi primitivi della pleura sono molto rari e si possono confondere con il mesotelioma sarcomatoide; sono descritti tutti i tipi di sarcoma e la diagnosi è istologica e immunoistochimica.

Il carcinoide, il timoma e il melanoma primitivi della pleura sono stati descritti in modo aneddotico <sup>9 22</sup>.

## Neoplasie pleuriche metastatiche da tumori solidi

Il coinvolgimento pleurico metastatico è frequente e rappresenta la terza causa di patologia della pleura. Le cellule tumorali trovano la via della pleura per contiguità da sedi adiacenti, attraverso i linfatici o per via ematica.

**Il coinvolgimento pleurico metastatico è frequente e rappresenta la terza causa di patologia della pleura.**

Le cellule tumorali producono sostanze che inducono l'essudazione <sup>23</sup> e determinano versamento pleurico. In presenza di versamento pleurico, la sopravvivenza del paziente con malattia neoplastica è limitata: dopo toracentesi la mortalità è risultata essere del 37% a 30 gg e 77% ad un anno, e in caso di versamento bilaterale diventa del 68% a 30 gg e 84% a un anno <sup>24</sup>. Tutte le neoplasie possono metastatizzare alla pleura in via teorica, nella pratica il più frequente è il tumore polmonare (37,5% dei versamenti maligni), seguito dalla neoplasia mammaria (16,8%), dai tumori tratto genitourinario (9,4%) e dal tratto gastrointestinale (6,9%), rari i melanomi e i timomi <sup>6</sup>.

Nel 7-15% del coinvolgimento pleurico maligno non è conosciuta una malattia neoplastica e quindi la diagnosi di primitività si esegue sulla pleura.

Il carcinoma polmonare si presenta con versamento pleurico nel 16% dei casi <sup>25</sup> ed è la causa più frequente di versamento pleurico maligno nell'uomo, nella femmina prevale il versamento da neoplasia mammaria <sup>6</sup>. Tutti i tipi istologici del carcinoma polmonare possono provocare versamento pleurico maligno e nel 40% sono adenocarcinomi <sup>26</sup>. La presenza di versamento pleurico metastatico nel carcinoma polmonare è un fattore prognostico negativo <sup>25 27</sup>.

**In presenza di versamento pleurico e sospetta neoplasia polmonare, la diagnosi e la stadiazione si effettuano con prelievi pleurici.**

In presenza di versamento pleurico e sospetta neoplasia polmonare, la diagnosi e la stadiazione si effettuano con prelievi pleurici (citologia su liquido o istologia da toracosopia medica) <sup>28</sup>. Le metastasi pleuriche

determinano uno stadio IV di malattia nel non-microcitoma. Nel microcitoma un versamento pleurico maligno è presente in oltre il 20% dei casi <sup>29</sup>. La presenza di metastasi pleuriche stadia il microcitoma in malattia "estesa".

La diagnosi istologica, piuttosto che citologica, permette di acquisire materiale congruo per la determinazione dello stato mutazionale EGFR e riarrangiamento gene ALK, con conseguente target-therapy.

## Neoplasie ematologiche

Il coinvolgimento pleurico nelle malattie ematologiche non è raro: nel 30% dei linfomi Hodgkin toracici <sup>30</sup>, nel 20% dei non Hodgkin <sup>31</sup>, nel 5% delle leucemie <sup>32</sup>.

Nel mieloma il coinvolgimento pleurico è raro, meno dell'1%, e aneddótico <sup>32</sup> e in oltre 80% dei casi sono tipo IGA. I linfomi rappresentano l'11,5% dei versamenti pleurici maligni e ne sono la terza causa dopo il carcinoma polmonare e quello mammario <sup>6</sup>. Uno studio riporta che il 10% delle citologie positive nei versamenti maligni sono linfomi NH <sup>26</sup>, in altre casistiche questa percentuale è molto inferiore e la citologia falsamente negativa <sup>33,34</sup>. La diagnosi si esegue con l'istologia, meglio in toracosopia <sup>32,35</sup>.

## Presentazione clinica

La neoplasia pleurica primitiva o metastatica può avere vari tipi di presentazione: versamento pleurico, pneumotorace (PNX), lesioni espansive senza versamento come ispessimenti, masse, nodulazioni. I quadri clinici possono essere multipli: lesioni pleuriche, versamento e PNX possono coesistere.

**La neoplasia pleurica primitiva o metastatica può avere vari tipi di presentazione.**

Il mesotelioma ha come quadro di presentazione il versamento pleurico in oltre il 90% dei casi, masse, ispessimenti e PNX nei casi residuali <sup>11</sup>; in rari casi si può avere idro-PNX.

Nella Figura 1 è riportato un caso di mesotelioma bifasico presentatosi con versamento pleurico e massa aggettante nel torace.

Nelle metastasi pleuriche sono sicuramente più rari sia il PNX sia le lesioni espansive pleuriche senza versamento, anche se è stato riportato che a livello autotopico il 40% delle metastasi non hanno versamento <sup>4</sup>.

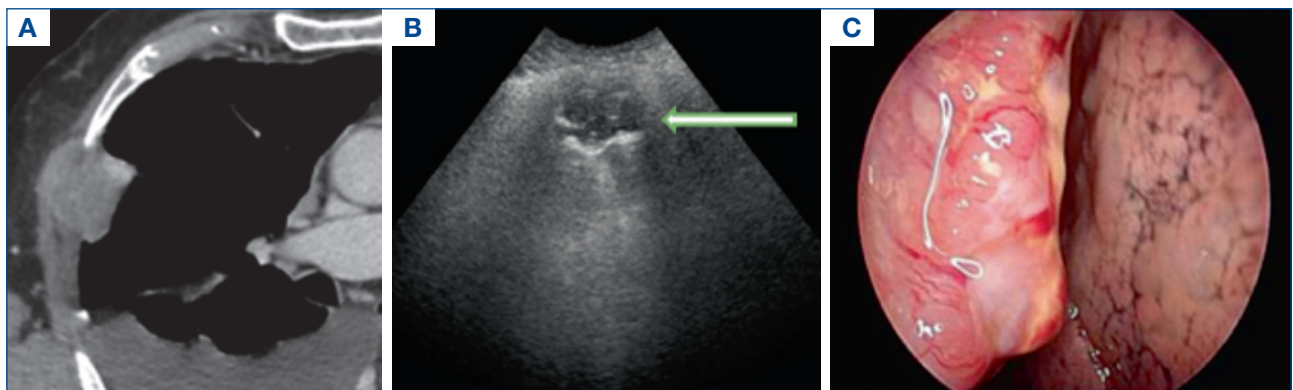
Il PNX associato a metastasi è rarissimo <sup>36</sup>, generalmente è riportato nei tumori polmonari, nei sarcomi e nel carcinoma tiroideo, specie durante chemioterapia <sup>37,38</sup>.

Vi sono varie ipotesi eziopatogenetiche alla base di un PNX in corso di tumore polmonare: 1) invasione diretta di tessuto neoplastico nel cavo pleurico; 2) il tumore determina un'ostruzione bronchiale o bronchiolare con meccanismo a valvola per cui vi è iperdistensione con rottura del polmone; 3) rottura di una bolla nel contesto di enfisema determinata da alterazione della architettura polmonare causata dalla neoplasia <sup>39-41</sup>. Solo nel primo caso la pleura è interessata dalla neoplasia; in presenza di pneumotorace e sospetta neoplasia polmonare, la toracosopia diventa necessaria per la diagnosi di metastasi e per la stadiazione della neoplasia.

Il versamento pleurico e il PNX determinano sintomi respiratori come dispnea, dolore toracico e tosse secca in oltre il 90% dei casi, mentre gli ispessimenti o masse o noduli non danno dispnea e per questo sono quadri di presentazione clinici rari, diventando più comuni come riscontro autotopico. I sintomi associati alle neoplasie pleuriche senza versamento o PNX sono generalmente il dolore toracico e la tosse secca. Nella Figura 2 viene riportato un caso di metastasi senza versamento in cui l'unico sintomo era una tosse secca soggettivamente importante.

## Diagnosi

Il percorso diagnostico iniziale della patologia pleurica maligna è diverso a seconda della presenza di versamento pleurico, di PNX o di lesioni pleuriche senza versamento.



**Figura 1.** Quadro TC (A), ecografico (B) e toracoscopico (C) di mesotelioma bifasico che si è presentato con versamento pleurico e massa aggettante (freccia).



**Figura 2.** Presentazione di lesioni multiple metastatiche ad entrambe le pleure senza versamento pleurico da adenocarcinoma polmonare: A) TC torace con noduli multipli; B) nodulino (freccia azzurra) alla ecografia, che ha mostrato una pleura mobile; C) alla toracosopia medica presenza di lesioni nodulari multiple in entrambe le pleure, su cui fu eseguita diagnosi istologica mediante prelievi biotipici sotto controllo visivo.

In presenza di versamento, evenienza più frequente, il liquido pleurico deve essere drenato con la finalità di ridurre la sintomatologia respiratoria e di ottenere materiale su cui eseguire l'esame chimico-fisico e citologico.

**Il percorso diagnostico iniziale della patologia pleurica maligna è diverso a seconda della presenza di versamento pleurico, di PNx o di lesioni pleuriche senza versamento.**

L'aspirazione del liquido pleurico può essere eseguita mediante toracentesi o tramite posizionamento di tubo di drenaggio di piccole dimensioni (8-12 Fr) che, se la quantità di liquido pleurico fosse notevole, è preferibile al fine di eseguire un'aspirazione completa e "dolce", evitando al paziente la sintomatologia legata alla riespansione rapida del polmone.

**L'aspirazione del liquido pleurico può essere eseguita mediante toracentesi o tramite posizionamento di tubo di drenaggio di piccole dimensioni (8-12 Fr).**

La presenza di un tubo di drenaggio in sede endopleurica permette inoltre di escludere un polmone incarcerato e di eseguire procedure terapeutiche quali la pleurodesi e la fibrinolisi <sup>6</sup>.

Il liquido pleurico nelle patologie maligne è un essudato nel 95% dei casi, ma è necessario tenere presente che nel 5% è un trasudato <sup>42</sup>.

I marker neoplastici sul liquido pleurico non sono utili per la diagnosi <sup>43</sup>; la mesotelina dosata sul liquido pleurico potrebbe essere utilizzata per indirizzare ad un eventuale sospetto di mesotelioma epitelioide <sup>44</sup>.

La ricerca di cellule neoplastiche nel versamento pleurico maligno primitivo o metastatico ha una sensibilità poco maggiore al 50% ed una specificità del 97,6% se confrontata con l'istologia in toracosopia <sup>34</sup>. La sensibilità si alza di un 27% inviando il secondo pre-

lievo <sup>45</sup> e poi rimane sostanzialmente identica, per cui non è utile inviare il terzo prelievo. La bassa sensibilità è dovuta in modo particolare al mesotelioma, in cui si riduce a poco più del 40%; nel mesotelioma sarcomatoide è raro trovare cellule neoplastiche nel liquido pleurico <sup>34</sup>.

La citologia su LP aumenta di sensibilità e raggiunge un 70-80% nel carcinoma polmonare <sup>25 33 45</sup> e nelle altre metastasi.

Nel mesotelioma la diagnosi citologica produce comunque solo un sospetto e la diagnosi di certezza deve essere istologica <sup>46</sup>, con il riscontro di infiltrazione maligna oltre la sottomucosa della pleura.

Nel versamento pleurico maligno primitivo o metastatico ci si limita ad una diagnosi o un sospetto diagnostico con sola citologia, soprattutto quando il paziente non è in grado di affrontare esami più invasivi come la toracosopia.

Nei casi in cui non sia presente versamento, la diagnosi deve essere ottenuta mediante prelievi endoscopici, la toracosopia rimane il GOLD standard <sup>47</sup>, qualora sia possibile o con biopsie pleuriche eco-TC guidate.

## La toracosopia medica

La toracosopia medica è un esame semplice e sicuro <sup>48</sup>. Con l'avvento della ecografia toracica si può eseguire in sicurezza anche nei pazienti senza versamento o PNx, basta la presenza di una linea pleurica mobile <sup>49</sup>.

Le complicanze sono basse (2-5%) e sono di tipo minore come l'enfisema sottocutaneo; la mortalità è sotto lo 0,1% <sup>50 51</sup>.

**La toracosopia ha una sensibilità diagnostica maggiore del 90% e superiore alla biopsia pleurica TC guidata con meno complicanze importanti rispetto la stessa.**

La toracosopia ha una sensibilità diagnostica maggiore del 90% <sup>6</sup> e superiore alla biopsia pleurica TC

guidata<sup>52</sup> con meno complicanze importanti rispetto la stessa. La sensibilità della toracosopia raggiunge un valore molto vicino al 100% nel tumore polmonare<sup>53</sup> annullando la probabilità di falsi negativi<sup>54</sup>.

Il quadro toracoscopico delle patologie maligne secondarie sulla pleura parietale è vario<sup>55</sup>:

- 1) noduli-vegetazioni unici o multipli, di varie dimensioni su pleura normale (Figura 3A e B);
- 2) infiltrazione diffusa con sovvertimento del disegno pleurico (Figura 3C);
- 3) quadro misto di noduli e infiltrazione diffusa (Figura 3D);
- 4) ispessimento aspecifico senza sovvertimento del disegno pleurico (Figura 3E).

Il quadro toracoscopico anche nel mesotelioma è variabile con lesioni della pleura eterogenee, in dimensioni e forma, colore e consistenza, margini e impianto, localizzate e diffuse<sup>11 56 57</sup>.

Si possono avere:

- 1) noduli (1-10 mm) (Figura 4A);
- 2) vegetazioni o masse (> 10 mm) (Figura 4B);
- 3) ispessimento tipo pachipleurite (Figura 4C);
- 4) flogosi aspecifica (Figura 4D);
- 5) quadri misti.

La presenza di placche fibroialine bianche e dure, a volte con aspetto a gocce di cera, sono espressione di pregressa esposizione all'amianto<sup>58</sup>. I quadri macro-

scopicamente non neoplastici, genericamente infiammatori, nei quali la dimostrazione del mesotelioma è una "sorpresa" istologica, sono poco frequenti, 1,2%<sup>56</sup> - 6,5%<sup>57</sup>, ma da tenere in considerazione.

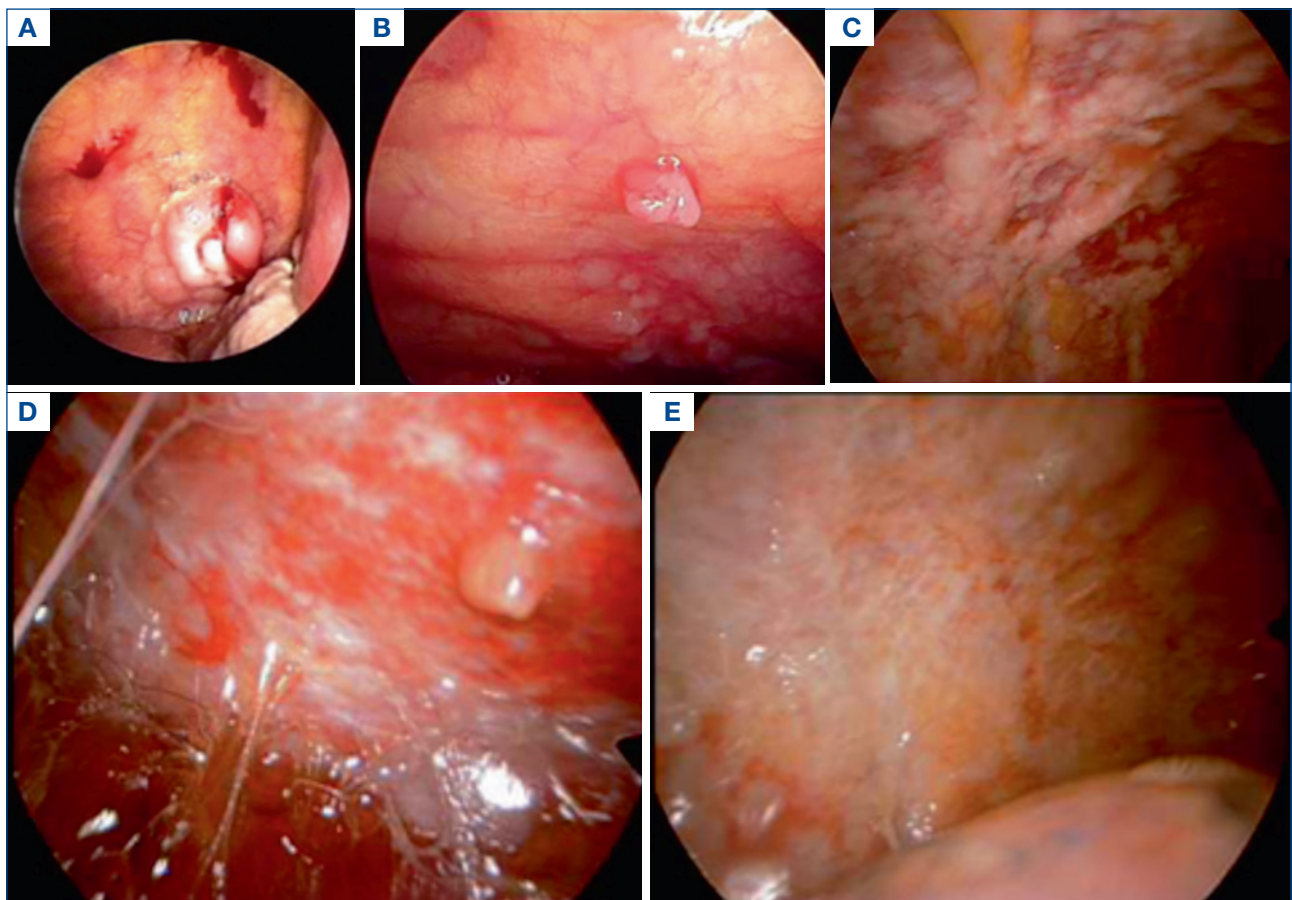
Le biopsie si eseguono sulla pleura parietale, sotto controllo visivo, ed in particolare sulle lesioni focali, noduli e vegetazioni; sulla pleura ispessita e sovvertita è opportuno eseguirle in modalità random. Se non presenti chiare lesioni focali, è indicato eseguire oltre 10 biopsie, con biopsie profonde sui crateri di altri prelievi, al fine di verificare l'infiltrazione della malattia nel mesotelioma.

La toracosopia medica è utile per la stadiazione con la descrizione di lesioni a carico della pleura viscerale (Figura 4E).

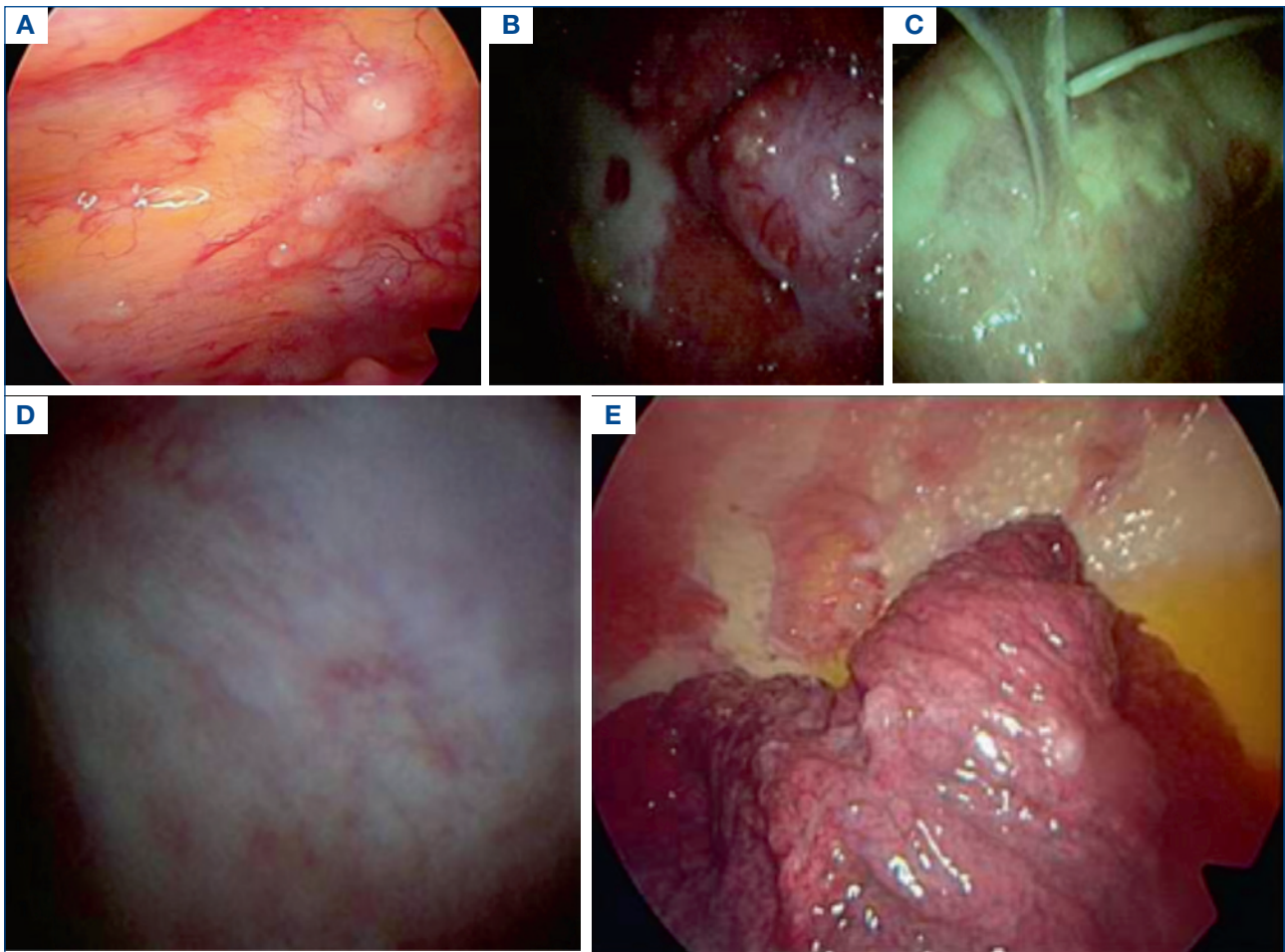
## Biopsia pleurica transtoracica

Nei casi in cui la toracosopia medica non è eseguibile per motivi tecnici, il prelievo istologico si esegue con biopsia transtoracica alla "cieca", con guida TC o sotto guida ecografica.

La biopsia con ago tranciante sotto guida TC è risultata avere una sensibilità nettamente superiore alla



**Figura 3.** Quadri toracoscopici di metastasi pleuriche: A) massa unica su pleura normale; B) noduli multipli su pleura normale; C) infiltrazione diffusa con quasi totale perdita del normale disegno pleurico; D) quadro misto di infiltrazione e noduli; E) apparente quadro di flogosi cronica.



**Figura 4.** Quadri torascopici di mesoteliomi: A) noduli; B) vegetazione con accanto placca asbestosica; C) pachipleurite e placche, si osserva anche sondino endopleurico 8 Fr; D) ispessimento aspecifico; E) noduli sulla pleura viscerale e placche sulla parietale.

biopsia alla cieca con ago di Abrams: 87% vs 47%<sup>59</sup>. L'utilizzo della guida TC innalza nettamente la sensibilità anche del prelievo con ago di Abrams, portandola comunque non oltre l'87%<sup>54</sup>. La biopsia con ago tranciante ecoguidata ha dimostrato una sensibilità dall'80 all'84%<sup>60 61</sup>.

La scelta della guida fra ecografia e TC è generalmente dettata dalla esperienza, dalle collaborazioni con i radiologi e dalle risorse tecnologiche locali. Il metodo da preferirsi è quello che può utilizzare lo pneumologo in prima persona.

## Pleurodesi

La pleurodesi è la fusione dei due foglietti pleurici ottenuta mediante mezzi chimici, fisici o meccanici allo scopo di obliterare lo spazio pleurico. Essa rappresenta una procedura terapeutica e trova indicazioni nel pneumotorace, nei versamenti pleurici neoplastici, nei versamenti pleurici benigni recidivanti, nel chilotorace.

Nelle neoplasie pleuriche primitive e secondarie, con versamento o pneumotorace, la pleurodesi è la terapia palliativa che lo pneumologo deve fare per evitare recidive di versamento o pnx e per ridurre la dispnea.

L'efficacia della pleurodesi è dovuta ad una diffusa reazione infiammatoria allo stimolo chimico o meccanico ed una attivazione locale della cascata coagulativa con deposito di fibrina e successiva sclerosi della pleura parietale e della pleura viscerale<sup>62</sup>.

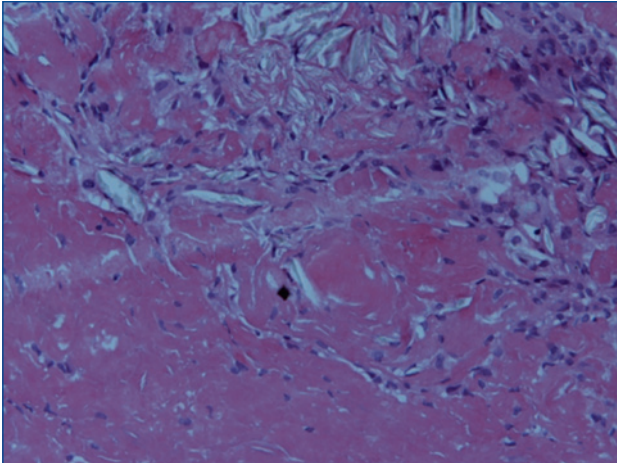
**La pleurodesi trova indicazioni nel pneumotorace, nei versamenti pleurici neoplastici, nei versamenti pleurici benigni recidivanti, nel chilotorace.**

L'efficacia della pleurodesi dipende dalla area di pleura "sana" presente: meno malattia neoplastica e maggiore efficacia.

Un basso valore del pH del liquido pleurico (< 7,15), sarebbe un fattore predittivo negativo per la probabilità di riuscita<sup>63</sup>.

I corticosteroidi riducono la risposta pleurodesica<sup>62</sup>.

La pleurodesi non è indicata in caso di polmone che non si riespande con impossibilità alle pleure di aderire fra loro. Molte sostanze chimiche sono state usate per produrre una pleurodesi e la migliore di queste per l'efficacia, la sicurezza, e il basso costo è tutt'oggi il talco<sup>64</sup> utilizzato in Europa con granulometria



**Figura 5.** Quadro istologico (EE) di granulomatosi pleurica da corpo estraneo con istiociti che stanno “mangiando” (includono) il talco (zone ipertrasparenti a forma allungata come quella indicata dalla freccia), biopsia eseguita dopo talcaggio pleurico.

maggiore di 10  $\mu\text{m}$ <sup>65</sup>. Il talco si può introdurre durante toracosopia medica (“talcopoudrage”) o con tecnica “slurry”, mediante tubo di drenaggio anche di piccole dimensioni 8-12 Fr.

Il talcaggio toracoscopico avrebbe una lieve maggiore efficacia rispetto allo *slurry* nelle metastasi di carcinoma polmonare e della mammella<sup>66</sup>. La dose ottimale di talco da introdurre nel cavo pleurico non è chiaramente determinata: usualmente si utilizzano 4-5 gr nebulizzato in toracosopia<sup>67</sup> e 2 gr diluito in 50 cc di soluzione fisiologica portata a temperatura corporea in “slurry”. Dopo il talcaggio si applica una aspirazione continua endopleurica di 20  $\text{cmH}_2\text{O}$ , fino al drenaggio giornaliero di meno di 200 cc di liquido pleurico o all’assenza di aria in caso di PNx. Dato che il talcaggio determina una pleurite chimica di tipo granulomatoso da corpo estraneo (Figura 5), il paziente può accusare febbre e dolore per 2-3 giorni, da prevenire e trattare con oppiacei e paracetamolo.

## Terapia fibrinolitica intrapleurica

La somministrazione di fibrinolitici intrapleurici è una seconda opzione terapeutica in mano agli pneumologi. Nei versamenti pleurici neoplastici organizzati e con loculazioni, la terapia con urokinasi<sup>68</sup> e streptokinasi<sup>69</sup> ha mostrato di ridurre la dispnea incrementando l’aspirazione del liquido pleurico, con una riespansione del polmone al fine di eseguire successivamente un talcaggio<sup>70</sup>.

## Conclusione

La SC Pneumologia e lo pneumologo si trovano spesso a dover gestire la patologia pleurica neoplastica e devono essere in grado di fornire una diagnosi

certa, una stadiazione puntuale sia nel mesotelioma che nelle neoplasie metastatiche, il drenaggio del liquido pleurico per risolvere la dispnea in acuto, la terapia endopleurica per risolvere i sintomi a medio termine e migliorare la qualità della vita.

La Pneumologia ha una storia e una cultura ben solida in questo campo e la SC Pneumologia e lo pneumologo hanno le competenze per rispondere ai bisogni di salute in questo ambito.

## Bibliografia

- Rodriguez-Panadero F, Naranjo FB, Lopez-Mejias J. *Pleural metastatic tumours and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a postmortem series*. Eur Respir J 1989;2:366-9.
- Stathopoulos GT, Kalomenidis I. *Malignant pleural effusion: tumor-host interactions unleashed*. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:487-92.
- Egan AM, Mc Phillips D, Sarkar S, Breen DP. *Malignant pleural effusion*. Q J Med 2014;107:179-84.
- Bhatnagar R, Maskell N. *The modern diagnosis and management of pleural effusions*. BMJ 2015;351:h4520 doi: 10.1136/bmj.h4520.
- Antony VB, Lodenkemper R, Astoul P, et al. *Management of malignant pleural effusions*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1987-2001.
- Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al. *Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010*. Thorax 2010;65(Suppl 2):32-40.
- Montanaro F, Rosato R, Cangemi M, et al. *Survival of pleural malignant mesothelioma in Italy: a population-based study*. Int J Cancer 2009;124:201-7.
- Carletti AM, Benfatto L, Balestracci V, Canessa PA. *Survival analysis of pleural malignant mesothelioma (MM) at a single Institution in Liguria, Italy*. ERS Congress 2015 <http://www.ers-education.org/home/browse-all-content.aspx?idParent=148928>.
- Erb CT, Johnson KM, Kim AW. *Rare pleural tumors*. Clin Chest Med 2013;34:113-36.
- 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.
- Gennaro V, Montanaro F, Lazzarotto A, et al. *Mesothelioma registry of the Liguria region. Incidence and occupational etiology in a high risk area*. Epidemiol Prev 2000;24:213-8.
- Canessa PA, Carletti AM, Bancalari L, et al. *Mesothelioma pleurico: eziopatogenesi e clinica. Casistica nella provincia della Spezia*. Europ Respir News 2005;13:77-91.
- Hofmann I, Mintzer D, Warhol Mj. *Malignant mesothelioma following radiation therapy*. Am J Med 1994;97:379-82.
- Kramer G, Gans S, Rijnders A, et al. *Long term survival of a patient with malignant pleural mesothelioma as a late complication of radiotherapy*. Lung Cancer 2000;27:205-8.
- Hillerdal G, Berg J. *Malignant mesothelioma secondary to chronic inflammation and old scars: two new cases and review of the literature*. Cancer 1985;55:1968-72.
- Jackson JH, Schraufstatter IU, Hyslop PA, et al. *Role of oxidants in DNA damage: hydroxyl radical mediates the synergistic DNA damaging effects of asbestos and cigarette smoke*. J Clin Invest 1987;80:1090-5.
- Carbone M, Pass HI, Mieli L, Bocchetta M. *New developments about the association of SV 40 with human mesothelioma*. Oncogene 2003;22:5173-80.

- 18 Chiriac LR, Barletta JA, Yeap BY, et al. *Clinicopathologic characteristics of malignant mesotheliomas arising in patients with a history of radiation for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma*. J Clin Oncol 2013;31:4544-9.
- 19 Sekido Y. *Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma*. Carcinogenesis 2013;34:1413-9.
- 20 England D, Hochholzer L, McCarthy M. *Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura: a clinicopathologic review of 223 cases*. Am J Surg Pathol 1989;13:640-58.
- 21 Karpathiou G, Stefanou D, Froudarakis ME. *Pleural neoplastic pathology*. Respir Med 2015;109:931-43.
- 22 Canessa PA, Magistrelli P, Manta C, et al. *Carcinoide della pleura*. Rass Patol App Respir 2011;26:208-9.
- 23 Spella M, Giannou AD, Stathopoulos GT. *Switching off malignant pleural effusion formation-fantasy or future?* J Thorac Dis 2015;7:1009-20.
- 24 DeBiasi EM, Pisani MA, Murphy TE, et al. *Mortality among patients with pleural effusion undergoing thoracentesis*. Eur Respir J 2015;46:495-502.
- 25 Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, et al. *Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer*. J Thorac Oncol 2012;7:1485-9.
- 26 Johnston WW. *The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients*. Cancer 1985;56:905-9.
- 27 Ryu JS, Ryu HJ, Lee SN, et al. *Prognostic impact of minimal pleural effusion in non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2014;32:960-7.
- 28 Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC; American College of Chest Physicians. *Diagnosis of lung cancer. The guidelines*. Chest 2003;123:129S-36S.
- 29 Ryu JS, Lim JH, Lee JM, et al. *Minimal pleural effusion in small cell lung cancer: proportion, mechanisms, and prognostic effect*. Radiology 2016;278:593-600.
- 30 Bernardeschi P, Bonechi I, Urbano U. *Recurrent pleural effusion as manifesting features of primitive chest wall Hodgkin's disease*. Chest 1988;94:424-6.
- 31 Berkman N, Breuer R, Kramer MR, et al. *Pulmonary involvement in lymphoma*. Leuk Lymphoma 1996;20:229-37.
- 32 Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS, Bouros D. *Pleural effusions in hematologic malignancies*. Chest 2004;125:1546-55.
- 33 Canessa PA, Olcese F, Sivori M, et al. *Plasmocitoma pleurico*. Rass Patol App Respir 2012;27:310-1.
- 34 Canessa PA, Manta C, Sivori M, et al. *Clinical value of cytology in pleural effusions versus histology by medical thoracoscopy*. Rass Patol App Respir 2015;30:99-102.
- 35 Vega F, Padula A, Valbuena JR, et al. *Lymphomas involving the pleura. Lymphomas involving the pleura. A clinicopathologic study of 34 cases diagnosed by pleural biopsy*. Arch Pathol Lab Med 2006;130:1497-502.
- 36 Dines DE, Cortese DA, Brennan MD, et al. *Malignant pulmonary neoplasms predisposing to spontaneous pneumothorax*. Mayo Clin Proc 1973;48:541-4.
- 37 Srinivas S, Varadhachary G. *Spontaneous pneumothorax in malignancy: a case report and review of the literature*. Ann Oncol 2000;11:887-9.
- 38 Lee MJ, Kim EK, Kim MJ, et al. *Spontaneous pneumothorax in metastatic thyroid papillary carcinoma*. J Clin Oncol 2007;18:2616-23.
- 39 Tsukamoto T, Satoh T, Yamada K, et al. *Primary lung cancer presenting as spontaneous pneumothorax*. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1995;33:936-9.
- 40 Okada D, Koizumi K, Haraguchi S, et al. *Pneumothorax manifesting primary lung cancer*. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2002;50:133-6.
- 41 Canessa PA, Sivori M, Vigani A, Marchetti GP. *Pneumotorace (PNX) in enfisema boloso e adenocarcinoma polmonare*. Rass Patol App Respir 2013;28:118-20.
- 42 Ashchi M, Golish J, Eng P, et al. *Transudative malignant pleural effusions: prevalence and mechanisms*. South Med J 1998;91:23-6.
- 43 Liang QL, Shi HZ, Qin XY, et al. *Diagnostic accuracy of tumour markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis*. Thorax 2008;63:35-41.
- 44 Canessa PA, Ferro P, Manta C, et al. *Clinical value of mesothelin in pleural effusions versus histology by medical thoracoscopy: brief report*. Med Oncol 2013;30:649-53.
- 45 Bielsa S, Panades MJ, Egido R, et al. *Rentabilidad del estudio citológico del líquido pleural en derrame maligno*. An Med Interna (Madrid) 2008;25:173-7.
- 46 Sears D, Hadju SI. *The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions*. Acta Cytol 1987;31:87-92.
- 47 Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. *Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma*. Eur Respir J 2010;35:479-95.
- 48 Rahman NM, Ali NJ, Brown G, et al. *Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010*. Thorax 2010;65:ii54-60.
- 49 Marchetti G, Valsecchi A, Indelicati D, et al. *Ultrasound-guided medical thoracoscopy in the absence of pleural effusion*. Chest 2015;147:1008-12.
- 50 Michaud G, Berkowitz DM, Ernst A. *Pleuroscopy for diagnosis and therapy for pleural effusions*. Chest 2010;138:1242-6.
- 51 Colt HG. *Thoracoscopy. A prospective study of safety and outcome*. Chest 1995;108:324-9.
- 52 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;137:1362-8.
- 53 Menzies R, Charbonneau M. *Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease*. Ann Intern Med 1991;114:271-6.
- 54 Canessa PA, Ferro P, Franceschini MC, et al. *Clinical relevance of positive pleural effusion soluble mesothelin-related peptide in non-malignant pleuritis*. Chest 2013;144:517A.
- 55 Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, et al. *Thoracoscopy in malignant pleural effusions*. Am Rev Respir Dis 1981;124:588-92.
- 56 Boutin C, Rey F. *Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis*. Cancer 1993;72:389-93.
- 57 Pinelli V, Marchetti GP, Pierucci P, et al. *La toracoscopia medica nel mesotelioma maligno della pleura*. Rass Patol App Respir 2009;24:23-31.
- 58 Gevenois PA, de Maertelaer V, Madani A, et al. *Asbestosis, pleural plaques and diffuse pleural thickening: three distinct benign responses to asbestos exposure*. Eur Respir J 1998;11:1021-7.
- 59 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.
- 60 Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. *Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion*. Thorax 2009;64:139-43.

- <sup>61</sup> Bugalho A, Ferreira D, Dias SS, et al. *The diagnostic value of transthoracic ultrasonographic featured in predicting malignancy in undiagnosed pleural effusions: a prospective observational study.* Respiration 2014;87:270-8.
- <sup>62</sup> Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A. *Mechanisms of pleurodesis.* Respiration 2012;83:91-8.
- <sup>63</sup> Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. *Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: analysis of primary data.* Chest 2000;117:87-95.
- <sup>64</sup> Shaw P, Agarwal R. *Pleurodesis for malignant pleural effusions.* Cochrane Database Syst Rev 2004;002916.
- <sup>65</sup> Janssen JP, Collier G, Astoul P, et al. *Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study.* Lancet 2007;369:1535-9.
- <sup>66</sup> Dresler CM, Olak J, Herndon JE, et al. *Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion.* Chest 2005;127:909-15.
- <sup>67</sup> Chen J, Li Z, Xu N, et al. *Efficacy of medical thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusion caused by different types of tumors and different pathological classifications of lung cancer.* Int J Clin Exp Med 2015;8:18945-53.
- <sup>68</sup> Hsu LH, Soong TC, Feng AC, et al. *Intrapleural urokinase for the treatment of loculated malignant pleural effusions and trapped lungs in medically inoperable cancer patients.* J Thorac Oncol 2006;1:460-7.
- <sup>69</sup> Davies CW, Traill ZC, Gleeson FV, et al. *Intrapleural streptokinase in the management of malignant multiloculated pleural effusions.* Chest 1999;115:729-33.
- <sup>70</sup> Okur E, Baysungur V, Tezel C, et al. *Streptokinase for malignant pleural effusions: a randomized controlled study.* Asian Cardiovasc Thorac Ann 2011;19:238-43.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

2° CORSO NAZIONALE



**A I P O**  
ASSOCIAZIONE  
ITALIANA  
PNEUMOLOGI  
OSPEDALIERI

# LO PNEUMOLOGO NELLA DIAGNOSTICA E TERAPIA dei **DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO**

**22-24 Settembre 2016**

**Arona (NO), Hotel Concorde**

*Responsabili Scientifici*  
**Alberto Braghiroli, Giuseppe Insalaco**

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

**A I P O**  
RICERCHE



Via Antonio da Recanate, 2 – 20124 MILANO  
Tel. +39 02 36590350 – Fax +39 02 67382337  
segreteria@aiporicerche.it – www.aiporicerche.it

 **aiponet**

Dal 2004 al servizio della Pneumologia Italiana  
aiposegreteria@aiporicerche.it  
www.aiponet.it

seguici su

