

# Il mesotelioma pleurico: semantica e semeiotica

## Pleural mesothelioma: semantics and semeiotics

### Riassunto

L'articolo riporta la nostra esperienza clinico-diagnostica sul mesotelioma pleurico maligno che nel territorio di nostra competenza raggiunge valori di elevata incidenza per la significativa esposizione professionale e ambientale della popolazione.

Scopo del lavoro è individuare e segnalare i quadri radiologici (RX e TC), anche inusuali, di presentazione della malattia nei casi conclamati e gli aspetti che ne pongono il sospetto negli stadi iniziali di malattia o nei casi dubbi.

### Summary

*The paper reports on our diagnostic experience about malignant pleural mesothelioma, a disease of high incidence in our territory for significant occupational and environmental exposure to asbestos.*

*Purpose of our article is to identify and describe the radiological findings, even unusual, at standard X-ray or CT scan, of disease presentation in overt disease or suggestive of mesothelioma in the early stages or in doubtful cases.*

## Premessa epidemiologica

Il mesotelioma maligno è una neoplasia caratterizzata da prognosi sfavorevole, che può esordire da qualsiasi superficie mesoteliale (pleura, peritoneo, pericardio, tonaca albuginea del testicolo), pur essendo più frequente a livello pleurico.

Nella popolazione generale è raro (intendendosi come rara una neoplasia la cui incidenza sia < 6/100.000 casi all'anno), ma la sua incidenza nei lavoratori esposti all'asbesto (per il quale esiste una chiara correlazione causa-effetto) raggiunge valori pari al 5-10%<sup>1-3</sup>.

**Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è strettamente correlato con l'esposizione all'asbesto. Solitamente si registra un periodo di latenza di 20-30 anni tra l'esposizione e lo sviluppo della neoplasia.**

I tassi di incidenza per questa patologia sono caratterizzati da ampie variazioni territoriali: la nostra realtà locale (Casale Mon-

ferrato, AL, Piemonte, Italia), è gravata dal fatto che qui nacque nel 1907 il più grande stabilimento di manufatti in cemento-amianto d'Europa, poi definitivamente chiuso nel Giugno del 1986.

La zona è stata pertanto caratterizzata da un'importante esposizione ambientale, oltre che professionale, all'amianto e di conseguenza l'incidenza di mesotelioma risulta essere di gran lunga superiore rispetto a quella della popolazione nazionale, con un numero di nuovi casi all'anno che si pone tra i 60 e i 90 nella provincia di Alessandria (230 sono i casi totali nella regione Piemonte), essendo il picco di incidenza atteso nel 2020<sup>4</sup>. In particolare, secondo i dati del Registro Nazionale dei Mesoteliomi INAIL (1993-2008) il tasso grezzo di incidenza x 100.000 abitanti del MPM risulta di 81,4 in Casale Monferrato, di 5,19 in Alessandria e di 82,02 a Broni (PV); la prevalenza nei maschi è di 3,6 vs quella di 1,6 per le femmine (Figura 1).

## Eziopatogenesi

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è strettamente correlato con l'esposizione all'asbesto. Solitamente si registra un pe-



Francesca Brucculeri (foto)  
Valentina Annibale  
Emanuele Oppezzo  
Gian Vittorio Salmaso  
Luigi Spagnolo  
Carlo Tappero  
Giacomo Giovanni Taverna  
Ezio Piccolini\*  
Stefano Barbero

S.O.C. Radiologia Diagnostica e  
Interventistica, Ospedale Santo  
Spirito, Casale Monferrato (AL)  
\* S.O.C. Pneumologia, Ospedale  
Santo Spirito, Casale Monferrato (AL)

### Parole chiave

Mesotelioma pleurico maligno • Asbesto • Esposizione professionale e ambientale • Diagnosi

### Key words

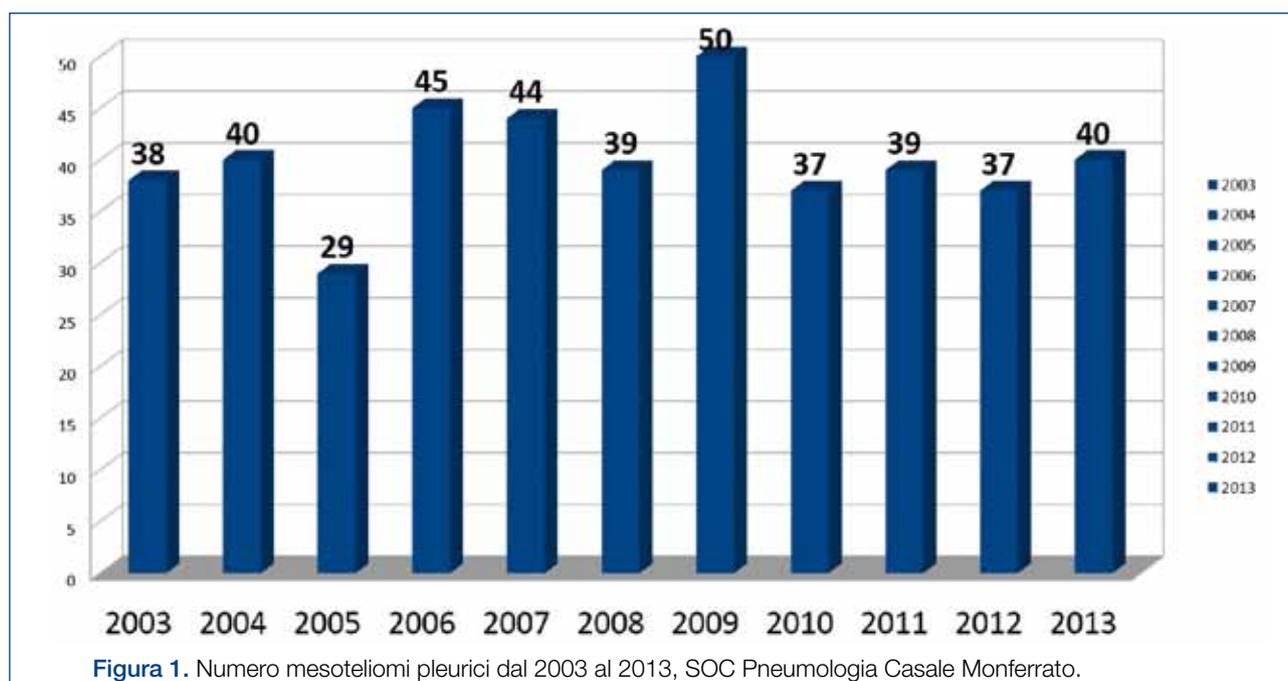
Malignant pleural mesothelioma • Asbestos • Occupational and environmental exposure • Diagnosis

Ricevuto il 22-1-2014.

Accettato il 28-4-2014.



Francesca Brucculeri  
S.O.C. Radiologia diagnostica e  
interventistica  
Ospedale Santo Spirito  
Viale Giolitti 2  
15033 Casale Monferrato (AL)  
fbrucculeri@aslal.it



riodo di latenza di 20-30 anni tra l'esposizione e lo sviluppo della neoplasia.

L'età media al momento della diagnosi è pari a 60 anni, sebbene nella nostra esperienza stiano emergendo casi con insorgenza di malattia in età sempre più precoce (35 anni l'età più bassa riscontrata ad oggi). Questo potrebbe essere correlato al fatto che soggetti esposti in età infantile negli anni '80, ossia quando la fabbrica era ancora funzionante, sono attualmente potenzialmente a rischio di sviluppare la malattia, nella fascia di età compresa tra i 30 e i 40 anni.

Per quanto riguarda i tipi di fibre di amianto esistenti, gli anfiboli, fibre lunghe che comprendono actinolite, amosite, anthrophyllite, crocidolite e tremolite, sono più strettamente correlate allo sviluppo del mesotelioma pleurico e della fibrosi pleurica<sup>5</sup>.

I meccanismi precisi di cancerogenesi sono ancora in parte sconosciuti e pertanto oggetto di dibattito. A seconda della loro forma e dimensioni, le fibre dell'amianto si depositano in diverse zone polmonari e pleuriche. In particolare, il persistere di fibre lunghe nel tessuto polmonare e pleurico e l'infiammazione che ne deriva, sembrano avviare il processo di cancerogenesi<sup>6,7</sup>.

## Clinica

Non esistono segni e/o sintomi patognomonici per il mesotelioma.

I primi sintomi dipendono dall'estensione della malattia, dagli organi interessati e dalla presenza o meno di liquido pleurico e dalla sua quantità.

I sintomi più comuni sono rappresentati da dispnea, dolore toracico e tosse persistente, spesso a carattere stizzoso.

Più raramente si presentano febbre e perdita di peso. Sono poi possibili casi di malattia che, pur presentando radiologicamente i segni del MPM, non manifestano alcun sintomo in fase iniziale<sup>8</sup>.

## Anatomia patologica

Il mesotelioma pleurico può svilupparsi sia dalla pleura viscerale che parietale, con una più frequente localizzazione a destra.

**Il mesotelioma diffonde più comunemente per infiltrazione locale e metastasi ematogene sono presenti nel 50% dei pazienti circa.**

Macroscopicamente è spesso caratterizzato da un ispessimento pleurico nodulare, che può interessare anche le scissure, di consistenza piuttosto molle e aspetto gelatinoso, di colore grigio-rossastro. Frequentemente si accompagna a versamento pleurico, spesso emorragico. Il mesotelioma diffonde più comunemente per infiltrazione locale e metastasi ematogene sono presenti nel 50% dei pazienti circa, nella nostra casistica, in taluni casi, sintomatologicamente rilevanti.

Microscopicamente, il MPM può essere classificato come epiteliale (50% dei casi), sarcomatoso (25%) o misto (25% dei casi).

La sola citologia risulta diagnostica solo per i citopatologi più esperti; l'istologia è indubbiamente più accurata dal punto di vista diagnostico. La caratterizzazione immunohistochimica è sempre raccomandabile e i principali markers impiegati sono la calretinina, il CEA, il WT-1 e il D2-40<sup>9-11</sup>.

La mesotelina e altri biomarkers sierici (fibulina-3, osteopontina) sono attualmente oggetto di valutazione per quanto riguarda il loro ruolo nella diagnosi, prognosi e monitoraggio del MPM<sup>12</sup>.

## Imaging

### Reperti radiografici

Le procedure diagnostiche devono cominciare con un'anamnesi accurata, con particolare attenzione non solo alla vita professionale del paziente, ma anche alla sua residenza attuale e passata<sup>13 14</sup>.

**Le procedure diagnostiche devono cominciare con un'anamnesi accurata, con particolare attenzione non solo alla vita professionale del paziente, ma anche alla sua residenza attuale e passata.**

Nell'iter diagnostico l'indagine di primo livello è tuttora rappresentata dalla radiografia standard del torace in due proiezioni. La radiografia può evidenziare, come manifestazione iniziale, un versamento pleurico talvolta modesto, ma più spesso abbondante. Consente poi di evidenziare ispessimento pleurico concentrico o lobulato, che può interessare anche le scissure.

A causa dell'ispessimento pleurico e dell'eventuale infiltrazione mediastinica, l'emitorace interessato può apparire di volume ridotto e retratto, soprattutto nelle fasi più avanzate di malattia.

Raramente l'emitorace mantiene un volume normale, pur in presenza di abbondante versamento (segno del "mediastino congelato"). Si possono più raramente visualizzare placche o ispessimenti pleurici calcifici, correlati ad un quadro di asbestosi associata (Figura 2 a-c).

Il sospetto diagnostico è rafforzato quando un ispessimento pleurico viene riscontrato sul versante mediastinico (la pleura mediastinica è infatti raramente interessata nei versamenti su base flogistica) o ancor più quando si rileva un ispessimento pleurico diffuso con evidenza di ispessimenti pleurici a superficie liscia ma non uniforme, con irregolarità mammeloniformi (Tabella I).

All'interno della nostra casistica molto spesso i pazienti presentano al radiogramma standard un modesto versamento pleurico con associata lieve retrazione dell'emitorace interessato.

### Reperti TC

Alla Tomografia Computerizzata (TC), eseguita con le apparecchiature multidetettore (TCMD) di nuova generazione, dopo infusione di mezzo di contrasto e.v., nelle fasi precoci di malattia si può osservare frequentemente versamento pleurico senza evidenti ispessimenti pleurici associati, con concomitante lieve retrazione dell'emitorace interessato ed evidenza di pleura



**Figura 2.** RX torace: a) asbestosi polmonare con placche pleuriche calcifiche bilaterali; b) abbondante versamento pleurico destro; c) retrazione dell'emitorace sinistro associata a versamento pleurico e ispessimenti parietali.

Tabella I. Semeiotica Rx e TC della patologia pleurica.

Semeiotica Rx della patologia pleurica
• Ispezzimento pleurico concentrico o lobulato anche scissurale
• Emitorace interessato retratto per riduzione di volume
• Ispezzimenti pleurici calcifici
• Versamento pleurico modesto o abbondante
Semeiotica TC della patologia pleurica
• Emitorace affetto retratto, di volume ridotto rispetto al controlaterale
• Pleura sottile, di aspetto lineare, iperdensa per impregnazione di mdc
• Versamento pleurico minimo o abbondante
• Ispezzimenti pleurici mammelloniformi
• Ispezzimenti pleurici calcifici
• Ispezzimenti pleurici infiltranti il mediastino, le strutture della parete toracica, il diaframma

sottile, lineare, lievemente iperdensa per modesta impregnazione di mdc.

In presenza di ispessimenti pleurici mammelloniformi o nodulari, caratterizzati da *enhancement* contrastografico, il sospetto diagnostico di mesotelioma aumenta fortemente.

**In presenza di ispessimenti pleurici mammelloniformi o nodulari, caratterizzati da *enhancement* contrastografico, il sospetto diagnostico di mesotelioma aumenta fortemente.**

Tuttavia, l'ispessimento pleurico può anche essere sottile e lineare o avere un contorno irregolare, mentre sono rare le masse pleuriche localizzate.

Con il progredire della malattia gli ispessimenti diventano continui, aumentano di spessore ed acquistano un aspetto più nodulare; la quantità di liquido può diminuire e gli strati della pleura fondersi tra loro.

Le apparecchiature di nuova generazione permettono di produrre immagini di alta qualità e, grazie anche all'introduzione delle ricostruzioni multiplanari, è da considerarsi desueta l'esecuzione di scansioni a paziente in decubito laterale o prono, che in passato venivano invece effettuate per migliorare la distinzione tra versamento libero e sottostante tumore.

Anche l'*enhancement* della pleura dopo infusione di mezzo di contrasto può aiutare a differenziare il tumore dalle raccolte liquide adiacenti. Le calcificazioni riflettono di solito la sola esposizione all'asbesto, mentre difficilmente si riscontrano in condizione di malattia e questo viene confermato anche nella nostra casistica, ove raramente i pazienti con asbestosi sviluppano poi un mesotelioma<sup>15 16</sup>.

Il mesotelioma è visibile più frequentemente lungo la parete toracica laterale, ma in caso di malattia estesa si osserva ispessimento della pleura mediastinica o ispessimento pleurico concentrico e scissurale (Figura 3 a-c).

L'emitorace interessato appare spesso fisso e retratto, con scarse modificazioni dell'escursione durante l'inspirazione.

L'ispessimento delle scissure, ben evidenziabile all'esame TC, in particolare quello della parte inferiore delle grandi scissure, può riflettere l'infiltrazione o un concomitante versamento pleurico saccato.

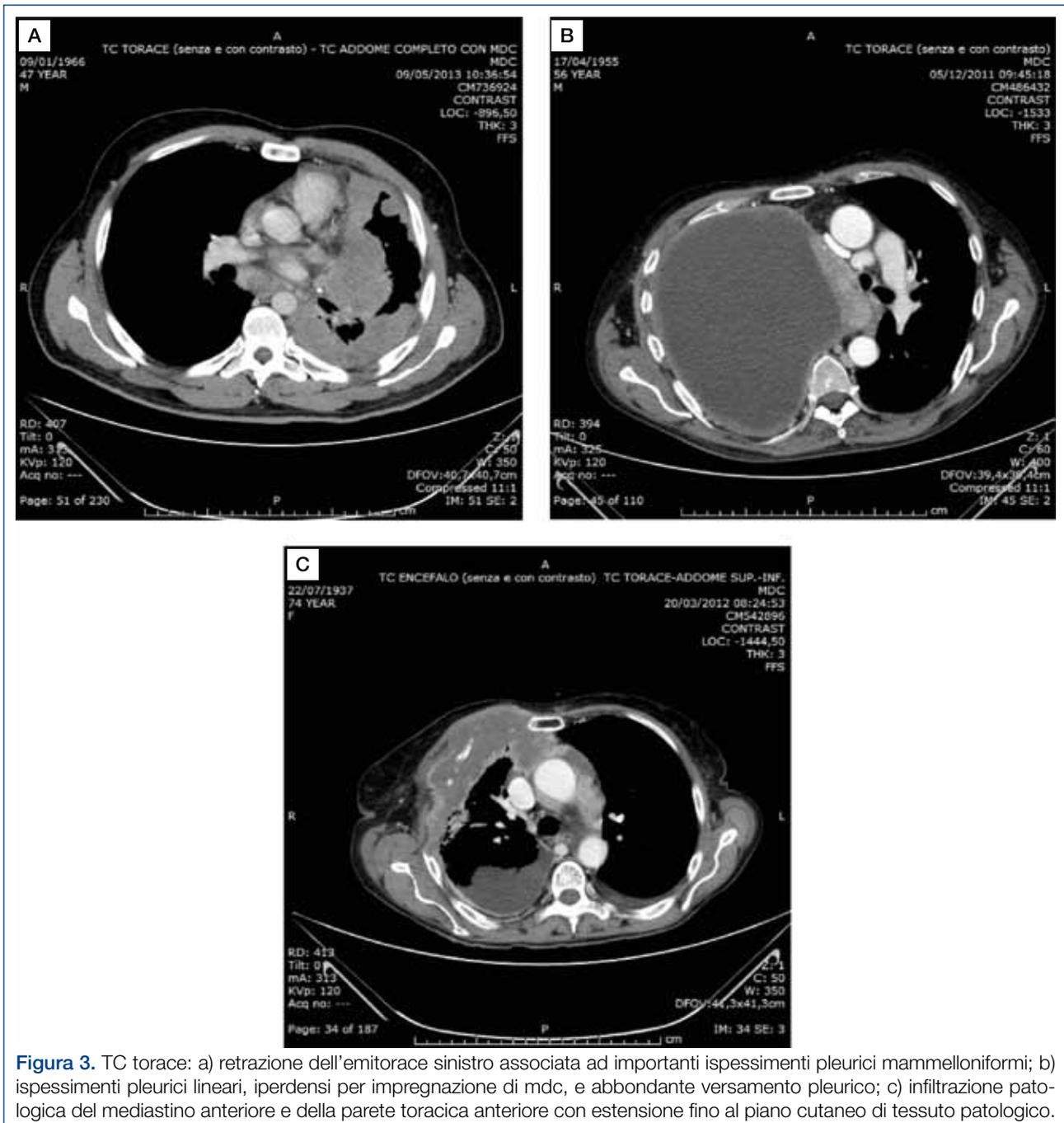
Nelle fasi più avanzate la malattia si estende loco-regionalmente, con invasione delle strutture limitrofe: mediastino (con effetto compressivo o infiltrante sulle strutture vascolari o con infiltrazione del pericardio), parete toracica (con infiltrazione dello scheletro costale e dei tessuti molli intercostali e sottocutanei), diaframma (con infiltrazione dello stesso e formazione di una cotenna patologica estesa tipicamente lungo la parete addominale laterale). Raramente vengono invece infiltrati organi parenchimatosi quali fegato, milza o reni (Tabella I).

Alcuni pazienti giungono alla diagnosi in fase già avanzata di malattia, con evidente dispnea, quasi al limite dell'insufficienza respiratoria, che rappresenta spesso la causa di morte.

In alcuni casi si possono riscontrare metastasi a livello del parenchima polmonare, con l'aspetto tipico dei noduli solidi rotondeggianti a contorni netti e regolari, tumefazioni linfonodali ilo-mediastiniche metastatiche, mentre sono di riscontro più raro le metastasi a distanza (nella nostra casistica vengono annoverati casi di metastasi ossee, linfonodali e del tessuto sottocutaneo anche non a livello del torace)<sup>17-20</sup>.

## Ruolo della RM

La RM (Risonanza Magnetica) mantiene un ruolo alternativo alla TCMD qualora il paziente abbia controindicazioni alla somministrazione di mdc (allergie, ecc.) anche se l'evoluzione tecnologica delle apparecchiature TC, in particolare le possibili ricostruzioni multiplanari di alta qualità, fanno sì che questo esame non sia da considerarsi inferiore rispetto alla RM nello studio del diaframma e della parete toracica.



**Figura 3.** TC torace: a) retrazione dell'emitorace sinistro associata ad importanti ispessimenti pleurici mammelloniformi; b) ispessimenti pleurici lineari, iperdensi per impregnazione di mdc, e abbondante versamento pleurico; c) infiltrazione patologica del mediastino anteriore e della parete toracica anteriore con estensione fino al piano cutaneo di tessuto patologico.

L'approfondimento mediante RM è pertanto da considerarsi solo in casi controversi, in virtù della sua maggiore risoluzione di contrasto<sup>21,22</sup>.

## Diagnosi differenziale

La Diagnosi Differenziale (DD) della patologia pleurica va eseguita in primis tra patologia benigna e maligna, primitiva o secondaria.

Tra le patologie pleuriche benigne che entrano in DD va considerata la pleurite asbestosica benigna, che si presenta con ispessimenti pleurici diffusi, spesso calcifici, con possibile evoluzione in fibrosi polmonare; come già sottolineato, le calcificazioni

sono suggestive per la natura benigna della lesione. L'ispessimento fibrotico (fibrotorace) ha di solito uno spessore uniforme, minore di 1 cm e risparmia la pleura mediastinica.

**Dati della letteratura riportano che nei lavoratori esposti all'asbesto non è presente un aumento di incidenza di neoplasia pleurica maligna qualora siano dimostrate placche pleuriche.**

Dati della letteratura riportano che nei lavoratori esposti all'asbesto non è presente un aumento di in-

cidenza di neoplasia pleurica maligna qualora siano dimostrate placche pleuriche. Tuttavia, rappresentando queste ultime un indicatore certo di esposizione a sostanze cancerogene, i soggetti portatori o con anamnesi lavorativa/ambientale positiva devono sottostare a controlli clinico-radiologici annuali.

Numerose sono inoltre le patologie del connettivo che si associano a versamento pleurico: nella maggior parte delle patologie connettivali la compromissione pleurica è modesta e il decorso è il più delle volte asintomatico, con eccezione per l'artrite reumatoide e il lupus.

Il versamento pleurico può avere origine flogistica e pertanto tubercolare o di altra eziopatogenesi ed essere limpido o emorragico.

Il versamento pleurico di tipo trasudatizio conseguente a scompenso cardiaco (insufficienza ventricolare sinistra), cirrosi epatica, ipoalbuminemia o dialisi peritoneale, è solitamente bilaterale.

Per quanto riguarda la DD nell'ambito della patologia pleurica maligna, essa va eseguita tra MPM e localizzazioni pleuriche secondarie da altri tumori, in particolare da adenocarcinomi polmonari e, più raramente, da linfomi o timomi, che possono determinare la formazione sia di nodulazioni pleuriche patologiche che di versamento.

La DD tra mesotelioma e metastasi può essere difficoltosa: ispessimento circonferenziale, nodulazioni e versamento pleurico sono segni certi, ma aspecifici di coinvolgimento pleurico maligno, così come l'infiltrazione delle strutture toraciche.

Segni suggestivi per il MPM sono la presenza di versamento pleurico recidivante non trasudatizio, la monolateralità, il coinvolgimento del versante pleurico mediastinico e la concomitanza di tumefazioni linfonodali mediastiniche<sup>23</sup>.

## Diagnosi definitiva: esame citologico, toracosopia e biopsie percutanee TC-guidate

Nel momento in cui l'anamnesi, la valutazione clinica dello pneumologo e le indagini radiologiche pongono il sospetto diagnostico di mesotelioma e venga quindi scartata l'ipotesi di un versamento di altra natura, il passo diagnostico successivo è rappresentato dall'esame chimico-fisico e citologico del liquido da toracentesi.

**Spesso l'esame del liquido prelevato non permette di fare diagnosi di mesotelioma perché non contiene mesoteli neoplastici.**

Spesso l'esame del liquido prelevato non permette di fare diagnosi di mesotelioma perché non contiene mesoteli neoplastici.

Il passo successivo è rappresentato dalla toracosopia, che è considerata il gold-standard, eseguibile quando sia presente una discreta quantità di versamento pleurico, perché qualora il cavo pleurico risulti oblitterato da tessuto neoplastico la manovra non è eseguibile.

La toracosopia rappresenta un procedimento mini-invasivo, che consente di esplorare l'intera superficie pleurica e di eseguire biopsie mirate fornendo pressoché sempre materiale adeguato per l'esame istologico e per eventuali indagini immunoistochimiche, con la raccomandazione ad eseguire almeno 5-10 prelievi. La nostra casistica comprende moltissimi casi che nel periodo tra il 1990 e il 2012 sono stati sottoposti a pleuroscopia, risultata diagnostica nella maggior parte dei casi (Tabella II). La toracosopia consente l'esecuzione di pleurodesi con talco, finalizzata alla prevenzione di nuova formazione di versamento<sup>24-25</sup>.

Nei pazienti che non possano essere sottoposti a pleuroscopia (assenza di versamento) è indicata la biopsia TC-guidata degli ispessimenti pleurici di maggiori dimensioni per giungere ad una diagnosi definitiva. Nel nostro centro la sede più idonea alla biopsia viene identificata grazie alla centratura TC: dopo aver allestito un campo sterile si provvede all'anestesia locale cutanea e sottocutanea fino al foglietto pleurico parietale. Viene confezionato un accesso cutaneo di circa 0,5 cm di diametro e si posiziona l'ago tranciante per la biopsia (generalmente di 18 G o 20 G di calibro), monitorando sotto guida TC la progressione intraparietale e intralesionale dell'ago stesso. Una volta raggiunta la sede corretta per il prelievo vengono eseguite almeno 2-3 prese biottiche. Il materiale prelevato viene posto in formalina e quindi inviato presso il Servizio di Anatomia Patologica. Al termine della manovra viene eseguito un controllo con scansioni TC per evidenziare le eventuali complicanze (sanguinamenti e, più raramente, pneumotorace) e, qualora queste non si verificano, il paziente viene dimesso dopo un breve periodo di osservazione (30 minuti circa)<sup>26-28</sup>.

### PLEUROSCOPIE 1990-2012

#### SOC PNEUMOLOGIA CASALE MONFERRATO

Tabella II. Diagnosi definitiva: pleuroscopie.

• MESOTELIOMI	747 (72%)
• PLEURITI ASPECIFICHE	112 (12%)
• PLACCHE PLEURICHE	79 (7%)
• METASTASI	59 (6%)
• TBC	31 (3%)

**TOTALE 1028**

## Stadiazione

Qualsiasi indicazione terapeutica non può prescindere da una corretta stadiazione della malattia, mediante diagnostica non invasiva (prevalentemente TC, molto meno con RM e PET) e invasiva (toracosopia e mediastinoscopia). Una volta individuato lo stadio possono essere valutate le opzioni terapeutiche più opportune.

**Qualsiasi indicazione terapeutica non può prescindere da una corretta stadiazione della malattia, mediante diagnostica non invasiva e invasiva.**

Per il mesotelioma sono stati proposti ed utilizzati sistemi di stadiazione simili a quello impiegato per il carcinoma polmonare, che sono però gravati da forti limitazioni per questa patologia. Il sistema stadiativo oggi di impiego routinario è quello proposto nel 1994 dall'International Mesothelioma Interest Group, che identifica quattro stadi di malattia.

## Cenni di trattamento

Gli approcci terapeutici al MPM comprendono la chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia, eventualmente in combinazione tra di loro.

**Ruolo della chirurgia:** in presenza di malattia resecabile le tecniche chirurgiche utilizzabili sono la pleurectomia/decorticazione (che prevede la rimozione della massa tumorale e della pleura interessata da malattia) e la pneumonectomia extrapleurica (intervento più esteso, che comporta anche l'asportazione del polmone, oltre che di altre strutture toraciche). Quest'ultimo intervento, pur essendo ad oggi ancora il più praticato, è gravato da alti tassi di mortalità e di complicanze post-operatorie. Le tecniche chirurgiche indicate non garantiscono peraltro la radicalità e sono gravate da frequenti recidive locali di malattia<sup>29-30</sup>.

**Ruolo della radioterapia:** di per sé la radioterapia non trova importanti e solide indicazioni nel trattamento del MPM. Nel caso di metastasi ossee o cerebrali la radioterapia può essere impiegata con intento palliativo. Vi sono pubblicazioni che descrivono un ruolo della Tomoterapia nel trattamento degli ispessimenti pleurici avendo peraltro la grande limitazione di provocare fibrosi del parenchima polmonare limitrofo ancora sano e quindi di peggiorare l'insufficienza respiratoria<sup>31-33</sup>.

**Ruolo della chemioterapia:** di solito rappresenta il trattamento d'elezione per il paziente non operabile o con malattia estesa. Il trattamento di prima linea prevede l'associazione di un derivato del platino (cisplatino o carboplatino) con pemetrexed o raltitrexed. Nei pazienti trattati con polichemioterapia di prima linea si ottiene infatti una sopravvivenza media maggiore (12,1 mesi), rispetto ai casi trattati unicamente con un derivato del platino in monochemioterapia.

L'impiego dei farmaci di seconda linea è indicato nei casi di progressione radiologica di malattia, in presenza di un buon performance status in quei pazienti che abbiano risposto alla prima linea di chemioterapia.

**La chemioterapia di solito rappresenta il trattamento d'elezione per il paziente non operabile o con una malattia estesa. Nei pazienti trattati con polichemioterapia di prima linea si ottiene infatti una sopravvivenza media maggiore.**

Nei pazienti non responsivi alla prima linea di trattamento non esistono al momento farmaci che abbiano dimostrato dati di efficacia<sup>34-36</sup> così come non sono state identificate terapie biologiche che abbiano dimostrato efficacia nel trattamento sistemico del MPM.

## Criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Tale acronimo si riferisce a un gruppo di regole che identificano la risposta tumorale ad un trattamento; in base quindi alle modifiche dimensionali della malattia, espressione globale dell'andamento degli ispessimenti pleurici patologici, è possibile definire il prosieguo terapeutico.

In base alle misurazioni delle dimensioni delle lesioni, si identificano quattro criteri di risposta: Risposta Completa (CR), quando si osserva la scomparsa completa della lesione target; Risposta Parziale (PR), quando si osserva una riduzione maggiore del 30% nella stima dei diametri della lesione; Progressione di malattia (PD), aumento maggiore del 20% dei diametri delle lesioni; Malattia Stabile (SD) o Non Valutabile quando mancano i dati.

L'ultima versione di questi criteri, definita come RECIST Modificato, prevede misurazioni unidimensionali dello spessore del tumore, prese perpendicolarmente alla parete toracica o al mediastino, eseguite in due siti di malattia, su tre differenti livelli delle scansioni TC. I piani trasversali usati per le misurazioni dovrebbero avere spessore di almeno 1 cm e correlati a reperi anatomici del torace, ad esempio uno strato sopra la biforcazione dei bronchi principali.

Al controllo successivo lo spessore pleurico dovrebbe essere misurato nuovamente nella stessa posizione e livello.

Noduli, lesioni sottocutanee e altre lesioni bidimensionali misurabili sono valutate unidimensionalmente come per il RECIST modificato. Le misurazioni unidimensionali vengono poi sommate per ottenere un valore totale di riferimento (espresso in millimetri)<sup>37-38</sup>.

## Conclusioni

L'esposizione all'asbesto resta sicuramente la causa principale di mesotelioma maligno nella maggior parte dei pazienti. Non esiste un livello minimo riconosciuto di esposizione, sicuramente correlabile con l'insorgenza della malattia. In una persona con nota esposizione professionale all'amianto, o che abbia vissuto in ambiente contaminato, qualora si manifestino sintomi quali senso di oppressione toracica, dispnea, tosse o dolore toracico, è indicata l'esecuzione di accertamenti pneumologici pur sapendo che, come sopra descritto, questi sintomi non sono indicativi unicamente di MPM.

Dal punto di vista dell'imaging l'esame TC rappresenta l'esame sempre utilizzato per porre il sospetto diagnostico di mesotelioma pleurico maligno, che poi va comunque sempre confermato istologicamente.

Segni TC precoci sono rappresentati dal versamento pleurico e da ispessimenti pleurici sottili, di aspetto lineare, talvolta anche solo focali; in fase avanzata di malattia si osservano masse patologiche voluminose o tumori circonfenziali interessanti tutta la pleura, che si trasforma in una cotenna patologica dura.

Nei casi di pazienti che giungano all'attenzione del medico in fase precoce di malattia si pone il problema della Diagnosi Differenziale ed alcuni dei criteri sopra esposti possono far sospettare la presenza di MPM (quali ad esempio la monolateralità del versamento pleurico, l'assenza di febbre, la mancata risposta a terapia antibiotica).

Le metastasi sono spesso riscontrate post-mortem, mentre più comune è il riscontro, anche nel vivente, alla TC, di linfadenopatie ilari, mediastiniche, interessanti la catena mammaria interna e i linfonodi sopraclaveari.

Successivamente, nella progressione della malattia, il tessuto patologico si sviluppa localmente, infiltrando il mediastino e le sue strutture, la parete toracica fino al tessuto sottocutaneo, il diaframma e lungo la parete addominale.

Nella nostra casistica sono presenti casi con esordio doloroso in presenza di metastasi ossee o addirittura, presentazione ancor più rara, con nodulazioni metastatiche sottocutanee.

L'indagine TC, grazie anche alla notevole diffusione di apparecchiature con multidetettore sul territorio, alla rapidità di esecuzione dell'esame e alla possibilità di riprodurre oggettivamente le misurazioni secondo i criteri RECIST, rappresenta pertanto attualmente la metodica di elezione per porre il sospetto diagnostico e nel follow-up dei pazienti.

L'auspicio è che la comunità scientifica sia in grado di apportare al più presto nuove modalità terapeutiche più efficaci dei chemioterapici attualmente in uso sia di prima che di seconda linea.

La ricerca è inoltre focalizzata su alcune alterazioni che potrebbero rappresentare un marcatore utile nella diagnosi precoce o addirittura nell'identificazione di soggetti esposti e a rischio di sviluppare il mesotelioma pleurico maligno<sup>39</sup>.

## Bibliografia

- Pinto C, Novello S, Torri V, et al. *Second Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations*. Cancer Treat Rev 2013;39:328-39.
- Park EK, Takahashi K, Houshuyama T, et al. *Global magnitude of reported and unreported mesothelioma*. Environ Health Perspect 2011;119:514-8.
- Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C, et al. *The mesothelioma epidemic in Western Europe: an update*. Br J Cancer 2004;90:1022-4.
- Marinaccio A, Binazzi A, Branchi C, et al. *Quarto rapporto: Il registro nazionale mesotelioma*. INAIL, Settore Ricerca Dipartimento Medicina del Lavoro Laboratorio di Epidemiologia e Statistica Sanitaria Occupazionale. Edizione, 2012.
- Chrysotile Asbestos Expert Panel. *Chrysotile Asbestos Consensus Statement and Summary*. Montreal, Quebec, November 13-14, 2007.
- Carbone M, Ly MH, Dodson RF, et al. *Malignant mesothelioma: facts myths and hypotheses*. J Cell Physiol 2012;227:44-58.
- Barone Adesi F, Ferrante D, Bertolotti M, et al. *Long term mortality from pleural and peritoneal cancer after exposure to asbestos. Possible role of asbestos clearance*. Int J Cancer 2008;123:912-6.
- Berk S, Dogan OT, Kilickap S, et al. *Clinical characteristics, treatment and survival outcomes in malignant mesothelioma: eighteen years' experience in Turkey*. Asian Pac J Cancer Prev 2012;13:5735-9.
- Betta PG, Magnani C, Bensi T, et al. *Immunohistochemistry and molecular diagnostic of pleural malignant mesothelioma*. Arch Pathol Lab Med 2012;136:253-61.
- Creaney J, Francis RJ, Dick IM, et al. *Serum soluble mesothelin concentrations in malignant pleural mesothelioma: relationship to tumor volume, clinical stage and changes in tumor burden*. Clin Cancer Res 2011;17:1181-9.
- Luo L, Shi HZ, Liang QL, et al. *Diagnostic value of soluble mesothelin-related peptides for malignant mesothelioma: a meta-analysis*. Respir Med 2010;104:149-56.
- Pass HI, Levin SM, Harbut MR, et al. *Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma*. N Engl J Med 2012;367:1417-27.
- Bertolani M, Romagnoli R, Zompatori M, et al. *Tecniche radiologiche per lo studio della pleura e della parete toracica*. Radiol Med 1984;70:817-24.
- Rabinowitz JG, Efreidis SC, Cohen B. *A comparative study of mesothelioma and asbestosis using computed tomography and conventional chest radiography*. Radiology 1982;144:453-60.
- Darnton A, Hodgson J, Benson P, et al. *Mortality from asbestosis and mesothelioma in Britain by birth cohort*. Occup Med 2012;62:549-52.
- Zurbriggen R, Capone L. *Pulmonary disease due to asbestos in steel industry workers*. Medicina (B. Aires) 2013;73:224-30.
- Raj V, Kirke R, Bankart MJ, et al. *Multidetector CT imaging of pleura: comparison of two contrast infusion protocols*. Br J Radiol 2011;84:796-9.
- Corson N, Sensankovic WF, Strauss C, et al. *Characterization of mesothelioma and tissues present in contrast-enhanced thoracic CT scans*. Medical Physics 2011;38:942-7.
- Salahudeen HM, Hoey ET, Robertson RJ, et al. *CT appearances of pleural tumours*. Clin Radiol 2009;69:918-30.
- Seely JM, Nguyen ET, Churg AM, et al. *Malignant pleural mesothelioma: computed tomography and correlation with histology*. Eur J Radiol 2009;70:485-91.
- Knuuttilla A, Kivisaari L, Kivisaari A, et al. *Evaluation of pleural disease using MR and CT with special reference to malignant pleural mesothelioma*. Acta Radiol 2001;42:502-7.

- <sup>22</sup> Hierholzer J, Luo L, Bittner RC, et al. *MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease*. Chest 2000;118:604-9.
- <sup>23</sup> Leung AN, Müller NL, Miller RR. *CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease*. Am J Rad 1990;154:487-92.
- <sup>24</sup> Galbis JM, Mata M, Guijarro R, et al. *Clinical-therapeutic management of thoracoscopy in pleural effusion: a ground-breaking technique in the twenty-first century*. Clin Transl Oncol 2011;13:57-60.
- <sup>25</sup> Brims FJH, Arif M, Chauhan AJ, et al. *Outcomes and complications following medical thoracoscopy*. Clin Respir J 2012;6:144-9.
- <sup>26</sup> Rahman NM, Gleeson FV. *Image-guided pleural biopsy*. Curr Opin Pulm Med 2008;14:331-6.
- <sup>27</sup> Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. *Standard pleural biopsy versus CT guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomized controlled trial*. Lancet 2003;361:1326-30.
- <sup>28</sup> 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.
- <sup>29</sup> Kaufman AJ, Flores RM. *Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma*. Curr Treat Options Oncol 2011;12:201-16.
- <sup>30</sup> Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. *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;12:763-72.
- <sup>31</sup> Price A. *What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma?* Oncologist 2011;16:359-65.
- <sup>32</sup> Hill-Kayser CE, Avery S, Mesina CF, et al. *Hemithoracic radiotherapy after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: a dosimetric comparison of two well-described techniques*. J Thorac Oncol 2009;4:1431-7.
- <sup>33</sup> Tonoli S, Vitali P, Scotti V, et al. *Adjuvant radiotherapy after extrapleural pneumonectomy for mesothelioma. Prospective analysis of a multi-institutional series*. Radiother Oncol 2011;101:311-5.
- <sup>34</sup> 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.
- <sup>35</sup> Zalcman G, Margery J, Scherpereel A, et al. *IFCT-GF-PC-0701 MAPS trial, a multicenter randomized phase II/III trial of pemetrexed-cisplatin with or without bevacizumab in patients with malignant pleural mesothelioma*. J Clin Oncol 2010;28 (Suppl 15), Abstract 7020.
- <sup>36</sup> 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.
- <sup>37</sup> Tsao AS, Garland L, Redman M, et al. *A practical guide of the Southwest Oncology Group to measure malignant pleural mesothelioma tumors by RECIST and modified RECIST criteria*. J Thorac Oncol 2011;6:598-601.
- <sup>38</sup> Plathow C, Klopp M, Thieke C, et al. *Therapy response in malignant pleural mesothelioma-role of MRI using RECIST, modified RECIST and volumetric approaches in comparison with CT*. Eur Radiol 2008;18:1635-43.
- <sup>39</sup> Matullo G, Guarrera S, Betti M, et al. *Genetic variants associated with increased risk of malignant pleural mesothelioma: a genome-wide association study*. PLoS One 2013;8:e61253.

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

**CORSO** di  
**FORMAZIONE**  
**TEORICO-PRATICO**



# TUBERCOLOSI: EMERGENZA SANITARIA GLOBALE

**Parma**  
**8-9 Ottobre 2015**

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

**Responsabili Scientifici:**  
**Pier Anselmo Mori, Bruno del Prato**

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



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



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