

Proposta di terapia integrata nel trattamento del mesotelioma pleurico

MARIO SANTINI, VINCENZO GIUSEPPE DI CRESCENZO, GIOVANNI VICIDOMINI, MICHELE DELLA VITTORIA SCARPATI, TERESA CESARANO, VINCENZO PARASCANDALO

Istituto di Chirurgia Toracica e Metodologia Clinica, II Università di Napoli

Multimodality therapy for malignant mesothelioma - *Pleural mesothelioma is an uncommon malignant neoplasm, although its incidence is increasing continuously. Its biological behaviour is characterised by an aggressive and infiltrating growth, and the median survival ranges between 6 and 12 months. Several therapeutic modalities have been used (surgery, radiotherapy, chemotherapy), either alone or in combination; however, no standardised strategies are available. Our strategy is based on a trimodality therapy including surgery, intrapleural, and systemic chemotherapy. In the patients with stage I disease we perform pleurectomy/decortication followed by intrapleural chemotherapy (day 1: mitomicin C, 8 mg/m²; day 2: cisplatin, 100 mg/m²). Then, a 9-week systemic chemotherapy is administered (week 1 and 6: mitomicin C, 8 mg/m², associated with cisplatin, 50 mg/m²; other weeks: cisplatin, 50 mg/m²). During the last 3 years, we observed 22 patients with pleural mesothelioma. Seven patients with stage I disease underwent pleurectomy/decortication: one was excluded from systemic chemotherapy due to renal failure occurring in the postoperative period; the other 6 completed the planned protocol. Four patients are still alive at 44, 25, 24 and 10 months; the other 3 died at 3, 18 and 20 months. Although our protocol includes a small number of patients, we believe that it may be effective as a palliative therapy and allows patients affected by this lethal malignancy to have a longer survival.*

KEY WORDS: Multimodality therapy, Pleural mesothelioma, Prognosis, Surgical treatment

Introduzione

Il mesotelioma pleurico maligno è un tumore di non comune riscontro, anche se la sua frequenza è in significativo aumento; ciò è probabilmente dovuto al lungo periodo di latenza (20-40 anni) tra esposizione all'asbesto e comparsa clinica della malattia. Il suo comportamento biologico è caratterizzato da una crescita aggressiva ed infiltrante, con invasione dello spazio pleurico e degli organi circostanti. La modesta sopravvivenza mediana, che varia da 6 a 12 mesi

^{1,2}, riflette tale aggressività. Dei tre tipi istologici principali di mesotelioma pleurico (epiteliale, sarcomatoso e misto), quello epiteliale si associa ad una prognosi migliore ³.

Esistono differenti modalità terapeutiche (chirurgia, radioterapia, chemioterapia), utilizzate da sole o in combinazione ^{2,4-8}, ma non vi è alcun protocollo terapeutico standardizzato. Nessuno degli approcci terapeutici utilizzati singolarmente è in grado di ottenere risultati soddisfacenti. Noi presentiamo una proposta di terapia integrata basata su pleurectomia/decorticazione, chemioterapia endocavitaria e sistemica.

Per la corrispondenza: Dr. Mario Santini, Istituto di Chirurgia Toracica e Metodologia Clinica, II Università di Napoli, Piazza Miraglia 2, 80138 Napoli.

Lavoro pervenuto in Redazione il 20 Febbraio 1999. Accettato per la pubblicazione il 10 Maggio 1999.

Materiali e metodi

Il nostro approccio attuale si basa su una terapia trimodale, che prevede l'impiego della chirurgia e della chemiote-

rapia, sia endocavitaria che sistemica: nei pazienti in stadio I con mesotelioma di tipo epiteliale o misto viene eseguita la pleurectomia, seguita da una chemioterapia endocavitaria [in I giornata postoperatoria: mitomicina C (8 mg/m²); in II giornata: cisplatino (100 mg/m²)]. Viene poi impiegata una chemioterapia sistemica per 9 settimane [I e VI: mitomicina C (8 mg/m²) + cisplatino (50 mg/m²); le restanti settimane: cisplatino (50 mg/m²)].

Negli ultimi 3 anni abbiamo osservato 22 pazienti con mesotelioma. Per la stadiazione della malattia è stato utilizzato il Brigham Staging System¹⁰. In 15 pazienti è stata diagnosticata una malattia in fase avanzata: 10 sono stati sottoposti a chemioterapia endocavitaria e sistemica; negli altri 5 casi, a causa delle condizioni generali scadute, è stata eseguita la pleurodesi con talco in corso di toracosopia.

Sette pazienti (3 femmine e 4 maschi; età compresa tra 49 e 66 anni), in stadio I e con diagnosi biptica di mesotelioma epiteliale, sono stati sottoposti inizialmente a pleurectomia e decorticazione; tale intervento prevede l'asportazione dell'intera pleura parietale e di quella mediastinica, il peeling della pleura viscerale, compresa quella interscissurale e, se necessario, la resezione del pericardio. Un paziente è stato escluso dalla chemioterapia sistemica per insufficienza renale insorta dopo la terapia endocavitaria, gli altri 6 hanno completato il protocollo sopra menzionato. Prima di iniziare la terapia endocavitaria, i pazienti sono stati sottoposti ad un'adeguata idratazione; i farmaci sono stati iniettati attraverso i tubi di drenaggio endopleurico, subito clampati per 3 ore. Durante questo periodo, la posizione del paziente è stata cambiata ogni 20 minuti, per favorire una migliore distribuzione degli agenti chemioterapici sulla superficie pleurica; alla fine, i tubi di drenaggio sono stati riaperti, ed è stata eseguita una vigorosa idratazione, seguita da terapia diuretica con furosemide. Inoltre, è stata impiegata una terapia antiemetica utilizzando il granisetron. Anche per la terapia sistemica è stata utilizzata un'intensa idratazione ed un'appropriata

terapia antiemetica. Dopo il completamento del protocollo, i pazienti sono stati sottoposti a controllo ogni 2 mesi.

Risultati

Nei 7 pazienti in stadio I sottoposti a pleurectomia, l'esame istologico post-operatorio ha confermato il mesotelioma epiteliale in 4 casi, ed evidenziato un mesotelioma di tipo misto negli altri 3 casi; inoltre, sono state rilevate metastasi linfonodali mediastiniche in 1 caso. In 3 pazienti sono state riscontrate complicanze nell'immediato periodo post-operatorio: uno ha presentato insufficienza renale (e per tale motivo è stato escluso dalla chemioterapia sistemica) e aritmia atriale (fibrillo-flutter in VII giornata); un secondo paziente ha sviluppato una suppurazione della ferita; nell'altro caso si è avuta una perdita aerea prolungata (10 giorni). Non si è verificato alcun decesso ospedaliero. La degenza media dei 6 pazienti sottoposti a protocollo completo è stata di 22.7 giorni; il paziente escluso dalla chemioterapia sistemica per insufficienza renale è stato dimesso dopo 33 giorni. I 6 pazienti sottoposti a chemioterapia sistemica hanno ricevuto, in media, il 73% delle dosi programmate di cisplatino e l'86% delle dosi di mitomicina C. In 4 di questi pazienti è stata riscontrata una tossicità ematologica di grado moderato; inoltre, un paziente ha mostrato una neuropatia periferica, poi regredita spontaneamente (Tab. I); infine, 3 pazienti hanno richiesto emotrasfusioni prima delle dimissioni. Tutti i pazienti hanno presentato un buon controllo dei sintomi preoperatori (dolore toracico, tosse e/o dispnea, principalmente). Dei 7 pazienti sottoposti a pleurectomia, 4 sono tuttora viventi a 44,

Tabella I

Paziente (Sesso- età)	Tipo istologico	Complicanze	Sopravvivenza (mesi)
A.D. (f- 56a)	epiteliale	No	44 (vivente)
M.C. (f- 61a)	epiteliale	No	3 (deceduto)
S.D.(m-50a)	misto	Neuropatia periferica	25 (viv.)
P.A. (m-60a)	misto	No	20 (dec.)
A.F. (m-66a)	epiteliale	Aritmie atriali Insufficienza renale	24 (viv.)
C.M.(m-60a)	misto	No	18 (dec.)
E.D. (f- 49a)	epiteliale	No	10 (viv.)

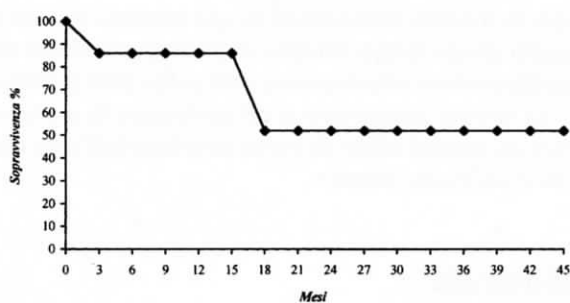


Fig. 1.

25, 24 e 10 mesi; gli altri 3 sono deceduti a 3, 18 e 20 mesi dalla diagnosi per la ripresa della malattia neoplastica (Fig. 1).

Discussione

I deludenti risultati della sola terapia chirurgica, chemioterapica o radioterapica hanno indotto a proporre trattamenti integrati comprendenti la pneumonectomia extrapleurica o la pleurectomia/decorticazione, seguite da chemioterapia e/o radioterapia^{2,3,7,8,10}. Le basi teoriche risiedono nel tentativo di asportare chirurgicamente la maggiore quantità possibile di tumore, in modo da ottimizzare gli effetti della chemioterapia e/o della radioterapia. Rusch et al.⁶, che utilizzano un protocollo con pleurectomia/decorticazione, chemioterapia endocavitaria e sistemica, hanno riscontrato una sopravvivenza globale del 68% ad 1 anno e del 40% a 2 anni, con una sopravvivenza mediana di 17 mesi; Sugarbaker et al.⁸, invece, hanno riportato una sopravvivenza del 45% a 2 anni e del 22% a 5 anni in uno studio su 120 pazienti, basato su pleuropneumonectomia extrapleurica, chemioterapia sistemica e radioterapia regionale. Uno dei problemi ancora irrisolti riguarda la tecnica chirurgica citoreduttiva da utilizzare nel protocollo multimodale; la pleurectomia/decorticazione mostra una mortalità operatoria contenuta⁶ ma consente, teoricamente, una citoreduzione più limitata. Inoltre, poiché con la pleurectomia si osserva una maggiore incidenza di recidive, è stata indicata la pneumonectomia extrapleurica come metodica chirurgica citoreduttiva, anche sulla base dei soddisfacenti indici di sopravvivenza riportati^{2,3,5,7}. Inoltre, l'intervento rende possibile la somministrazione di maggiori do-

si di radioterapia postoperatoria nei protocolli che prevedono tale forma di terapia adiuvante. Branschoid¹¹, confrontando i due diversi approcci chirurgici, ha riscontrato una sopravvivenza mediana pari a 284 giorni dopo pleuropneumonectomia, e a 315 giorni dopo pleurectomia e decorticazione; egli considera quest'ultimo intervento come trattamento di scelta, riservando l'approccio chirurgico più aggressivo a casi selezionati (pazienti con età inferiore a 45 anni e mesotelioma di tipo epiteliale). Noi preferiamo eseguire la pleurectomia/decorticazione, che certamente è gravata da una minore mortalità ed incidenza di complicanze postoperatorie e consente una migliore qualità di vita al paziente, considerando anche la prognosi quasi invariabilmente fatale della malattia.

Nei pazienti con mesotelioma in fase iniziale (stadio I), soprattutto di tipo epiteliale, un regime terapeutico trimodale come quello da noi utilizzato (basato su pleurectomia, chemioterapia endocavitaria e sistemica), può garantire un'efficace palliazione dei sintomi preoperatori. L'esiguità della nostra casistica e la brevità del follow-up non consentono di affermare se tale protocollo è in grado di migliorare la sopravvivenza media di questi pazienti; tuttavia, 2 dei 6 pazienti sottoposti al protocollo completo sono viventi a più di due anni dalla diagnosi; è da notare, inoltre, che il paziente escluso dalla chemioterapia sistemica per insufficienza renale è vivente a 24 mesi. La paziente con metastasi linfonodali mediastiniche all'esame istologico postoperatorio è vivente a 10 mesi. A tal proposito è importante ribadire che i candidati ideali ad un regime terapeutico multimodale sono quelli con mesotelioma di tipo epiteliale^{10,11} ed in stadio I, cioè senza interessamento dei linfonodi mediastinici^{3,10}. I pazienti con mesotelioma epiteliale e linfonodi negativi hanno mostrato una sopravvivenza a 5 anni maggiore (39%) rispetto a quello con linfonodi positivi (10%)². La chemioterapia endocavitaria è stata ben tollerata nei nostri pazienti e non ha comportato alcuna complicanza in 6 di essi; solo un paziente, come già detto, ha sviluppato un'insufficienza renale successiva alla somministrazione endocavitaria di cisplatino, nonostante l'idratazione e la diuresi forzata. Questa opzione terapeutica potrebbe essere utile nel migliorare la sopravvivenza, particolarmente nei pazienti con pleurectomia non adeguata. Anche la terapia sistemica è stata suffi-

cientemente tollerata. La tossicità ematologica ha rappresentato l'effetto collaterale principale, mentre la nausea ed il vomito sono stati ben controllati con la terapia antiemetica. In conclusione, riteniamo che il regime terapeutico multimodale da noi utilizzato sia effettivamente utile ai fini della palliazione dei sintomi preoperatori e, probabilmente, sia in grado di prolungare significativamente la sopravvivenza in alcuni pazienti affetti da mesotelioma. Comunque, sono necessari ulteriori approfondimenti e trials prospettici per definire con maggiore precisione il ruolo delle strategie terapeutiche multimodali, più o meno aggressive, nel trattamento di questa neoplasia dall'esito quasi invariabilmente infausto.

Riassunto

Il mesotelioma pleurico maligno è un tumore di non comune riscontro, anche se la sua frequenza è in significativo aumento. Il suo comportamento biologico è caratterizzato da una crescita aggressiva ed infiltrante, e la sopravvivenza mediana varia da 6 a 12 mesi. Esistono differenti modalità terapeutiche (chirurgia, radioterapia, chemioterapia), utilizzate da sole o in combinazione, ma non vi è alcun protocollo terapeutico standardizzato. Il nostro approccio attuale si basa su una terapia integrata che prevede l'impiego della chirurgia e della chemioterapia endocavitaria e sistemica. Nei pazienti in stadio I, viene eseguita la pleurectomia/decorticazione, seguita da una chemioterapia endocavitaria [in I giornata postoperatoria: mitomicina C (8 mg/m²); in II giornata: cisplatino (100 mg/m²)]. Viene poi impiegata una chemioterapia sistemica per 9 settimane [I e VI: mitomicina C (8 mg/m²) + cisplatino (50 mg/m²); le restanti settimane: cisplatino (50 mg/m²)]. Negli ultimi 3 anni abbiamo osservato 22 pazienti con mesotelioma. Sette pazienti, in stadio I, sono stati sottoposti a pleurectomia/decorticazione; uno è stato escluso dalla chemioterapia sistemica per insufficienza renale insorta nel periodo postoperatorio, gli altri 6 hanno completato il protocollo sopra menzionato. Quattro pazienti sono tuttora viventi a 44, 25, 24 e 10 mesi; gli altri 3 sono deceduti a 3, 18 e 20 mesi dalla diagnosi.

Sebbene il nostro protocollo di terapia integrata includa un numero ancora troppo limitato di pazienti, riteniamo che esso possa essere effettivamente utile ai fini della palliazione dei sintomi preoperatori e nel prolungare la sopravvivenza dei pazienti affetti da questa neoplasia dall'esito quasi invariabilmente infausto.

Bibliografia

1. Schiøbe M, Hoffmann W, Kortmann RD, Bamberg M: *The clinical picture and therapy of malignant pleural mesothelioma*. *Strahlenther Onkol* 1994; 170: 628-35.
2. Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG, et al.: *Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. Results in 120 consecutive patients*. *Ann Surg* 1996; 224: 288-96.
3. Sugarbaker DJ, Heher EC, Lee TH, et al.: *Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy, and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 10-15.
4. Keller SM: *Adjuvant therapy for malignant pleural mesothelioma*. *Chest Surg Clin N Am* 1994; 4: 127-35.
5. Rice TW, Adelstein DJ, Kirby TJ, et al.: *Aggressive multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma*. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 24-29.
6. Rusch VW, Saltz L, Venkatraman E, et al.: *A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma*. *J Clin Oncol* 1994; 12(6): 1156-63.
7. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Liptay MJ: *Mesothelioma and radical multimodality therapy; who benefits?* *Chest* 1995; 107:345S-350S
8. Sugarbaker DJ, Norberto JJ: *Multimodality management of malignant pleural mesothelioma*. *Chest* 1998; 113(1 Suppl): 61S-65S
9. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, et al.: *Pattern of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma*. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 334-38.
10. 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.
11. Branscheid D, Krysa S, Bauer E, Bulzebruck H, Schirren J.: *Diagnostic and therapeutic strategy in malignant pleural mesothelioma*. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1991; 5: 466-73.