



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Studio osservazionale retrospettivo per la
valutazione di correlazione tra istotipi di
mesotelioma pleurico maligno,
quadro radiologico e medico-nucleare**

Relatore: Chiar.ma

Prof.ssa Martina Bonifazi

Tesi di Laurea di:

Valeria D'Ambrosi

Correlatore: Chiar.ma

Dott.ssa Alessandra Borgheresi

A.A. 2022/2023

Ai miei nonni

INDICE

INTRODUZIONE	5
1. MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO	5
1.1 Epidemiologia	5
1.2 Anatomia ed istologia della pleura	9
1.3 Patogenesi del mesotelioma: asbesto ed altri fattori di rischio	10
1.3.1 Basi molecolari della patogenesi	12
1.4 Istotipi	14
1.5 Clinica	17
1.6 Approccio diagnostico	18
1.6.1 Imaging	18
1.6.1.1 Radiografia del torace	19
1.6.1.2 Ecografia toracica	19
1.6.1.3 Tomografia computerizzata (TC)	20
1.6.1.4 Tomografia a emissione di positroni (PET) e tomografia a emissione di positroni/ TC (PET/TC)	25
1.6.1.5 Risonanza magnetica (RM)	30
1.6.2 Procedure biottiche	32
1.6.2.1 Toracosopia medica (TM)	34
1.6.2.2 Video assisted thoracic surgery (VATS)	37
1.6.2.3 Broncosopia ecoguidata con agoaspirato transbronchiale (EBUS-TBNA) 38	
1.7 Terapia	39
1.7.1 Chirurgia	40
1.7.2 Chemioterapia	42
1.7.3 Radioterapia	43
1.7.4 Immunoterapia	44
2. STUDIO SPERIMENTALE	45
2.1 Obiettivo generale dello studio	45
2.2 Materiali e metodi	46
2.2.1 Disegno di studio	46

2.2.2 Popolazione	46
2.2.3 Outcomes.....	47
2.2.4 Analisi statistica.....	48
2.3 Risultati.....	48
3. DISCUSSIONE.....	50
4. CONCLUSIONI.....	54
5. BIBLIOGRAFIA.....	55
TABELLE.....	76
RINGRAZIAMENTI.....	79

INTRODUZIONE

1. MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO

1.1 Epidemiologia

Il mesotelioma, sebbene sia la più frequente neoplasia della pleura, è un tumore raro se confrontato con l'istotipo più comune delle neoplasie polmonari, ovvero l'adenocarcinoma [1]. Si stima un'incidenza inferiore al'1% a livello mondiale: nel 2020 la World Health Organization (WHO) ha rilevato 30,870 nuovi casi al livello globale, comprendendo tutte le età ed entrambi i sessi, di cui il 44% in Europa, 31.5% in Asia e 13.3% in Nord America [2].

Va tuttavia sottolineato come molto probabilmente le percentuali possano essere ancora più elevate considerando la scarsità di dati forniti da alcuni paesi [3]: nazioni europee come Inghilterra, Paesi bassi e Danimarca vantano una lunga tradizione di monitoraggio dell'incidenza/mortalità già a partire dagli anni sessanta [4]; in contrapposizione paesi dell'Est Europa, Asia, Sud America e Africa contribuiscono assai meno alla rilevazione dei casi: molti tra questi sono gli stessi che ancora oggi persistono nell'uso dell'asbesto [5].

Infatti, nonostante quest'ultimo sia stato bandito in più di 55 paesi, risulta ancora ampiamente utilizzato: basti ricordare che ogni anno si producono più di 2 milioni di tonnellate di asbesto a livello mondiale [6]. Il commercio dell'amianto ha riconosciuto due periodi di massima espressione: il primo in Europa e America nel secondo dopo guerra, tra il 1950 e 1980 [7] (periodo nel quale l'Italia era seconda solo all'Unione Sovietica per tale produzione [8]); il secondo è quello che ha inizio a partire dal 1970 [9], in particolare in quegli stessi paesi un tempo importatori, che hanno optato per lo sviluppo dell'industria del silicato [10].

Già nel 1973 la "International Agency for Research on Cancer" (IARC) aveva riconosciuto l'effetto cancerogeno del minerale [11] e, se nel 1986 "The Asbestos Convention (n162)" proibì l'uso della fibra crisotile mantenendo un utilizzo "controllato" di altri tipi di asbesto [12], dal 2006 nel "The Resolution on Asbestos of the 95th International Labour Conference" è stato bandito definitivamente ogni tipo di commercio e uso dell'asbesto a livello mondiale [13].

Grazie a queste normative lo scenario dei paesi utilizzatori è stato completamente sovvertito; nel contesto europeo alcuni stati vietarono il commercio già a partire dagli anni '80 [9]: i primi furono Danimarca, Svezia, Regno Unito, a seguire Italia, Finlandia e Francia negli anni 90; mentre ancora oggi secondo l'“International Ban Asbestos Secretariat” Russia, Cina, India, Egitto e altri paesi asiatici e del continente africano continuano a rifiutare la sospensione totale dell'uso dell'amianto [14].

Tutto ciò comporterà nei prossimi anni un diverso picco d'incidenza del mesotelioma: atteso e confermato dalle indagini epidemiologiche per il 2020 nei vecchi fruitori dell'amianto, inevitabilmente crescerà nelle decadi successive nei paesi in via di sviluppo, considerata la lunga latenza della manifestazione della malattia dall'esposizione, di circa 30-40 anni [15].

L'Italia è stato uno dei primi paesi consumatori e produttori dell'asbesto: dalla Seconda Guerra Mondiale fino al bando nel 1992 furono prodotte 3,784,500 tonnellate di asbesto grezzo raggiungendo il picco negli anni '80 con 160,000 tonnellate annue [16].

Lo Stato italiano stabilì la cessazione dell'impiego dell'amianto con la Legge 27 marzo 1992 n.257 in cui furono “vietate l'estrazione, l'importazione, l'esportazione, la commercializzazione e la produzione di amianto, di prodotti di amianto, o di prodotti contenenti amianto...” [17] tuttavia non fu bandito da subito l'uso indiretto dell'asbesto, come materiale coibente in alcuni luoghi di lavoro, e a distanza di trent'anni le stime annuali sulle bonifiche rilevano che sia stato rimosso poco più di un quarto dei materiali contenenti amianto, che si ritrovano per lo più in strutture pubbliche e private, in particolare tettoie e piccoli magazzini annessi alle abitazioni [18].

Nel contesto italiano esiste un sistema di sorveglianza dell'incidenza e delle cause determinanti il mesotelioma, il Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM), reso operativo dal decreto del Presidente del Consiglio dei ministri n.308 del 2002. Questo sistema raccoglie informazioni direttamente dalle realtà territoriali dei Centri Operativi Regionali (COR) che con l'aiuto delle unità sanitarie locali e i servizi di anatomia patologica acquisiscono casi certi o sospetti di mesotelioma, storia familiare di esposizione all'amianto raccolta dal paziente stesso, se ancora in vita, o dai parenti attraverso questionari standardizzati [19].

Il più recente rapporto del RenNam (Registro Nazionale dei Mesoteliomi) ha registrato 31,572 casi di mesotelioma relativi al periodo dal 1993 al 2018, con una età media alla diagnosi di 70 anni, solo un 2% si manifestava prima dei 45 anni. Le differenze di genere sono significative, il rapporto maschi/femmine è di 2.6; nelle donne si è visto un maggior coinvolgimento del peritoneo (9.2% contro il 5.2% negli uomini), mentre sono trascurabili i casi a carico del pericardio e della tunica vaginale del testicolo. Nell'archivio le diagnosi certe di malattia, basate sulla documentata modalità di esposizione, sono l'81%; il restante 19% rientra nei casi probabili o possibili di contatto con l'amianto [7]. A livello istologico la morfologia epitelioida risulta la più frequente e quasi sempre la pleura più interessata essere risulta sierosa (93.2%) [20].

I dati AIRTUM-AIOM (Associazione Italiana Registri Tumori-Associazione Italiana di Oncologia Medica) hanno stimato la sopravvivenza alla neoplasia a 5 anni nel 8% per gli uomini e del 10% tra le donne, con una maggiore media della sopravvivenza per il mesotelioma della pleura rispetto a quella del peritoneo, valori leggermente superiori agli altri paesi europei [21].

Va tuttavia sottolineata una diversa distribuzione d'incidenza nelle regioni italiane, dovuta in larga parte ad una disomogenea raccolta e fornitura di dati: se da un lato Abruzzo e Campania hanno sospeso l'attività dei COR e regioni come Molise, Calabria, Sardegna non presentano una rilevazione esaustiva dei casi incidenti, dall'altro molte regioni del Nord (dove più intenso è stato l'uso dell'asbesto) hanno iniziato in tempi rapidi ed in maniera più capillare il monitoraggio della patologia [22].

Diverse sono le modalità di esposizione: per il 69,1% è professionale, il 5,1% familiare, il 4,3% ambientale, l'1,5% per attività di svago. Per il 20% dei casi l'esposizione è improbabile o ignota [23].

Il Progetto Sentieri ReNaM (Registro Nazionale dei Mesoteliomi), progetto coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e finalizzato allo studio epidemiologico nazionale dei territori esposti a rischio di inquinamento, ha censito 44 siti di interesse nazionale per le bonifiche (SIN), di cui 39 (20 nel Nord Italia, 8 nel Centro e 11 nel Sud) caratterizzati da elevato rischio di patologia asbesto-correlata [24].

Per tre di questi (Casale Monferrato, Broni, Bari) si tratta dell'unico fattore inquinante identificato come responsabile della contaminazione ambientale, presente in stabilimenti produttivi di materiali in cemento-amianto, come la nota azienda Eternit; in altri territori l'esposizione all'amianto deriva da importanti poli della cantieristica navale come nei cluster di Genova, La Spezia e Venezia [24].

Gli elevati casi di mesotelioma riscontrati in alcune aree vicine l'Etna, in particolare nel territorio di Biancavilla, hanno dimostrato come l'origine d'esposizione all'asbesto non sia solo antropica ma anche naturale: in questo caso il contaminante era rappresentato da un minerale asbestiforme, la fluoro-edenite; a conferma di ciò anche il SIN piemontese di Balangero mostrava una maggiore incidenza causata dalla presenza di una delle più grandi cave di amianto crisotilo d'Europa, ora dismessa [25].

La regione Marche è stata uno dei primi territori italiani a fornire le rilevazioni annuali al Registro Nazionale; l'attività è iniziata dal 1996 e fino al 2018 sono stati registrati 631 casi di mesotelioma, di cui 580 (91.9%) a livello pleurico, rappresentando il 2% dell'incidenza totale italiana. Il 75.8 % è legata a contatto di tipo professionale, 3.3% in ambito familiare e 2.2% ambientale [20].

Le aree marchigiane più interessate si localizzano sulla costa adriatica, in particolare nell'area portuale di Ancona, nel settore navale dove sono coinvolti sia lavoratori dei cantieri sia i dipendenti di ditte che svolgono i lavori in appalto; alcuni casi si sono riscontrati a Senigallia per la presenza di una ditta di produzione del cemento-amianto e, sempre nella provincia anconetana, un polo importante è costituito dalla raffineria petrolchimica di Falconara, dove l'amianto era utilizzato come coibente degli impianti, nel rivestimento di conduttori per la raffinazione dei prodotti petroliferi [20] [26].

Infine, il COR marchigiano ha individuato un altro SIN nell'area Basso Bacino del fiume Chienti, che comprende cinque comuni tra cui Civitanova Marche e Montecosaro, nel quale fino al 2011 erano stati individuati un numero rilevante di mesoteliomi, soprattutto negli impiegati dell'industria calzaturiera, artigiani e conciatori di pelle esposti all'amianto presente nei sistemi frenanti delle macchine da cucire e nella lavorazione del pellame [24].

1.2 Anatomia ed istologia della pleura

Il mesotelio è una membrana di origine mesodermica il cui ruolo principale è ricoprire alcuni organi interni: il pericardio che ricopre il cuore, il peritoneo che riveste l'addome fino ad arrivare a coprire il testicolo con la tunica vaginale e la pleura, sierosa che riveste i polmoni [27].

Quest'ultima è suddivisa in due sottili foglietti: il viscerale che è a stretto contatto con il parenchima polmonare e il parietale, adeso alla gabbia toracica, al mediastino e al diaframma [28]. Tra queste due sierose è presente uno spazio virtuale (la cavità pleurica) di circa 1 mm contenente un liquido che permette lo scorrimento dei due foglietti, agevolando i movimenti respiratori [29].

Dal punto di vista istologico la pleura è composta da cinque strati:

- monostrato di cellule mesoteliali,
- tessuto connettivo sottomesoteliale,
- strato elastico superficiale,
- tessuto connettivo lasso (contenente vasi, nervi e tessuto adiposo),
- strato fibroelastico profondo [30].

Le cellule mesoteliali hanno forme diverse in base allo loro stato funzionale, piatte come l'endotelio o cuboidali come le cellule epiteliali, e ricoprono una varietà di ruoli, non solo come rivestimento protettivo, ma anche infiammatorio [31]. Sulla loro superficie presentano dei microvilli con capacità secretive e lubrificanti ma anche assorbenti, soprattutto nel mesotelio viscerale, a conferma del loro coinvolgimento nel ricircolo del liquido pleurico [30]. Il volume del liquido pleurico dipende dall'equilibrio tra il flusso in entrata e in uscita di quest'ultimo, secondo il gradiente pressorio idrostatico-oncotico delle pleure: il liquido ha origine dai capillari della pleura parietale e viene riassorbito dal sistema linfatico sottomesoteliale parietale e in minima parte dalla pleura viscerale [32].

La comunicazione tra cavità pleurica e i vasi linfatici sottomesoteliali è data dalla presenza degli "stomi" tra le cellule del mesotelio: queste aperture sono presenti solo

nella pleura parietale e sono fondamentali per rimuovere cellule, proteine dallo spazio pleurico [33].

Si ipotizza che proprio a livello di questi stomi abbia inizio l'accumulo delle fibre di amianto e tutto il processo infiammatorio e di rimodellamento del mesotelio, alla base delle patologie, benigne e non, correlate all'asbesto [34].

1.3 Patogenesi del mesotelioma: asbesto ed altri fattori di rischio

Il mesotelioma è un raro e aggressivo tumore delle superfici mesoteliali dovuto come già detto all'esposizione all'amianto. Può colpire tutte le sierose, dalla pleura al peritoneo, il pericardio e più raramente la tunica vaginale del testicolo [1].

È una neoplasia con prognosi molto sfavorevole, con sopravvivenza media di 8-12 mesi, legata al fatto che si manifesta quando è ormai in fase avanzata e mostra una scarsa risposta ai trattamenti chemioterapici convenzionali [35]. Non esiste una dose soglia di esposizione all'asbesto al di sotto della quale il rischio cancerogeno sia nullo e si è visto che l'incidenza del mesotelioma maligno aumenta proporzionalmente alla dose cumulativa e al tempo di esposizione alle fibre del minerale [36] [37].

Ad oggi tutti i tipi di asbesto sono considerati cancerogeni e causa sia di patologie benigne del mesotelio (placche pleuriche, asbestosi) che di neoplasie maligne polmonari, mesoteliali e persino di alcuni tumori della laringe e ovarici [38].

Risalgono al mondo antico dei greci e romani i primi utilizzi dell'amianto e Plinio il Vecchio lo descriveva come "lino vivo", per le sue somiglianze a fibre di cotone o sottili fili di capelli, con il quale venivano realizzati tessuti e sudari [39].

Con il termine asbesto, in greco "perpetuo, incorruttibile" si indica un insieme di minerali presenti in natura con un aspetto chimico simile, costituiti da sottili fasci di fibre, divisi in due principali sottotipi: il gruppo serpentino che include il più usato silicato in Italia, il crisotilo o amianto bianco, e il gruppo degli anfiboli, nel quale sono classificati la crocidolite (amianto blu), l'amosite (amianto bruno), la tremolite, l'antofillite e l'actinolite [40]. Le varietà di più comune utilizzo commerciale sono state il crisotilo, la crocidolite e l'amosite [41].

Quest'enorme diffusione e impiego dei minerali è stata favorita dalle loro eccezionali proprietà di resistenza al calore e a numerosi agenti chimici, di isolamento termico ed

elettrico e di facilità di lavorazione [42]; parallelamente a questa versatilità d'uso si iniziarono a comprendere i primi effetti tossici: negli anni 50' con lo studio inglese di Doll, che identificò una prima correlazione tra carcinoma del polmone e asbestosi professionale [43] e nel 1960, quando J.C. Wagner, C.A. Sleggs e P. Marchand descrissero casi di mesotelioma nei minatori di crocidolite nel Sud Africa [44].

La pericolosità dell'amianto è dovuta al suo sfaldamento nell'ambiente in minuscole fibre in grado di essere facilmente inalate. Il contatto con le fibre aerodisperse può avvenire nell'ambiente lavorativo-industriale, durante gli interventi di manutenzione inappropriata di alcuni edifici [45] ma anche come esposizione non occupazionale, in particolar modo in ambito domestico (nei conviventi degli operai venuti a contatto con i loro indumenti contaminati) e ambientale [46].

Molte patologie asbesto-correlate diagnosticate nei residenti vicino a giacimenti naturali di minerali, diversi dall'asbesto, hanno dimostrato come altri tipi di fibre, simili per proprietà fisiche all'amianto, abbiano un effetto cancerogeno [47]; ne è un esempio il minerale erionite che ha causato un'epidemia di mesotelioma nei villaggi turchi della Cappadocia [48]: si riscontrarono unicamente mesoteliomi con uguale incidenza nei due sessi e con cluster familiari, ipotizzando una predisposizione genetica come ulteriore fattore patogenetico della neoplasia [49].

Vennero fatti altri studi su famiglie ad alto rischio di mesotelioma e nel 2011 in due famiglie americane, esposte a minimi livelli di asbesto, è stata isolata una mutazione inattivante della linea germinale di BAP1 (proteina 1 associata a BRCA1) che ha portato alla definizione della Sindrome da predisposizione dei tumori legati a BAP1 [50].

Una minima quota di mesoteliomi è stata associata ad esposizione di radiazioni ionizzanti, per uso terapeutico nelle neoplasie maligne non interessanti il polmone o il mesotelio, nei lavoratori delle centrali nucleari e nei pazienti sottoposti al mezzo di contrasto "Thorotrast", ora in disuso [51].

Studi sperimentali hanno valutato anche un possibile ruolo dei nanotubi in carbonio nell'insorgenza del mesotelioma, per la capacità nell'indurre uno stato infiammatorio e danno ossidativo nelle cellule mesoteliali [52]. La monografia IARC ha messo in

rassegna diverse tipologie di nanotubi in carbonio e il MWCNT-7 (nanotubo di carbonio a parete multipla 7) è stato classificato come “possibile cancerogeno” [53]; tuttavia ad oggi le evidenze scientifiche non sono ancora sufficienti per confermare questa ipotesi per altri nanomateriali [52].

Alcuni autori hanno poi evidenziato la possibile relazione tra il mesotelioma ed Simian virus 40, noto per la capacità di provocare trasformazioni in vitro delle cellule mesenchimali ed indurre in vivo la comparsa di mesotelioma pleurico maligno [54].

Va tuttavia ricordato come la patogenesi del mesotelioma, pur riconoscendo il possibile ruolo della genetica o di altri fattori di rischio, veda nell’asbesto il principale determinante [49].

1.3.1 Basi molecolari della patogenesi

Come già detto è stata descritta una variante familiare del mesotelioma pleurico: la Sindrome da predisposizione dei tumori legati a BAP1. Questa è una condizione ereditaria che predispone a diverse neoplasie, causata da mutazioni nella linea germinale del gene oncosoppressore BAP1 [55]. Le neoplasie più frequenti sono il melanoma uveale, il carcinoma renale, il tumore polmonare, ovarico, pancreatico, della mammella, il meningioma ed appunto il mesotelioma [56]. In questi pazienti la neoplasia mesoteliale si manifesta in età più precoce rispetto alle forme sporadiche, con la stessa frequenza di interessamento pleurico e peritoneale e con una migliore sopravvivenza a 5 o più anni [57].

La proteina BAP1 è un deubiquitinasi che regola diversi pathway cellulari, dalla trascrizione e duplicazione del Dna ai meccanismi di riparo di quest’ultimo [58]. La sua localizzazione nucleare le attribuisce un’attività di oncosoppressore: BAP1 si lega e deubiquitila il recettore dell’inositolo 1,4,5 trifosfato di tipo 3 (IP3R3), regolando il rilascio di calcio (Ca^{2+}) dal reticolo endoplasmatico al citosol e ai mitocondri, promuovendo l’apoptosi [59].

La perdita di funzione della proteina rende suscettibile il Dna ad accumulo di errori di riparazione e danni da radicali ossidi che determinano la trasformazione tumorale delle cellule [60].

Il mesotelioma dopo il melanoma uveale è la seconda più comune neoplasia all'interno della Sindrome, presente nel 25% dei probandi e nel 19% dei familiari [61].

Anche nei mesoteliomi sporadici le mutazioni somatiche del gene BAP1 si sono dimostrate le più frequenti, tuttavia non sono in grado di indurre tali neoplasie senza l'esposizione all'amianto o ad altre fibre asbestiformi [62].

Recentemente sono stati identificati altri fattori di rischio genetici nello sviluppo del mesotelioma: sono soprattutto mutazioni germinali di geni coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA come BRCA2, MLH1, TP53 [63].

Tutte le fibre di asbesto e asbestiformi di piccole dimensioni, sotto i 3 μm , sono in grado di essere inalate e raggiungere direttamente i bronchi e gli alveoli polmonari o di migrare nei vasi linfatici depositandosi sulla superficie pleurica o peritoneale [64].

Gli anfiboli, come la crocidolite, si sono dimostrati maggiormente patogeni per la loro forma sottile ed allungata e capaci di permanere in cronico nel mesotelio, a differenza del crisotilo che è più facilmente solubile [65].

La deposizione dei minerali nei tessuti scatena una reazione infiammatoria alla base della carcinogenesi del mesotelioma: determinano un effetto citotossico nei confronti delle cellule mesoteliali e dei macrofagi che fagocitano l'asbesto, rilasciando radicali ossidi e citochine (IL-1 β , PDGF, TGF β), che amplificano il danno richiamando altre cellule immunitarie [66].

Un ruolo centrale è svolto dall'HMGB1 (proteina del gruppo ad alta mobilità B1), contenuta nelle cellule macrofagiche reattive, che rilascia il TNF α (fattore di necrosi tumorale alfa) citochina coinvolta non solo nella fibrogenesi polmonare ma anche nella carcinogenesi, tramite l'induzione dei meccanismi NFK β dipendenti [67].

A causa dell'azione di queste molecole le cellule mesoteliali che hanno accumulato danni genetici indotti dall'amianto, sono in grado di sopravvivere, dividersi, dando origine a cloni maligni [68].

1.4 Istotipi

Secondo la più recente classificazione dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) del 2021 i tumori mesoteliali sono divisi in tumori benigni, o pre-invasivi, e mesoteliomi [69].

Il gruppo benigno comprende tumori adenomatoidi, tumori mesoteliali papillari ben differenziati e mesotelioma in situ [69]. Quest'ultimo è stato riconosciuto come un'entità clinica-patologica ben definita nell'ultimo aggiornamento della classificazione, mentre precedentemente si riteneva potesse corrispondere ad una diffusione superficiale di un mesotelioma invasivo sottostante [70].

Il mesotelioma in situ è definito come una proliferazione superficiale senza invasione della membrana basale, associata alla presentazione clinica di versamenti pleurici non risolutivi e senza evidenza di tumore all'imaging o alla toracosopia [71].

La progressione della forma in situ nella forma invasiva si è dimostrata relativamente lunga, con una latenza media di 60 mesi, e un intervento terapeutico rapido e radicale come il chirurgico sembrerebbe riuscire ad evitare l'evoluzione nel mesotelioma maligno invasivo [72].

I mesoteliomi maligni possono essere distinti in localizzati o diffusi; è importante distinguerli poiché, anche se il localizzato mostra istopatologia e immunofenotipo identici al diffuso, il trattamento e la prognosi sono diversi [73]: il localizzato risponde meglio a trattamenti di resezione o chemioterapici con una media di sopravvivenza di 29 mesi, sebbene possa recidivare o a volte progredire nella forma diffusa, sottolineando la necessità di un follow-up più meticoloso di queste lesioni [74].

Il mesotelioma diffuso è suddiviso in tre principali sottotipi istologici: epitelioide, sarcomatoide (comprendente il desmoplastico) e bifasico [75]. L'incidenza può variare secondo le casistiche ma è noto che l'epitelioide sia il più frequente ricorrendo in circa 75-80% dei casi, il sarcomatoide nel 5-10%, il bifasico nel 10-20% e in meno del 2% il desmoplastico [76].

Il sottotipo epitelioide è associato ad una sopravvivenza migliore rispetto agli altri istotipi, in media 19 mesi [77], ed è l'unico ad essere classificato non solo per le

differenti caratteristiche citologiche e la grande varietà di modelli architettonici che può presentare, ma anche per il grading nucleare [78].

Tutti questi fattori rivestono un ruolo fondamentale nel definire la prognosi del mesotelioma epitelioide, identificando i pazienti che potrebbero beneficiare di un trattamento multimodale [79]

Morfologicamente è composto da cellule poligonali, ovali o cuboidali con ampio citoplasma eosinofilo e nucleolo prominente, che spesso imitano le cellule mesoteliali reattive non neoplastiche, solitamente disposte in aggregati solidi tridimensionali, sebbene le cellule epitelioidi possano mostrare una crescita a singola cellula all'interno dello stroma denso e fibroso [75].

Meno comunemente, le cellule tumorali possono essere cellule chiare, deciduali, ad anello con castone, piccole cellule o rabdoidi che possono causare problemi di diagnosi differenziali con tumori polmonari o metastasi di tumori di altra natura [80].

Cinque sono i modelli architetturali di crescita del mesotelioma epitelioide:

- tubulopapillare;
- trabecolare;
- adenomatoide, composto da strutture simili a ghiandole;
- solido, con cellule disposte a fogli;
- micropapillare [79].

I pattern tubulopapillare, trabecolare, adenomatoide così come le caratteristiche citologiche linfocitoidi e la presenza di stroma mixoide mostrano una prognosi più favorevole; a differenza della ridotta sopravvivenza associata alle architetture solide e micropapillari, e alle caratteristiche rabdoidi e pleomorfe [81].

Quest'ultima morfologia pleomorfa, caratterizzata da cellule con una marcata atipia nucleare, spesso con nuclei bizzarri, o da cellule multinucleate giganti, è stata identificata anche nei sottotipi sarcomatoide e bifasico con simile prognosi, per tale motivo non è più classificata come pattern epitelioide ma come caratteristica citologica [80].

Uno dei principali cambiamenti della classificazione OMS 2021 è l'introduzione del sistema di grading istologico a due livelli, basso e alto grado, nel mesotelioma epitelioide [81].

Questo si basa sulla combinazione tra grado nucleare, determinato dalla somma dell'atipia nucleare, da lieve a severa, con la conta mitotica per 2 mm², e presenza di necrosi: se il tumore rientra nei gradi 1 o 2 senza presenza di necrosi è classificato come di basso grado; alto grado se mostra grado nucleare 3 e necrosi [82].

Il mesotelioma sarcomatoide è il sottotipo associato alla peggior prognosi, con una sopravvivenza media di soli 4 mesi nei pazienti sottoposti a resezione chirurgica [77]. Istologicamente è molto simile ad un sarcoma costituito da cellule fusiformi e assottigliate, disposte in fascicoli o in modo casuale, che frequentemente presentano necrosi e mitosi atipiche; le cellule epiteliali sono assenti o inferiori al 10% [83]. In rari casi possono essere presenti elementi eterologhi come osteosarcoma, rhabdomyosarcoma o condrosarcoma [84].

Il sottotipo sarcomatoide non viene classificato in base ai pattern di crescita o al sistema di grading ma secondo le caratteristiche citologiche e stromali presenti: ci sono forme linfoistiocitoidi, con buona prognosi, forme pleomorfe e transizionali, con cellule con morfologia intermedia tra epitelioide e sarcomatoide, più aggressive [81].

Il sarcomatoide comprende al suo interno le caratteristiche desmoplastiche, determinate da uno stroma di collagene denso con poche cellule fusate atipiche disposte secondo uno schema storiforme o "senza pattern" presente in almeno il 50% del campione tumorale [85]. Può andare in diagnosi differenziale con la pleurite fibrosa benigna per l'aspetto blando delle cellule, simili a fibroblasti [86].

In conclusione, vi è il mesotelioma bifasico costituito da entrambe le componenti epitelioide e sarcomatoide: su una resezione completa una delle due componenti deve essere presente almeno per il 10%, mentre su piccole biopsie non è vincolante la percentuale presente per definire l'aspetto bifasico [87].

In questo sottotipo la proporzione della componente sarcomatoide è il più importante indicatore della prognosi e della scelta del trattamento [88].

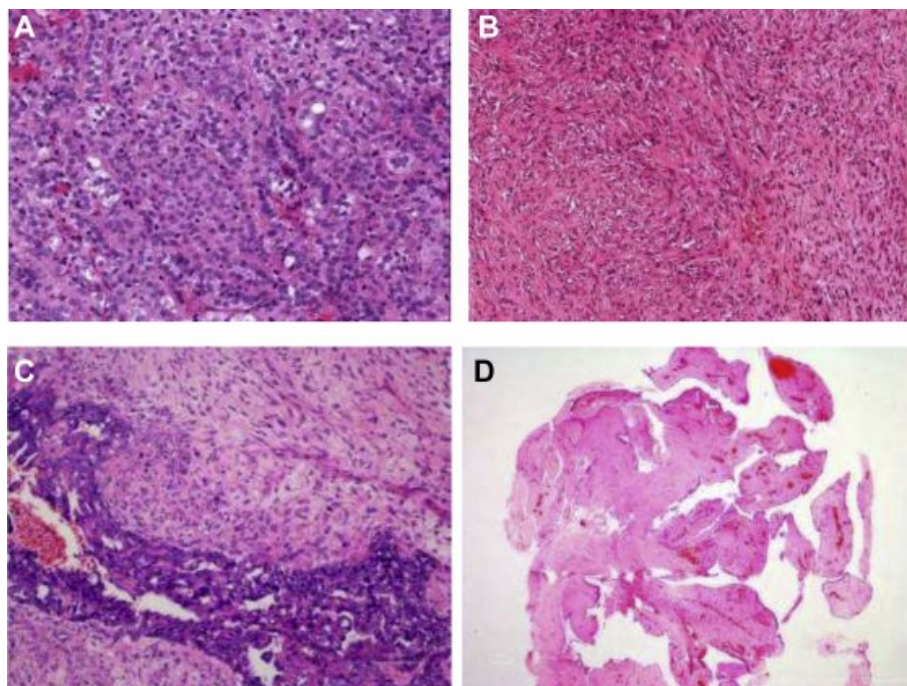


Figura 1: *A Il mesotelioma maligno epitelioido mostra cellule epitelioidi arrotondate maligne. B Il mesotelioma maligno sarcomatoide mostra cellule fusate maligne che si trovano all'interno dello stroma fibroso. C Il mesotelioma maligno bifasico mostra una combinazione di aree epitelioidi e sarcomatoidi. D Il mesotelioma papillare ben differenziato mostra un'architettura papillare prominente, con la superficie coperta da cellule mesoteliali blande. [Per gentile concessione di “EURACAN/IASLC Proposals” fonte [75] di Bibliografia]*

1.5 Clinica

La maggior parte dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico presentano sintomi aspecifici, come dispnea, dolore toracico e astenia [89].

Negli stadi iniziali la malattia tende ad essere asintomatica poi si manifesta una dispnea progressiva, talora ingravescente, in seguito a sforzi di intensità via via più modesti [76]; questa è tipicamente causata dalla presenza di versamento pleurico, il quale si riscontra in più del 90% dei pazienti alla prima presentazione dei sintomi [90]

L'interessamento toracico generalmente è unilaterale, con l'emitorace destro coinvolto nel 60% dei casi [91]; i versamenti pleurici sono spesso monolaterali, ricorrenti e non facilmente risolutivi: si possono ridurre con il drenaggio e l'eventuale pleurodesi o con

la naturale progressione della massa tumorale, che tende ad obliterare tutto lo spazio pleurico e a rendere più rigida la parete toracica, con conseguente restrizione della gabbia toracica [92].

Il dolore toracico più che al versamento pleurico, è dovuto all'invasione della parete toracica da parte della neoplasia: è un dolore spesso sordo che si estende dal torace, alla spalla e all'addome superiore [93]; tosse secca, emottisi e linfadenopatie cervicali sono meno comuni [94].

Possono essere presenti sintomi sistemici come febbre, sudorazioni, solitamente notturne, e calo ponderale [95].

Manifestazioni di invasione locale, in particolare mediastinica, come la sindrome della vena cava superiore, paralisi del nervo laringeo e disfagia, sono molto rari e possono presentarsi nelle ultime fasi della malattia [93].

1.6 Approccio diagnostico

La diagnosi del mesotelioma pleurico può risultare molto complessa richiedendo un approccio multidisciplinare che coinvolge: storia anamnestica (in particolare familiare o lavorativa), clinica, imaging, procedure biotiche e specifiche tecniche istologiche, in particolare immunoistochimiche e biomolecolari [78].

1.6.1 Imaging

L'imaging radiologico è essenziale per la diagnosi, la stadiazione e la gestione del mesotelioma [96].

Il radiologo ed il medico nucleare possono fornire informazioni sulla localizzazione del tumore, invasione nelle strutture adiacenti e misure quantitative come il volume di quest'ultimo. Le metodiche più comuni possono andare dalla semplice radiografia toracica (RX), all'ecografia (TE) fino alla tomografia computerizzata (TC) e alla Risonanza magnetica (RM) [97].

Un ruolo cruciale non solo sulla localizzazione e sull'invasività del tumore, ma anche sull'attività metabolica è svolto poi dalla tomografia a emissione di positroni (PET) e dalla sua integrazione con la TC, ovvero la PET-TC [75].

1.6.1.1 Radiografia del torace

Per il suo ampio utilizzo e la facile disponibilità la prima indagine radiologica che viene impiegata nel sospetto di mesotelioma è la radiografia del torace [98]: questa metodica permette di identificare in primis versamenti pleurici, ed in alcuni casi particolari la presenza di ispessimenti pleurici lobulati unilaterali con o senza coinvolgimento delle fessure pleuriche, linfadenopatie mediastiniche, masse multiple periferiche e riduzione del volume nell'emitorace interessato [99].

Le linfadenopatie intratoraciche possono manifestarsi in alcuni casi come linee e strisce mediastiniche anormali e i contorni mediastinici possono persino essere assenti [100]. In rari casi può dimostrare anche un'invasione locale del torace con invasione e reazione periostale delle coste [101].

L'accuratezza diagnostica può essere adeguata nelle prime fasi della malattia, in particolare per il versamento pleurico unilaterale tipico dei primi stadi del mesotelioma [102], tuttavia la comparsa di versamenti cospicui può mascherare la presenza di lesioni pleuriche o toraciche e renderle non rilevabili, soprattutto quando sono di piccole dimensioni. I dati ricavabili dal semplice RX del torace non sono specifici e mancano quindi di sensibilità e specificità sufficienti per la diagnosi e la stadiazione del mesotelioma [103].

1.6.1.2 Ecografia toracica

In presenza di una radiografia standard del torace non conclusiva, specie quando è nota una storia di esposizione all'asbesto e si sospetta la presenza di patologie pleuriche, l'ecografia toracica, eventualmente mediante color-Doppler o mezzo di contrasto, può permettere di individuare alterazioni della pleura ed eventuali ispessimenti sospetti per malignità [104].

È considerata una delle metodiche più utili per lo studio dei versamenti pleurici e mostra una sensibilità superiore alla radiografia toracica e, in alcuni casi, persino alla TC nel rilevamento di piccole quantità di liquido pleurico (meno di 10 ml) [105].

È una metodica che presenta numerosi vantaggi come la sua disponibilità, il fatto che si tratti di un esame semplice e poco costoso, con un'elevata resa diagnostica sia per la localizzazione, che per la quantificazione dei versamenti pleurici [106]. Alcune caratteristiche possono poi permettere di sospettare un'origine maligna dei versamenti:

sono infatti sospetti la presenza di un aspetto iperecogeno (in genere associato ad alto contenuto cellulare o proteico) e un particolare pattern definito “swirling o vorticoso”, determinato dalle numerose particelle ecogene galleggianti che si spostano in risposta ai movimenti respiratori [105].

L’ecografia, inoltre, consente la visualizzazione di eventuali ispessimenti o nodularità della pleura e di un eventuale invasione della parete toracica da parte del mesotelioma, dedotta dall’ interruzione del riflesso della superficie pleurica parietale, dall’ invasione delle coste e fissazione del tumore durante la respirazione [107] [108].

Nella maggior parte dei casi il mesotelioma appare come una lesione irregolare iperecogena o con un pattern ecogeno eterogeneo e molto spesso sono presenti altri segni ecografici sospetti come la presenza di noduli pleurici o diaframmatici di spessore in genere compreso tra 7mm e 10mm [109].

L’ecografia toracica risulta inoltre essere uno strumento indispensabile anche per condurre in sicurezza procedure invasive, come: la toracocentesi, il posizionamento di drenaggi, le biopsie pleuriche o la stessa toracosopia medica [110]

1.6.1.3 Tomografia computerizzata (TC)

La tomografia computerizzata è la modalità imaging di scelta, non solo nella scelta del miglior approccio diagnostico, ma anche con un fine stadiativo [111].

Di norma, la diagnosi definitiva del mesotelioma richiede prelievi istologici, ma per i pazienti con un ridotto performance status e che non possono tollerare una procedura invasiva biptica, i reperti ottenuti con la tomografia computerizzata sono fondamentali nel cercare di definire la natura di un versamento pleurico [112].

L’esame TC, quando confrontato con il dato istologico, ha dimostrato una specificità del 78-80% ed una sensibilità del 58-68%: questo perché una parte significativa dei pazienti con versamento pleurico e TC negativa per lesioni pleuriche presenta comunque una patologia oncologica sottostante [21].

I più comuni reperti visibili sono rappresentati dall’ispessimento pleurico nodulare o lobulare e il versamento pleurico unilaterale, rispettivamente nel 92% e 74% dei casi [113]; l’ispessimento da nodulare può estendersi alle scissure pleuriche fino a diventare

circonferenziale, con un coinvolgimento progressivo di tutta la pleura, aspetto definito “ispessimento pleurico nodulare circonferenziale” [114].

In un 20% dei pazienti si osservano placche pleuriche con calcificazioni generalmente lineari, segno diretto dell'esposizione all'asbesto, da non confondere con la rara differenziazione osteocartilaginea del mesotelioma sarcomatoide che presenta calcificazioni grossolane e puntiformi [115].

I tumori più aggressivi si mostrano come masse che determinano relativa riduzione del parenchima polmonare funzionale omolaterale fino anche a determinare, nei casi più avanzati, shift controlaterale del mediastino [99].

La TC permette inoltre la valutazione dell'invasione da parte del tumore di diverse strutture come il mediastino, il pericardio, la parete toracica [98]. Segni sospetti dell'invasione del mediastino sono rappresentati dall'interessamento dell'esofago e trachea, dalla riduzione del piano adiposo tra le strutture mediastiniche e dall'interessamento di più del 50% della circonferenza delle strutture vascolari [100].

L'interessamento del pericardio, che può anche essere trasmurale, può manifestarsi con presenza sia di versamento che di ispessimento pericardico, fino alla comparsa di noduli e masse [101].

La perdita dei normali piani adiposi extrapleurici, l'invasione dei muscoli intercostali e lo spostamento e rimaneggiamento delle coste sono inoltre segni di un'estensione extratoracica del tumore [112].

Per quanto riguarda la presenza di linfadenomegalie, sono considerati sospetti tutti i linfonodi con asse minore maggiore di 1 cm. I linfonodi mammari interni, retrocrurali ed extrapleurici non hanno criteri dimensionali specifici, tuttavia la visualizzazione di questi ultimi è considerata sospetta di malignità [113].

Diversi studi hanno inoltre individuato come segni TC sospetti di malignità l'ispessimento pleurico parietale maggiore di 1cm, ispessimento pleurico nodulare, irregolare o circonferenziale, il coinvolgimento mediastinico o toracico, con una alta specificità (88-94%) e bassa sensibilità (36-51%), a conferma di come l'assenza di tali segni non possa escludere una malattia pleurica maligna [116].

Si è notato, inoltre, una potenziale correlazione tra aspetti radiologici TC e sottotipi istologici del mesotelioma: i sottotipi sarcomatoide e bifasico si mostrano spesso con coinvolgimento della pleura mediastinica, le fessure interlobari e con riduzione del volume dell'emitorace interessato [117].

La TC con mezzo di contrasto resta la tecnica di imaging più utilizzata per la stadiazione clinica del mesotelioma fornendo informazioni migliori rispetto alla radiografia semplice per quanto riguarda le caratteristiche morfologiche e la stadiazione [118]. Tuttavia, è una tecnica che comunque presenta alcune criticità, soprattutto negli stadi iniziali di malattia, quando i processi pleurici maligni possono presentare caratteristiche di imaging sovrapposte alle lesioni benigne (come l'ispessimento o il versamento) e può risultare difficile differenziare l'uno dall'altro basandosi solo sull'imaging [119].

Come anche può rivelarsi complesso talvolta riuscire a differenziare il mesotelioma da altri processi eteroproliferativi maligni come metastasi pleuriche secondarie come tumori del polmone, mammari o linfomi, che presentano diversa prognosi e trattamento rispetto al mesotelioma [120].

Un difetto intrinseco della tecnica TC è la valutazione dei tessuti molli: le somiglianze riscontrate alla TC tra l'attenuazione tissutale del mesotelioma e le strutture toraciche adiacenti e la stessa stretta vicinanza spaziale di queste [121] determinano diverse imprecisioni nel predire l'invasione della parete toracica, l'interessamento della fascia endotoracica e dei muscoli intercostali o l'estensione diaframmatica [122]: l'invasione di quest'ultimo può essere suggerita da una massa di tessuto molle che circonda l'emidiaframma e l'assenza di un piano adiposo tra la superficie inferiore del muscolo e gli organi addominali sottostanti [123]. Questo in parte può essere risolto grazie all'integrazione con altre metodiche come la PET/TC e la risonanza magnetica (RM). In particolare, la RM permette una migliore valutazione dei tessuti molli e si è mostrata più accurata per valutare l'invasione diaframmatica e nel rilevare il coinvolgimento della fascia endotoracica e/o foci tumorali resecabili solitari [124].

Inoltre, la valutazione del coinvolgimento linfonodale in TC classicamente si basa sul criterio dimensionale, che spesso si rivela fallace poiché questi non sempre appaiono significativamente ingranditi, inoltre la presenza di ispessimenti irregolari della pleura

mediastinica a volte può inficiare la visualizzazione degli stessi. Infatti, la TC presenta una sensibilità del 60% e specificità del 70% nell'individuare metastasi linfonodali [112].

Pertanto, esiste il rischio che la TC possa sottostadiare la neoplasia e influenzare la scelta terapeutica del paziente, problema particolarmente rilevante se la malattia rientra negli stadi resecabili(T1-T3) ma il paziente risulta poi non resecabile (T4) [125].

Attualmente al fine di migliorare questa stadiazione pre-operatoria si è implementata l'accuratezza della tecnologia imaging, con scanner TC di ultima generazione multidetettore e multiplanare che consentono acquisizioni volumetriche a sezione sottile inferiori al millimetro su ogni piano [123]

La tomografia computerizzata, anche se con alcune limitazioni, permette quindi una valutazione preoperatoria dei pazienti affetti da mesotelioma, sia indicando un possibile planning terapeutico, come l'esclusione dalla terapia chirurgica radicale se si riscontrano invasioni delle strutture mediastiniche o interessamento della pleura controlaterale [126], sia guidando procedure biotiche percutanee per una accurata diagnosi e stadiazione [127].

Le linee guida suggeriscono inoltre un ruolo centrale della TC nel follow-up con una valutazione TC del torace e addome ogni 3-6 mesi nel corso del primo anno dopo il trattamento [76] per valutare eventuali complicazioni post chirurgia o possibili recidive, come la comparsa di una nuova formazione lungo i margini di resezione o nuove linfadenopatie mediastiniche [128].

La valutazione radiologica della risposta al trattamento è un punto cruciale per il mesotelioma [129]. Per i tumori solidi, che generalmente appaiono sferici o ovoidali, vengono confrontati i diametri delle lesioni pre e post terapia mentre per il mesotelioma, a causa del suo irregolare modello di crescita, venivano utilizzati i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [130].

Sono misurazioni unidimensionali del diametro più lungo del tumore che stimano la risposta al trattamento chemioterapico del mesotelioma fornendo dati prognostici e di sopravvivenza [131].

Tuttavia i RECIST non definivano il posizionamento e i limiti del diametro più lungo della massa tumorale target da misurare e per questo nel 2004 sono stati proposti gli mRECIST (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [132]: gli mRECIST si basano sulla misurazione su scansioni TC dello spessore tumorale perpendicolare alla parete toracica o al mediastino in due posizioni a tre distinti livelli del torace; la somma delle sei misurazioni fornisce un'unica misura pleurica e alla rivalutazione lo spessore pleurico viene misurato nella stessa posizione allo stesso livello [133].

La risposta del tumore alla terapia può mostrare:

- una remissione completa come la scomparsa di tutte le lesioni bersaglio senza evidenza di tumore altrove;
- una remissione parziale, con la riduzione di almeno il 30% della misurazione totale del tumore;
- una malattia progressiva come l'aumento di almeno il 20% della misura del tumore totale precedente o la comparsa di una o più nuove lesioni;
- una malattia stabile dove i pazienti non soddisfano né i criteri per definire una risposta parziale né per definire una progressione di malattia [129].

A causa di un'elevata variabilità inter e intra-osservatore e ad una sovraclassificazione dei mesoteliomi riscontrata in alcuni studi teorici [134], i criteri mRECIST sono stati aggiornati con i recenti mRECIST (Version1.1), che tengono conto nella misurazione unidimensionale anche dei diametri dei linfonodi patologici e di lesioni non pleuriche [135]

Attualmente è aumentato l'interesse per nuovi parametri quantitativi utili per la stadiazione, la valutazione prognostica e la valutazione della risposta del tumore alla terapia [136]. In particolare, è stata proposta la volumetria del tumore (VolCT), valutata con la ricostruzione tridimensionale delle scansioni TC, e lo spessore massimo pleurico, delle scissure e del diaframma misurato sulla TC assiale [133].

La volumetria tumorale può rappresentare una misura pratica delle dimensioni del tumore adattandosi alla sua morfologia diffusa e irregolare e si è dimostrata altamente

affidabile, riproducibile e indipendente dall'interpretazione dell'osservatore rispetto ai criteri mRECIST [134].

Si è visto che il volume del tumore era correlato in modo significativo con lo stadio T patologico, lo stadio N patologico e con la sopravvivenza globale [137]: i pazienti con volume tumorale preoperatorio inferiore a 100cm^3 avevano una sopravvivenza mediana di 22 mesi mentre quelli con un volume tumorale maggiore a 500cm^3 una sopravvivenza mediana di 11 mesi [138]; così lo spessore pleurico massimo superiore a 5,1 mm è stato associato ad una prognosi peggiore con una sopravvivenza mediana di 18 mesi [139].

Tutto ciò potrà migliorare l'attuale sistema di stadiazione e contribuire a ottenere una più accurata stratificazione dei pazienti e un perfezionamento delle diverse strategie terapeutiche [140].

1.6.1.4 Tomografia a emissione di positroni (PET) e tomografia a emissione di positroni/ TC (PET/TC)

Grazie alla capacità di fornire informazioni sia metaboliche che anatomiche su una lesione, la PET e la PET/TC sono emerse come importanti tecniche complementari per la valutazione della malattia pleurica maligna [123].

La tomografia a emissione di positroni è una metodica diagnostica di medicina nucleare comunemente utilizzata in ambito oncologico: identifica le alterazioni funzionali delle cellule maligne attraverso l'accumulo di radiotraccianti, come il 18-fluorodesossiglucosio (^{18}F -FDG) [141].

Le cellule neoplastiche sono solitamente più attive metabolicamente delle cellule non maligne e mostrano un elevato consumo del glucosio ed una maggiore espressione dei trasportatori di quest'ultimo [142]; il radiotracciante, analogo del glucosio, sfrutta questi trasportatori per entrare ed accumularsi nelle cellule maligne permettendo di distinguere le lesioni tumorali dai tessuti sani circostanti [143].

Nel mesotelioma la PET è un'indagine di secondo livello che rispetto all'imaging prettamente anatomico ha una migliore capacità di differenziare lesioni pleuriche benigne da quelle maligne, maggiore accuratezza nella stadiazione e di valutazione della risposta alla terapia [144].

Riesce a rilevare, con sensibilità più ampia della TC, l'estensione del tumore, l'interessamento linfonodale e la presenza di metastasi occulte intra ed extratoraciche [97]; infatti, sebbene il mesotelioma sia raramente metastatico alla diagnosi, è importante escludere questa possibilità per poter definire una corretta pianificazione della terapia [103].

Fondamentale è la capacità della FDG-PET nel differenziare la natura benigna e maligna di un ispessimento/versamento pleurico sospetto in base all'intensità dell'assorbimento del tracciante [145], andando ad influenzare la gestione clinica di questi segni patologici: se la lesione pleurica capta poco tracciante è possibile ridurre la necessità di procedure diagnostiche invasive suggerendo solo un follow-up radiologico con una TC, di contro il sospetto maligno richiede una verifica istologica [146].

Tuttavia, bisogna tener presente che l'imaging metabolico può produrre sia falsi negativi che falsi positivi: tumori molto piccoli o mesoteliomi di basso grado possono non captare il tracciante [146]; al contrario pleuriti infiammatorie/infettive, come la pleurite reumatoide, la tubercolare o la pleurodesi da talco, possono mostrare un accumulo di 18-FDG dovuto allo stato metabolico più elevato delle cellule infiammatorie presenti [147].

Altro limite della PET è la scarsa risoluzione spaziale che preclude l'identificazione dell'estensione transdiaframmatica del tumore e la corretta invasione della parete toracica [148]; per superare questi limiti si è integrato l'imaging funzionale della PET con quello anatomico della TC nella PET/TC, che ha dimostrato un'accuratezza diagnostica e stadiativa migliore delle singole metodiche [128].

Difatti la PET/TC, con la più dettagliata localizzazione delle lesioni avidi di FDG, mostra una maggiore accuratezza nel definire l'estensione del tumore e la rilevazione di metastasi occulte [149]. Non solo, consente l'identificazione di invasione metastatica nei linfonodi apparentemente normali di dimensioni alla TC ed in generale è associata a una maggiore sensibilità e specificità della stadiazione linfonodale [150].

Inoltre, contribuisce alla valutazione pre-procedurale, evidenziando al meglio le lesioni da indagare ulteriormente con la biopsia, con il fine di minimizzare errori e complicanze

del prelievo [151] e selezionare in modo più appropriato i pazienti per la chirurgia o la terapia multimodale [150].

La PET/TC risulta superiore alla sola PET nel differenziare la malattia pleurica maligna da quella benigna con una sensibilità dell'88,2% e una specificità del 92,9% [152].

Questa capacità differenziativa si avvale di valori semiquantitativi che si possono estrapolare dall'esame nucleare come il Valore di assorbimento standardizzato (SUV) [143]: è un parametro adimensionale definito come il rapporto tra la concentrazione di un radiotracciante nella lesione d'interesse e la concentrazione dello stesso, ipoteticamente distribuito in modo omogeneo, nell'intero corpo [153]; dipende da diversi fattori come il tempo che intercorre tra l'iniezione e l'imaging, il dosaggio dell'iniezione, i livelli di glucosio del sangue e il peso corporeo [154].

Nella pratica clinica, la misura più comunemente utilizzata per la sua alta riproducibilità tra gli operatori è il SUVmax, il valore più alto di SUV presente all'interno della lesione [155].

Il SUVmax è significativamente più elevato nel mesotelioma, con un valore medio di 3.4-6,5, rispetto al SUVmax medio riportato di 0,60-0,80 nelle malattie pleuriche benigne [147].

Alcuni studi hanno poi evidenziato come la PET/TC possa anche svolgere un ruolo nel fornire informazioni prognostiche nei pazienti con la neoplasia maligna pleurica [123].

SUVmax è infatti un fattore prognostico indipendente nel mesotelioma pleurico maligno [156]: si sono notati valori di captazione più elevati all'aumentare dello stadio della malattia, e anche tra i diversi sottotipi istologici del mesotelioma, con SUVmax più alto nel sarcomatoide e nel bifasico rispetto al sottotipo epiteliale [157].

Tuttavia, questa relazione non ha trovato unanime conferma in altri studi clinici e sono stati approfonditi altri parametri quantitativi come il volume metabolico totale (MTV) e la glicolisi totale della lesione (TLG) [158]: MTV rappresenta il volume del tumore metabolicamente attivo e il TLG è dato dal prodotto del MTV con il valore medio del SUV tumorale [153], quindi tiene conto sia dell'assorbimento di FDG che delle dimensioni del tumore [159].

Il TLG si è mostrato un marker prognostico migliore del SUVmax e del MTV, con valori più elevati riscontrati nei sottotipi non epitelioidi del mesotelioma associati a prognosi peggiore [160].

L'imaging funzionale riveste inoltre un ruolo centrale nel monitoraggio della risposta della neoplasia alla terapia [159]: è emerso da diversi studi clinici che le alterazioni metaboliche del tumore si manifestano prima dei cambiamenti morfologici durante il trattamento, in particolare con chemioterapici [161], e la PET quindi può identificare precocemente i pazienti responder o non responder alla terapia [160].

Ceresoli et al. nel loro studio hanno indagato il ruolo dell'imaging metabolico misurando le variazioni del SUVmax nei pazienti con mesotelioma trattati con chemioterapia palliativa dimostrando un'associazione statisticamente significativa tra una diminuzione del SUV e una più lunga sopravvivenza dei pazienti, in media 14 mesi per i responder contro i 7 mesi dei non responsivi [159].

Anche i parametri volumetrici TLG e MTV hanno confermato una buona valutazione della risposta al trattamento, oltretutto mostrando una maggiore sensibilità predittiva se confrontati al SUV [162]: il tempo della recidiva dopo la resezione chirurgica o della progressione del tumore dopo un ciclo di chemioterapia era molto più breve con valori più alti di TLG o MTV [163].

Attualmente sono disponibili due serie di criteri di risposta per monitorare i cambiamenti metabolici al trattamento antitumorale: i criteri dell'Organizzazione europea per la ricerca e la cura del cancro (EORTC), i primi criteri metabolici creati per i tumori solidi, e i criteri di risposta PET nei tumori solidi (PERCIST), proposti nel 2009 [164].

Ci sono varie differenze tra i due protocolli ed in generale i criteri EORTC considerano il SUVmax della lesione tumorale corretto sulla base della superficie corporea, mentre i PERCIST si basano più sul picco di massa corporea magra SUV (SUL) della lesione tumorale, per evitare errori di valutazione del SUV nei pazienti obesi [165].

Le risposte vengono definite come nei criteri anatomici RECIST con variazioni in percentuali dei SUV al livello basale e dopo il trattamento ma con diversi cut-off che determinano le tre categorie di risposta completa, parziale o progressione della lesione

tumorale [166]. I PERCIST considerano anche il TLG come parametro aggiuntivo e un aumento superiore al 75% di questo viene proposto come un'altra misura della progressione [167].

Confrontando i diversi criteri gli EORTC e i PERCIST mostrano una concordanza simile nella valutazione della risposta al trattamento ed entrambi sono predittori più accurati dei criteri anatomici valutati con TC, soprattutto nei pazienti con mesoteliomi non resecabili [166]. Recentemente i PERCIST hanno confermato il loro valore prognostico anche nei pazienti trattati con immunoterapia ad alte dosi [168].

Infine, le informazioni cliniche tratte dalla PET/TC predicono con maggiore accuratezza rispetto all'uso della sola TC la presenza di recidive [169]: dopo una pleurectomia radicale si può riscontrare all'imaging un tessuto di granulazione nei margini di resezione, ma se la valutazione semiquantitativa del radiotracciante rimane stabile o diminuisce nel tempo, questo permette di classificarla come una reazione benigna alla chirurgia e non come recidiva [158].

In questo modo la PET/TC rappresenta una metodica fondamentale per il follow up del mesotelioma maligno e per le strategie terapeutiche di scelta [170].

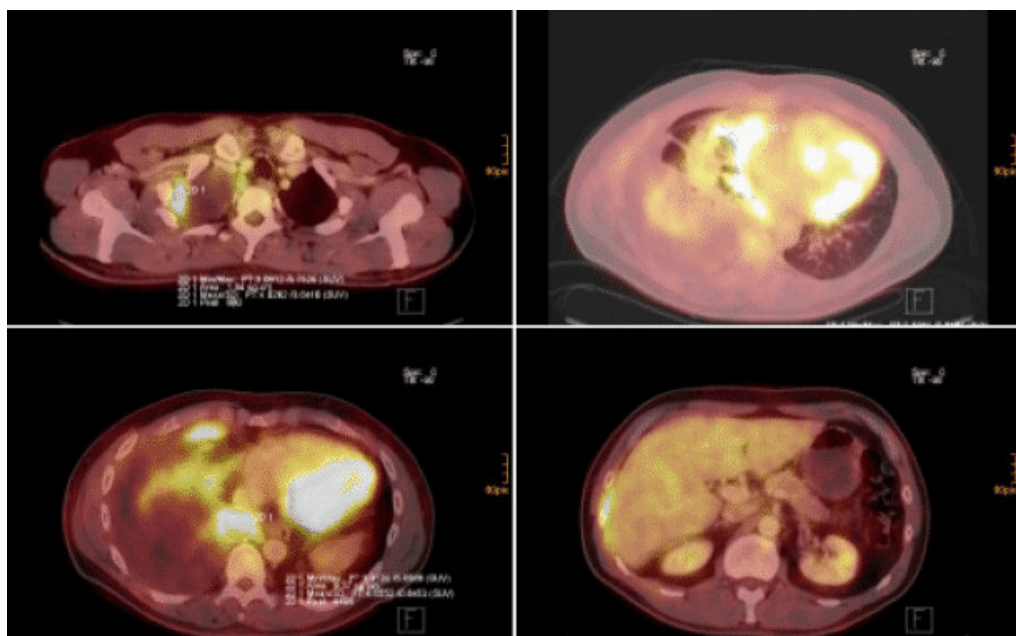


Figura 3: Immagini PET-TC di un mesotelioma pleurico maligno apicale destro che coinvolge la pleura viscerale e parietale nell'area costodiaframmatica della pleura (in basso a sinistra e a destra) e il pericardio (in alto a destra). [Per gentile concessione di

*Scientific Figure on ResearchGate. Available from:
https://www.researchgate.net/figure/FDG-PET-CT-images-malignant-pleural-mesothelioma-of-the-right-pleural-cavity-various_fig4_308046644*

1.6.1.5 Risonanza magnetica (RM)

Il ruolo della risonanza magnetica (RM) nella valutazione del mesotelioma è cresciuto negli ultimi anni e rappresenta una metodica complementare al restante imaging per la diagnosi e stadiazione della neoplasia [129].

Con la sua maggiore risoluzione spaziale e un migliore contrasto tra i tessuti molli e il tumore, permette di superare i problemi della TC nella gestione del mesotelioma e permette di razionalizzare l'utilizzo di esami più invasivi come la biopsia percutanea o la toracosopia [171].

Il mesotelioma può presentarsi alla RM come un versamento pleurico unilaterale iperintenso nelle immagini pesate in T2 o come ispessimento pleurico da isointenso a lievemente iperintenso nelle immagini pesate in T1 e moderatamente iperintenso in T2, rispetto all'adiacente muscolatura della parete toracica [128].

In generale le caratteristiche morfologiche del mesotelioma alla RM sono simili a quelle della TC, con la differenza di una migliore definizione dell'estensione alle strutture adiacenti e dell'eventuale invasione del mediastino [114].

La RM ha mostrato una maggiore sensibilità nel rilevare l'invasione della fascia endotoracica, del diaframma e della parete toracica [172] fornendo una più dettagliata stadiazione loco regionale [173].

Anche per questa ragione è spesso utilizzata come esame per la valutazione pre-operatoria e nel prevedere la reseccabilità del mesotelioma [174]

Tuttavia, resta ancora dibattuta la sensibilità nell'identificare le metastasi linfonodali e l'invasione pleurica viscerale [175].

Le tecniche con soppressione del grasso pesato in T2 e con il gadolinio come mezzo di contrasto sono le sequenze più affidabili per rilevare l'invasione delle scissure interlobari, segno utile per identificare uno stadio iniziale di malattia [172] [113].

Con una sensibilità del 100% e una specificità del 95% la risonanza magnetica permette un'ottima differenziazione della malattia maligna da quella benigna [175]: uno spessore inferiore a 1 cm, margine regolare, intensità di segnale ipo o isointensa su sequenze T2 sono stati definiti come segni di benignità; mentre lesioni con spessori maggiori di 1cm e margini irregolari suggeriscono una natura maligna [171].

Oltre alle caratteristiche morfologiche del tumore, la risonanza magnetica può fornire anche informazioni funzionali con l'uso di mezzo di contrasto paramagnetico, come il gadolinio, e metodi come la risonanza magnetica per immagini pesata in diffusione (DWI) [94].

La DWI è un tipo di tecnica che valuta i movimenti casuali delle molecole d'acqua all'interno dei tessuti: poiché le membrane cellulari limitano la diffusione dell'acqua, tramite il coefficiente di diffusione apparente (ADC) si può dedurre la cellularità della lesione e sospettare la sua malignità [176]: le lesioni maligne presentano un valore di ADC inferiore a quelle benigne [147].

Inoltre, la DWI ha mostrato una certa capacità nel differenziare i sottotipi istologici del mesotelioma in previsione all'approccio invasivo: non è stata trovata alcuna differenza statisticamente significativa tra i valori di ADC dei tumori bifasici e sarcomatoidi, mentre nella forma epitelioide sembrava essere significativamente più alto [177].

Ulteriore abilità della RM è la capacità predittiva nella valutazione della risposta precoce alla terapia: è stato dimostrato infatti che l'ADC aumenta significativamente nei responder a chemioterapia, radioterapia o terapie target [113].

Infine, la risonanza magnetica dinamica con mezzo di contrasto (DCE) può essere utilizzata per valutare la perfusione e la vascolarizzazione dei tumori e monitorare la risposta alla chemioterapia e ai nuovi farmaci antiangiogenici [178].

In conclusione, anche se presenta costi elevati, artefatti e una limitata disponibilità [115], la RM si è dimostrata una valida metodica aggiuntiva nella gestione del mesotelioma, in particolare per la più precisa estensione loco regionale e la conseguente strategia terapeutica [171].

1.6.2 Procedure biottiche

Sebbene i reperti radiografici e clinici possano essere altamente suggestivi, la diagnosi e la terapia definitive si basano tradizionalmente sulla valutazione istopatologica delle biopsie pleuriche [179].

I campioni utilizzati per la diagnosi del mesotelioma pleurico vanno dalla citologia del versamento pleurico, alle biopsie percutanee guidate da tecniche imaging, ai più accurati campionamenti istologici ottenuti tramite toracoscopia, mediche o chirurgiche (Video Assisted Thoracic Surgery-VATS), che hanno ormai sostituito le più invasive biopsie aperte [180].

Essendo i versamenti pleurici ricorrenti le manifestazioni più frequenti in un sospetto mesotelioma, la prima indagine di routine che viene solitamente praticata è l'esame citologico del liquido pleurico [84].

La toracentesi ha una sensibilità che varia dal 30% al 75% per la diagnosi di mesotelioma [181], ed andrebbe eseguita con guida ecografia per ridurre al minimo complicanze come emorragie o pneumotoraci [182].

Inoltre, i pazienti affetti possono essere anziani o polipatologici, con rischio di complicanze intra e postoperatorio molto elevato ed in questi casi i campioni citologici possono essere l'unico materiale disponibile [183].

Fondamentale è riuscire a prelevare quanto più possibile adeguate quantità di liquido, con abbondante cellularità per la produzione di strisci cellulari e citoinclusi per consentire l'esecuzione di colorazioni immunoistochimiche (IHC), nonché per la conservazione del materiale per future indagini [183].

Va tuttavia detto che, benchè esistano dei segni morfologici indicativi di malignità (ipercellularità, cellule multinucleate o con macronucleoli ecc.) [184], molte di queste caratteristiche sono condivise tra le lesioni reattive benigne e i mesoteliomi [185] e molti istotipi mesoteliali non possono essere identificati con l'analisi del liquido pleurico: infatti, ad esempio, i mesoteliomi epitelioidei tendono a rilasciare aggregati cellulari dalla loro superficie, mentre le forme sarcomatose e bifasiche più raramente si presentano clinicamente con versamento pleurico o si sfaldano in questo [25].

Stabilire quindi una diagnosi definitiva mediante il solo esame citologico rimane controverso per il rischio di falsi negativi e di incomplete diagnosi differenziali con altre neoplasie non pleuriche, come l'adenocarcinoma polmonare [186].

Con l'aiuto di tecniche ancillari come l'immunoistochimica si possono superare in parte queste difficoltà diagnostiche: sebbene non ci sia una colorazione specifica per il mesotelioma, un pannello di marcatori sia mesoteliali (calretinina, WT1, d2-40) che epiteliali (Moc31, BerEp4, CEA) può supportare la diagnosi differenziale tra la neoplasia maligna della pleura e l'adenocarcinoma [179]; allo stesso modo la perdita dell'espressione di BAP1 all'immunocitochimica e la delezione di p16 evidenziata nella metodica FISH aiutano a distinguere le lesioni reattive benigne dal mesotelioma maligno [186].

Va inoltre ricordato, che un prerequisito nella definizione di mesotelioma maligno è la dimostrazione dell'invasione della pleura o dei polmoni [97] quindi la citologia andrebbe sempre confermata con l'esame istologico, e se la biopsia non è fattibile, si deve supportare il dato citologico con reperti clinici o radiologici. [84].

Tra le prime metodiche biottiche utilizzate vi è la biopsia percutanea con ago sottile (FNAB), inizialmente eseguite "alla cieca" ed in tempi più recenti con varie metodiche di guida (ecografica, fluoroscopica, TC ecc.) [187]. Le metodiche blind hanno evidenziato una resa diagnostica di circa il 30%, dato che risulta molto condizionato dalla dimensione della lesione; tuttavia, queste sono oramai state escluse da tutte le linee guida [5].

Essendo in molti casi modesto il guadagno diagnostico rispetto alla sola citologia del versamento pleurico (senza considerare le potenziali complicanze) oggi è indicata in condizioni particolari come nei casi nei quali la cavità pleurica risulti difficilmente accessibile per la presenza di estese aderenze pleuro-polmonari o per scarsità/assenza di versamento pleurico [184].

L'ecografia toracica consente di eseguire biopsie su piccoli ispessimenti o noduli pleurici in modo rapido e sicuro senza alcuna esposizione alle radiazioni [5], mentre la TC del torace riesce a risolvere i limiti dell'ecografia rendendo accessibili le lesioni più prossime alle coste o paravertebrali [188].

La TC ha mostrato un'alta sensibilità nei casi di mesotelioma (87%) in particolare in pazienti con piccoli versamenti o complicati da eccessive aderenze, e in presenza di ispessimenti senza accumulo di liquido pleurico [180], rilevando lesioni anche più sottili di 5 mm [189].

Come già detto può essere indicata in caso di fragilità e comorbidità che non permettono di tollerare procedure più invasive come la toracosopia [5], anche se quest'ultima, con la sua maggiore capacità diagnostica, è sempre da preferire, in particolare quando sono presenti versamenti pleurici, e non masse, permettendo inoltre anche un eventuale approccio terapeutico attraverso la pleurodesi [190].

1.6.2.1 Toracosopia medica (TM)

Al momento la toracosopia è il metodo più affidabile per la diagnosi del mesotelioma, permettendo di confermare i sospetti citologici dei versamenti pleurici di origine incerta e definire le diagnosi delle lesioni identificate con indagini radiologiche [71]. La toracosopia, infatti, permette un'osservazione diretta e completa della pleura con approccio mininvasivo ottenendo validi e ampi campioni istologici [191]. Inoltre, consente la valutazione della cavità pleurica ai fini della stadiazione, in particolare la valutazione dell'invasione pleurica viscerale e diaframmatica, che risultano essere importanti fattori prognostici [192].

Nel 1910 Jacobaeus fu il primo ad esplorare l'intera cavità pleurica con un cistoscopio in un paziente con tubercolosi pleurica a scopo terapeutico [193] e da allora questa nuova procedura si è affermata sempre più, sia come approccio diagnostico che terapeutico, sia nelle patologie benigne che maligne [194].

Attualmente si distinguono una toracosopia eseguita sotto anestesia locale o in sedazione profonda con mantenimento del respiro spontaneo, la cosiddetta toracosopia medica (TM), e una più recente procedura chirurgica, ovvero la chirurgia toracoscopica video assistita (VATS) [195].

Entrambe hanno dimostrato elevate sensibilità e specificità diagnostiche di malignità pleurica: la TM fornisce risultati diagnostici in più del 92% dei casi di neoplasia, paragonabile alla VATS [196], e superiori alle altre indagini biottiche transtoraciche, anche per quanto riguarda l'accuratezza della sottotipizzazione dei mesoteliomi [197].

La toracosopia medica viene eseguita principalmente dagli specialisti pneumologi in sala endoscopica su paziente in anestesia locale o sedazione profonda, in respiro spontaneo [194]: viene fatta un' incisione generalmente nel 5°-6° spazio intercostale lungo la linea media-ascellare e introdotto un singolo trocar dove vengono inseriti gli strumenti operatori che permetteranno di drenare parte del liquido pleurico, migliorando la visualizzazione della cavità pleurica [198]. In caso di scarso o assente versamento, si può indurre artificialmente uno pneumotorace per ampliare la cavità, così da avere un cavo esplorabile [195]. Alcuni autori, tuttavia, hanno dimostrato come un'attenta valutazione ecografica prima della procedura, con l'individuazione di un valido "sliding sign" permetta l'esecuzione di toracosopie anche in assenza di liquido e senza preventiva induzione dello pneumotorace (i cosiddetti "cavi chiusi") [199].

I prelievi vengono ottenuti utilizzando torascopi rigidi o semirigidi: i semirigidi risultano essere di più semplice utilizzo (soprattutto negli operatori con una preparazione di tipo endoscopico) e permettono di raggiungere in modo più agevole le parti anteriori del cavo pleurico e le scissure pleuriche, sebbene forniscano prelievi più piccoli [194]. Nel caso del mesotelioma resta tuttavia più alta la capacità bioptica del torascopio rigido, che permette un più esteso campionamento anche su placche fibrose resistenti al prelievo [200].

All'esplorazione del cavo pleurico possiamo riscontrare un vasto quadro macroscopico: si possono osservare lesioni multiple suggestive di neoplasia come noduli o masse maggiori di 1 cm, spesso confluenti con un aspetto "grape like", ispessimenti biancastri che rivestono in modo irregolare le superfici pleuriche, in particolare le regioni posteriori e inferiori della diaframmatica e la parietale [201].

Lesioni utili per la diagnosi di mesotelioma sono la presenza di placche fibroialine irregolari con un aspetto "a cera di candela" vicine alle masse sospette [202], sebbene in alcuni casi si possano riscontrare segni macroscopici non specifici come infiammazioni e congestioni locali associate a linfangite, alternate a superfici pleuriche sane [203].

Sono soprattutto queste zone apparentemente integre che necessitano di biopsie multiple (si raccomandano almeno cinque biopsie con la tecnica dello "spellamento" e della "biopsia su biopsia"), ampie e profonde, comprendenti tessuto subpleurico [84] per valutare l'estensione della neoplasia e riuscire a diagnosticarla nelle fasi precoci [204]

La toracosopia permette di differenziare il mesotelioma dalle lesioni benigne con l'identificazione dell'invasione della pleura viscerale o del parenchima polmonare, anche se a volte le proliferazioni reattive benigne del mesotelio sembrano simulare un'infiltrazione del tessuto sottostante [185].

Resta tuttavia la criticità nel distinguere le lesioni dovute a neoplasia primaria della pleura dalle secondarie: infatti, macroscopicamente le metastasi pleuriche si presentano anch'esse con aspetto nodulare o ispessito alla TM, più spesso come reperto singolo e non come un quadro misto di lesioni, e raramente coinvolgenti la pleura diaframmatica [201].

Come già detto nel precedente capitolo, decisivo è l'apporto dato da tecniche immunoistochimiche e molecolari che consentono la conferma della derivazione mesoteliale della neoplasia rispetto ad altri tumori maligni o metastasi pleuriche, utilizzando gli stessi set di anticorpi applicati all'analisi citologica [104]: calretinina, WT1, mesotelina, citocheratina 5 sono alcuni dei marcatori più sensibili per la differenziazione mesoteliale, mentre CEA, napsina, TTF1, PAX 8 contraddistinguono più l'origine epiteliale delle neoplasie [184].

Non esistendo un anticorpo specifico per il mesotelioma sono necessari almeno due marcatori positivi e due negativi per la diagnosi dell'epitelioide, sottotipo con maggiori somiglianze istologiche con altri tumori epiteliali, come l'adenocarcinoma polmonare, il carcinoma mammario, tumori renali ecc. [205]

Molto più complesso è l'approccio nei confronti degli istotipi sarcomatoide e desmoplastico che tendono a perdere l'espressione dei marcatori mesoteliali e mantengono solo la positività ad alcune citocheratine [104]. Recentemente, la colorazione GATA3 nucleare positiva nel mesotelioma sarcomatoide è stata proposta come utile marker nella diagnosi differenziale dei carcinomi sarcomatoidi, che di solito non lo esprimono [206].

Dunque, la toracosopia si è dimostrata una procedura bioptica ottima per sopperire alla complessità diagnostica del mesotelioma permettendo di evitare il ricorso a indagini diagnostiche chirurgiche più invasive [207] come la toracotomia, che oggi è indicata solo in casi selezionati come la presenza di una cavità pleurica obliterata e inaccessibile

alle altre metodiche [190]. La toracosopia è invece una procedura sicura e ben tollerata riscontrando complicanze maggiori come infezione, emorragia, pneumotorace o fistola broncopleurica solo nell'1,8% e un tasso di mortalità è <0,5% [204].

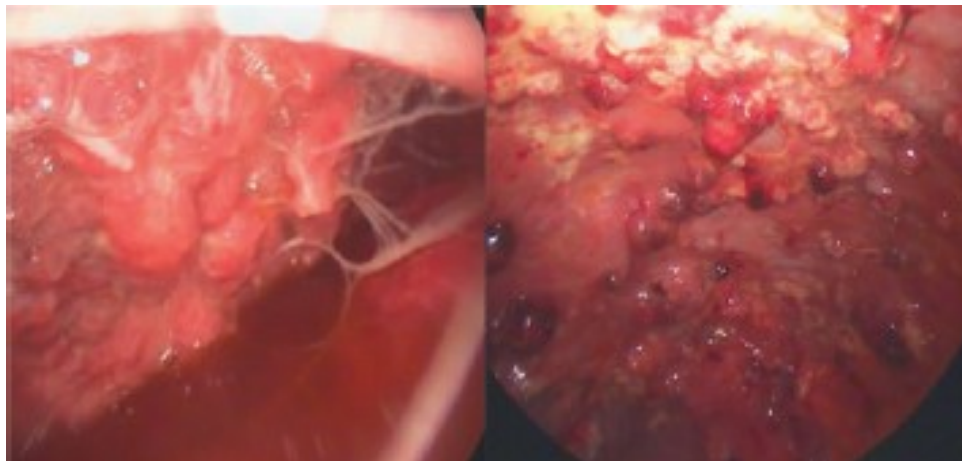


Figura 2. Immagini endoscopiche di mesotelioma pleurico maligno.

[Per gentile concessione di “Mesotelioma pleurico maligno” fonte [95] di Bibliografia]

1.6.2.2 Video assisted thoracic surgery (VATS)

La toracosopia video assistita è una procedura chirurgica, che richiede anestesia generale con intubazione selettiva con apposito dispositivo bilume e attento monitoraggio del paziente in sala operatoria [198]. Essendo più invasiva della toracosopia medica non tutti i pazienti sono candidabili alla metodica e viene considerata quando le altre indagini hanno fallito nella diagnosi [195] o quando presenti controindicazioni alla toracosopia medica, come un severo distress respiratorio e tosse incontrollabile [208].

La VATS permette il campionamento mirato di aree rappresentative del tumore all'interno della cavità pleurica con una sensibilità e una specificità diagnostica rispettivamente del 95% e del 100% [188].

L'abilità nell'osservare il coinvolgimento della parete toracica, delle superfici diaframmatica e pericardica indirizza un'adeguata scelta chirurgica, valutando se durante l'intervento definitivo il polmone possa essere risparmiato e se sia necessaria la resezione del pericardio e del diaframma [209].

Con la ridotta morbilità perioperatoria rispetto alla chirurgia a cielo aperto, la VATS riveste anche un ruolo importante nella gestione terapeutica del mesotelioma [210]: utile per drenare il versamento pleurico o per l'esecuzione di pleurodesi con talco, permette inoltre l'esecuzione di una resezione del parenchima (lobectomia, pneumectomia e decorticazione pleurica) [200].

Nonostante sia comparabile l'efficacia diagnostica dei due approcci toracoscopici, la medica è attualmente la più eseguita per la maggior sicurezza, evitando i rischi di una anestesia generale per il paziente e permettendo ricoveri più brevi [204].

1.6.2.3 Broncoscopia ecoguidata con agoaspirato transbronchiale (EBUS-TBNA)

L'agoaspirato transbronchiale ecografico endobronchiale è una metodica sicura e affidabile per la diagnosi e stadiazione di diverse patologie mediastino-polmonari [211], e negli ultimi anni si sta affermando la sua utilità non solo per neoplasie primitive polmonari ma anche per il mesotelioma [212].

Anche se raramente, la neoplasia pleurica si può presentare come una massa o come linfadenopatie mediastiniche senza versamento, quello che viene definito "dry mesothelioma" [213].

Con il broncoscopio introdotto nell'albero bronchiale è possibile eseguire biopsie transbronchiali sotto guida ecografica in tempo reale, attraversando la parete dei bronchi e campionando le lesioni sospette [214].

L'approccio con EBUS-TBNA si è dimostrato adeguato alla diagnosi e tipizzazione istologica nell'84% dei casi di mesotelioma, fornendo materiale citologico idoneo per una successiva conferma immunohistochimica [212].

È applicabile ogni qualvolta ci siano lesioni adiacenti alla trachea o ai bronchi principali e risulta particolarmente utile nei casi in cui ci siano difficoltà di accesso con la chirurgia o non sia praticabile una toracosopia medica per presenza di aderenze [215].

Oltre al fine diagnostico l'EBUS ha acquisito un ruolo importante per la stadiazione del mesotelioma, in particolare per identificare metastasi linfonodali, fondamentali per escludere la possibilità di un approccio terapeutico con chirurgia citoriduttiva [21].

La stadiazione non invasiva con imaging TC e PET-TC ha mostrato delle limitazioni nel rilevare l'interessamento linfonodale e ancor'oggi deve essere correlata patologicamente [216]; in uno studio Rice et al hanno rilevato una maggiore sensibilità dell'EBUS rispetto alle procedure stadiative invasive come la mediastinoscopia, superando il limite di quest'ultima nel raggiungere i linfonodi ilari e comportando minori complicanze nei tessuti peritracheali [217].

In caso di stazioni linfonodali non facilmente accessibili per via transbronchiale, come per i linfonodi paraesofagei, l'ecografia transesofagea (EUS) permette di integrare l'EBUS nella stadiazione della neoplasia [218].

Queste metodiche mininvasive sotto guida ecografica rappresentano dunque un ulteriore strumento nelle mani dello pneumologo interventista per la diagnosi e stadiazione del mesotelioma [215].

1.7 Terapia

I progressi nella gestione del mesotelioma includono metodi più semplici e più accurati di diagnosi patologica, di stadiazione e marcati miglioramenti nel trattamento della neoplasia, sia nel controllo locale, con resezione combinata alla chemio e radioterapia, sia nelle terapie sistemiche [219].

Allo stato dell'arte non esiste un trattamento curativo ottimale per il mesotelioma pleurico maligno e le diverse strategie attualmente disponibili mirano all'obiettivo di migliorare la qualità di vita e a garantire una maggiore sopravvivenza dalla patologia [220].

Varie sono le modalità terapeutiche impiegate nella gestione del mesotelioma, dalla chemioterapia alla chirurgia, alla radioterapia fino alle nuove target therapy che si stanno affermando, ed hanno dimostrato migliori performance come trattamento multimodale piuttosto che singolo [221].

Un team multidisciplinare dovrebbe indirizzare il paziente oncologico verso il più consono trattamento in base all'età e al suo performance status, all'estensione e al sottotipo della neoplasia, per definire lo scopo curativo o palliativo della terapia. [222].

1.7.1 Chirurgia

La maggior parte delle linee guida pubblicate considera la chirurgia un valido approccio curativo o palliativo per il mesotelioma, sebbene il suo beneficio rimanga controverso [223]: vi sono opinioni discordanti sull'effettiva utilità e sul vantaggio di sopravvivenza, in media di 14-18 mesi, essenzialmente la stessa dei pazienti non operati [224].

Sono due i principali interventi che vengono eseguiti con intento curativo, la pneumonectomia extrapleurica (EPP) e la pleurectomia/decorticazione (P/D) [225].

L'EPP è stato il primo intervento messo in atto nella patologia mesoteliale potenzialmente resecabile: con un approccio molto aggressivo si rimuove in blocco l'emitorace interessato, inclusa la pleura viscerale e parietale, il polmone coinvolto, i linfonodi mediastinici, il diaframma e il pericardio [226].

Comporta una non trascurabile mortalità, intorno al 4-9%, e le complicanze postoperatorie si verificano in oltre il 60% dei pazienti [227]: si riscontrano algie causate dall'ampia toracotomia e dalla riparazione o rimozione delle coste insieme ad una funzione respiratoria ridotta che può richiedere per sempre ossigeno supplementare [224].

Per questi motivi l'intervento deve essere proposto a pazienti selezionati con una rigorosa valutazione preoperatoria della funzione cardiorespiratoria e un'accurata stadiazione con TAC, PET ed EBUS/mediastinoscopia [228]: solo i pazienti con un buon stato funzionale, con malattia allo stadio iniziale, sottotipo epitelioide, e senza coinvolgimento linfonodale possono essere eleggibili per EPP [229].

La P/D rappresenta la variante chirurgica meno demolitiva, indicata per i tumori apparentemente confinati alla pleura [226]: eseguita mediante toracotomia aperta, consiste nella rimozione della pleura parietale e viscerale, inclusa la porzione adiacente al mediastino, e se necessaria anche del pericardio e diaframma (P/D estesa), lasciando intatto il polmone [230].

La P/D, prima considerata come trattamento solo palliativo o alternativa per coloro che non potevano tollerare la pneumonectomia, oggi si sta affermando come intervento chirurgico di scelta [226]: diversi studi hanno riportato risultati di sopravvivenza uguali

se non migliori rispetto all'EPP con un minor tasso di mortalità e morbilità dovuta al risparmio del polmone, permettendo un ottimo controllo dei sintomi e delle recidive del versamento pleurico [223].

Scopo della chirurgia, che sia EP o P/D, è rimuovere tutta la malattia macroscopica visibile raggiungendo la massima citoreduzione oncologica [231], sebbene una resezione completa (R0) sia teoricamente irraggiungibile a causa della limitata estensione dell'atto chirurgico per la vicinanza del tumore a strutture vitali come il cuore, l'aorta, la vena cava e l'esofago [227] con il rischio di una restante malattia microscopica [219].

Si sono osservate infatti sia recidive locali, più comuni nei pazienti sottoposti a P/D rispetto ai pazienti sottoposti a pneumonectomia extrapleurica (69% contro 38%, rispettivamente), sia recidive a distanza [232].

Pertanto, attualmente il trattamento del mesotelioma resecabile è più incentrato sulla combinazione della chirurgia con radiazioni e/o chemioterapia in un contesto bimodale, come trattamenti adiuvanti locale e sistemico, e in un contesto multimodale, in cui sia aggiungono terapie neoadiuvanti che permettono resezioni più contenute [219].

Attualmente il trattamento multimodale con chemioterapia neoadiuvante, P/D e radioterapia adiuvante sembra essere una delle combinazioni terapeutiche più promettenti, dato il maggior numero di pazienti che riesce a portare a termine tutto il percorso con una migliore sopravvivenza globale [233].

Quando non è possibile ottenere una resezione curativa per lo stadio avanzato della neoplasia la chirurgia acquisisce un ruolo palliativo per il controllo dei sintomi determinati dai versamenti pleurici massivi e ricorrenti [76]: tramite il drenaggio del versamento e l'obliterazione del cavo pleurico con sostanze sclerosanti viene impedito un nuovo accumulo di liquido migliorando la qualità di vita del paziente oncologico [116].

La pleurodesi con talco si è dimostrata efficace e sicura per la prevenzione dell'accumulo di liquidi ottenendo un controllo a lungo termine con un netto miglioramento della dispnea e del dolore toracico [234]: la somministrazione di talco, come sospensione liquida, può avvenire al letto del paziente attraverso un drenaggio

pleurico intercostale, definita tecnica “slurry”, o spruzzato direttamente sulla superficie pleurica durante una procedura toracoscopica (poudrage), con una miglior distribuzione dell’agente sclerosante su tutta la superficie pleurica [235].

In pazienti che presentano il polmone intrappolato dal tumore, anche dopo drenaggio pleurico, la pleurodesi chimica è controindicata e per ottenere un sollievo sintomatico e la riespansione del polmone viene presa in considerazione una decorticazione parietale e viscerale mediante toracotomia o VATS, quest’ultima meglio tollerata per la minor morbilità [234].

1.7.2 Chemioterapia

La maggior parte dei pazienti affetti da mesotelioma presenta una malattia in fase avanzata, associata a sintomatologia ingravescente, e il più delle volte non operabile [236].

In questi casi il trattamento sistemico con la chemioterapia si è dimostrata la principale terapia a scopo palliativo, non con un singolo agente chemioterapico, per l'efficacia limitata con tassi di risposta deludenti, ma in polichemioterapia [229].

Dal 2004 la terapia di prima linea è costituita dalla combinazione del cisplatino e un antifolato di terza generazione come il pemetrexed [237], con eventuale integrazione con acido folico e vitamina B12 per ridurre gli effetti collaterali del pemetrexed, come nausea, vomito, diarrea [236].

Da allora sono stati condotti numerosi studi che hanno esaminato altri farmaci chemioterapici come possibili sostituti, raltitrexed come valido antifolato al posto di pemetrexed [230] o il carboplatino, ottima alternativa al cisplatino, nella popolazione anziana in cui quest’ultimo non è tollerato, esibendo tassi di risposta e sopravvivenza comparabili e una minor tossicità ematologica, se combinato con pemetrexed [238].

L'associazione di gemcitabina e cisplatino è stata studiata in trial di fase 2 e può essere un'opzione ragionevole per i pazienti che non sono in grado di tollerare il pemetrexed [239].

Anche l'angiogenesi può rivestire un ruolo significativo nel mesotelioma e nello studio francese MAPS l'aggiunta di bevacizumab al doppietto di platino di prima linea ha determinato un modesto guadagno della sopravvivenza [229], sebbene siano stati

segnalati aumenti di tossicità come ipertensione, proteinuria ed eventi trombotici che ne hanno limitato l'approvazione come nuova strategia di cura [240].

Indipendentemente dalla scelta del trattamento sistemico di prima linea il paziente viene sottoposto a due-tre cicli di chemioterapia e, se all'imaging si evidenzia una risposta alla terapia si prosegue per altri due- tre cicli [5]; se invece è evidente una progressione della neoplasia o intolleranza al trattamento si può valutare un approccio di seconda linea o solamente una terapia di supporto per il paziente in condizioni più critiche [129].

In pazienti pretrattati con schemi basati sui derivati del platino e pemetrexed la scelta di chemioterapici di seconda linea ricade sui farmaci vinorelbina e gemcitabina in monoterapia, con un'efficacia migliore della sola terapia di supporto [241]; in caso di terapia di prima linea senza l'uso di pemetrexed, questo può essere considerato come chemioterapico di seconda linea, anch'esso in monoterapia [242].

1.7.3 Radioterapia

La radioterapia presenta un ruolo in evoluzione nel trattamento del mesotelioma pleurico maligno vista la discreta sensibilità della neoplasia alle radiazioni [243].

Può essere impiegata per molteplici scopi: come parte di una strategia di cura multimodale, come terapia profilattica nelle recidive dei tramiti chirurgici e come trattamento palliativo [244].

Nelle fasi iniziali della neoplasia pleurica con potenziale resecabilità la migliore possibilità di cura è stata affidata alla terapia trimodale, con la radioterapia come step successivo alla chirurgia per ridurre il rischio di recidive locoregionali di malattia [245].

Nel tempo l'efficacia di questa terapia adiuvante è stata messa in discussione per le non trascurabili tossicità determinate dalle radiazioni estese a tutte l'emitorace [246]: l'irradiazione coinvolge l'intera pleura mettendo a rischio organi vitali come cuore, fegato, esofago e determinando, in particolare dopo resezioni chirurgiche che risparmiano i polmoni, polmoniti iatrogene fatali [247].

Il trattamento radiante è diventato più fattibile e ragionevolmente sicuro solo negli ultimi anni, grazie a miglioramenti tecnici come la radioterapia ad intensità modulata (IMRT) e la radioterapia guidata dall'imaging, che hanno permesso una radiazione più mirata alla neoplasia contenendo gli eventi tossici severi nei tessuti vicini [246].

Recentemente nel protocollo SMART è stato riportato un nuovo approccio multimodale che prevede una radioterapia neoadiuvante con dosi di 25-30 Gy prima dell'intervento chirurgico EPP, i risultati sono promettenti ma da approfondire anche con le altre tecniche chirurgiche [248].

Durante le procedure biottiche diagnostiche per il mesotelioma esiste un rischio di impianti tumorali negli accessi praticati sulla parete toracica e per prevenire questa complicanza si è optato per una radioterapia mirata su questi siti [249].

Essendo limitata ad una zona ristretta l'irradiazione era ben tollerata ma i risultati di diversi studi non hanno riscontrato una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidiva nel sito della procedura [250] e per questo non viene più raccomandata come trattamento preventivo, ad eccezione di una dimostrata resezione chirurgica con margini positivi in cui è consigliata la radioterapia nei tramiti toracici [21].

Infine, una valida utilità della radioterapia è quella palliativa: nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico in fase avanzata l'infiltrazione della parete toracica è causa di un dolore neuropatico spesso resistente al trattamento con antidolorifici, e le radiazioni toraciche permettono un adeguato miglioramento del dolore in almeno una metà di pazienti [251].

1.7.4 Immunoterapia

In ambito oncologico l'interesse per l'immunoterapia sta rapidamente aumentando e diversi studi sono in corso per evidenziare un potenziale ruolo del sistema immunitario anche nel mesotelioma [252].

È noto che, come meccanismi di progressione tumorale, le cellule neoplastiche acquisiscano capacità di risposta ed elusione ai mediatori immunitari che tentano di contrastare il processo [236]. Nel mesotelioma è stata accertata un'aumentata espressione di ligandi inibitori dei linfociti T, come l'antigene 4 associato ai linfociti T citotossici (CTLA4) e la proteina di morte programmata 1 (PD-1) e il suo corrispettivo ligando (PDL-1), in particolare nelle forme più aggressive e con istotipi non epitelioidi [253].

Si è quindi indirizzata una ricerca clinica verso gli inibitori di questi check point immunitari come nuove strategie sia di prima che seconda linea, nei pazienti con mesotelioma non resecabile o recidivante [103].

Se l'uso dell'anticorpo tremelimumab, un inibitore anti-CTLA4, da solo non ha mostrato alcun beneficio rispetto al placebo nei pazienti precedentemente trattati [254], nello studio CONFIRM il nivolumab (anticorpo monoclonale anti PD-1) ha incrementato in modo statisticamente significativo la sopravvivenza globale nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico pretrattati con almeno una linea di chemioterapia [255].

Un successivo studio ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del trattamento di seconda o terza linea del nivolumab, impiegato da solo, e associato con ipilimumab, anti CTLA4, e i risultati sono stati più promettenti con la combinazione dei due anticorpi [256].

Questa combinazione è stata riproposta nello studio CheckMate-743 come terapia di prima linea per mesoteliomi non resecabili, alternativa al cisplatino/carboplatino più pemetrexed: il beneficio è stato evidente sia per termini di sopravvivenza che di qualità di vita, in particolare per i sottotipi non epitelioidi [205].

Sono in corso trial clinici dove l'immunoterapia è associata alla chemioterapia tradizionale come trattamento di prima linea e i risultati sono promettenti, a dimostrazione del ruolo crescente che sta rivestendo questa nuova strategia terapeutica nella gestione del mesotelioma [230].

2. STUDIO SPERIMENTALE

2.1 Obiettivo generale dello studio

Come descritto nei capitoli precedenti è nota da decenni la natura aggressiva e maligna del mesotelioma pleurico e, sebbene siano stati intrapresi diversi provvedimenti per ridurre i fattori di rischio e prevenire l'insorgenza di questa neoplasia, non bisogna cadere nell'errore di ritenerla una patologia in decrescita.

Considerata la non trascurabile incidenza del mesotelioma maligno nella nostra regione, legata alle intense attività industriali della petrolchimica e calzaturiera, si è voluti studiare, in modo retrospettivo, questa patologia nei pazienti afferiti presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, con l'obiettivo di valutare eventuali

correlazioni tra i diversi approcci diagnostici (invasivi e non invasivi) e il dato istologico definitivo.

Lo studio in particolare si pone come obiettivo primario la valutazione di eventuali relazioni tra l'istotipo del mesotelioma (studiato come variabile dicotomica, in particolare l'epitelioideo vs non-epitelioideo) e parametri radiologici e medico nucleari di semplice utilizzo e la loro eventuale capacità nel discriminare i diversi istotipi (studiato come variabile dicotomica in particolare epitelioideo vs non-epitelioideo).

Nello specifico, per quanto attiene la medicina Nucleare, è stato usato il SUVmax, mentre per quanto attiene le TC è stato utilizzato lo spessore pleurico.

Tutte le misurazioni sono state effettuate in corrispondenza della lesione con maggiore captazione rilevata alla TC (spessori secondo mRECIST). Qualora la TC con mdc non fosse stata disponibile lo spessore è stato misurato sulle immagini TC della PET/TC. In casi di patologia estesa (circonferenziale -> non target L) ed uniformemente captante, le misurazioni sono state prese nel punto di spessore maggiore.

Sono state poi valutate eventuali relazioni esistenti tra il quadro macroscopico all'esame toracoscopico sia con il SUVmax che con lo spessore pleurico.

Sono state poi eseguite delle sottoanalisi per valutare l'impatto che parametri antropometrici, in (particolare sesso ed età alla diagnosi) possono avere nella capacità della TC e della PET/TC di discriminare l'istotipo del mesotelioma

2.2 Materiali e metodi

2.2.1 Disegno di studio

Tipo di studio

Il presente lavoro è uno studio retrospettivo.

2.2.2 Popolazione

Lo studio prevede il reclutamento di tutti i pazienti maggiorenni, di entrambi i generi, afferiti all'Azienda Ospedaliero-Universitaria della Marche (già Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti) di Ancona dal 1 Gennaio 2011 al 31 Dicembre 2021 con diagnosi definitiva all'esame istologico di mesotelioma pleurico, indipendentemente dall'istotipo

Criteri di inclusione ed esclusione

Criteri di inclusione

- a. Età \geq 18 anni;
- b. Diagnosi di mesotelioma effettuata con qualunque tecnica bioptica e valutata presso l'anatomia patologica dell'Azienda Ospedaliera delle Marche dal 1 Gennaio 2011 al 31 Dicembre 2021;
- c. Disponibilità di TC e PET al momento della diagnosi.

Criteri di esclusione

Stante la natura retrospettiva dello studio, saranno esclusi dall'analisi tutti i pazienti dei quali non sarà possibile risalire a tutte e 3 le seguenti procedure:

- Esame bioptico
- TC torace con MDC
- PET/TC

2.2.3 Outcomes

Outcome primario

Valutazione della relazione tra:

- a) Istotipo (sia generale sia come variabile dicotomica epitelioideo vs non-epitelioideo) e SUVmax;
- b) Istotipo (sia generale sia come variabile dicotomica epitelioideo vs non-epitelioideo) e spessore pleurico.

Subgroup analysis

Impatto che i parametri antropometrici (sesso ed età alla diagnosi) hanno sulla capacità di SUVmax e spessore pleurico di prevedere l'istotipo

Outcomes secondari

- a) correlazione tra istotipo e sesso
- b) correlazione tra istotipo ed età di insorgenza
- c) correlazione tra istotipo ed aspetto macroscopico
- d) correlazione tra istotipo e procedura bioptica
- e) correlazione tra istotipo e volume di liquido pleurico evacuato

- f) correlazione tra SUVmax alla PET/TC ed aspetto macroscopico
- g) correlazione tra spessore pleurico alla TC torace ed aspetto macroscopico

2.2.4 Analisi statistica

Per la statistica descrittiva le variabili continue sono state studiate come medie e deviazioni standard, mentre per quelle categoriche è stato usato il valore assoluto.

La correlazione tra istotipo (considerato come variabile dicotomica epitelioideo vs non-epitelioideo) ed i parametri di imaging (SUV e spessore pleurico) è stata calcolata utilizzando la point biserial correlation. Il confronto tra gruppi (epitelioide vs non epitelioide) è stata eseguita con il test di Mann Whitney.

Il livello di significatività è stato fissato a $p = 0.05$ per tutte le analisi statistiche.

Aspetti Etici

Per quanto riguarda gli aspetti etici dello studio, questo rispetta i criteri della Dichiarazione di Helsinki nella sua ultima versione.

Vista la natura retrospettiva del presente lavoro e delle difficoltà nell'ottenere il consenso informato in un significativo sottogruppo di pazienti (pazienti deceduti o persi al follow-up), abbiamo ottenuto dal nostro comitato etico una rinuncia al consenso informato secondo l'autorizzazione ufficiale sui dati personali management per la ricerca (Gazzetta Ufficiale n.72 del 26 marzo 2012).

Non vi sono conflitti di interesse da parte di nessuno dei soggetti coinvolti nello studio

2.3 Risultati

Un totale di 187 pazienti ha ricevuto una diagnosi di mesotelioma pleurico maligno nel periodo di studio; 154 erano maschi, 33 femmine, con un'età media di 73.9 anni. La distribuzione dei diversi istotipi è riassunta nella Tabella1.

Di questi sono stati considerati solo i soggetti che rispondevano ai criteri di eleggibilità per tale studio, ovvero i pazienti per i quali era disponibile la TC e PET/TC all'atto della diagnosi.

Il campione finale è risultato composto da 35 pazienti, di cui 29 maschi (82.9%) e 6 femmine (17.1%), età media pari a 70.3 ± 9.2 anni.

La maggior parte delle diagnosi di mesotelioma è stata ottenuta tramite metodica toracoscopica in 31 casi (88.6%), solo in 4 casi (11.4%) per mezzo di tecnica percutanea.

Il materiale istologico, indirizzato poi all'analisi anatomopatologica, è stato prelevato da pleura non specificata in 15 pazienti (42.9%), in 20 casi (57.1%) dalla pleura parietale e nessun caso rilevato su pleura viscerale.

Come mostra la Tabella 2, l'istotipo più rappresentativo del campione è risultato il mesotelioma epitelioideo, individuato nel 71.4% dei pazienti (25 casi), secondo il bifasico nell'11.4% (4 casi); 1 solo paziente mostrava istotipo sarcomatoide, così come il desmoplastico e il sottotipo epitelioide tubulare (2.9%).

Nel 8.6% del campione si è riscontrato un mesotelioma non altrimenti specificato (3 casi).

A livello macroscopico diverse sono state le caratteristiche dei mesoteliomi raccolte dalle toracoscopie: in primis il versamento pleurico, che si presentava nell'emitorace destro nel 31.4% dei soggetti (11 casi) e in quello sinistro nel 34.3% (12 casi), con una quantità media di liquido drenato di 1432.5 ± 886.6 cc per paziente. L'aspetto del liquido pleurico si presentava sieroematoso in 8 pazienti (34.8%), giallo carico in 7 (30.4%), citrino in 6 casi (26.1%) ed emorragico in 2 soggetti (8.7%).

Mentre il 14,3% non mostrava alcuna lesione, nel 51.4% dei soggetti si sono rilevate lesioni multiple, interessando in particolare il quadrante costale inferiore: 12 pazienti presentavano ispessimenti pleurici (34.4%), 14 i micronoduli (40.0%), 2 aderenze (5.7) e 7 pazienti presentavano vegetazioni (20.0%), di cui si riferiva, per un solo caso, la dimensione di 1cm e in 4 casi l'aspetto roseo.

Dal quadro toracoscopico nel 40.0% dei soggetti si è osservata una superficie pleurica iperemica (14 casi) e nel 2.9% iperemia dei vasi intercostali (1 caso); il 5,7 % dei pazienti mostrava un aspetto lardaceo (2 casi) e nessun'evidenza di linfangite o pachipleurite nel campione considerato.

La distribuzione delle lesioni riscontrate ha interessato, in particolare, la pleura parietale nel 65.7% dei pazienti (23 casi), la diaframmatica per il 42,9% (15 casi), la viscerale nel

31.4% (11 casi) e in minor modo la pleura costale (solo in 4 casi pari all'11.4%), e mediastinica in 1 solo caso (2.9%).

Si è infine osservato un coinvolgimento delle scissure pleuriche in 2 casi (5.7%) senza alcun riscontro di estensione al pericardio.

Dal punto di vista radiologico e medico nucleare sono stati calcolati sulle lesioni lo spessore pleurico medio di 21.1 ± 16.9 alla TC e il SUVmax medio di 7.1 ± 4.8 alla PET/TC.

Andando a confrontare, inizialmente, i diversi istotipi con lo spessore pleurico medio TC e con il SUV max medio non è emersa alcuna relazione statisticamente significativa per entrambe le valutazioni.

Allo stesso modo non si sono ottenute valide correlazioni tra l'aspetto macroscopico alla toracosopia con lo spessore alla TC.

È stata tuttavia rilevata una significativa relazione tra SUV max medio delle lesioni alla PET/TC rispetto ad un particolare aspetto della toracosopia, ovvero la presenza di vegetazioni ($p < 0.0001$): si è dimostrato un SUV max mediano pari a 10.9 (IQR:9-18) quando i mesoteliomi si presentano alla toracosopia con vegetazioni e un SUV max mediano pari a 3.5 (IQR:2-4.8) nei soggetti che ne erano sprovvisti.

3. DISCUSSIONE

Nel mesotelioma pleurico maligno la diagnosi può rivelarsi una sfida complessa ed è per questo che negli anni sono stati messi in atto diversi approcci diagnostici nell'identificare la neoplasia [257]. Sebbene le linee guida indichino la biopsia pleurica in corso di toracosopia come "gold standard" per la diagnosi [21], per alcuni pazienti, fragilità o comorbidità significative possono precludere tale approccio, tale da rendere la ricerca di metodiche meno invasive un importante campo di studio [258].

Indiscutibilmente la TC è un'indagine radiologica chiave nei pazienti con sospetta neoplasia pleurica [259] e, come abbiamo già descritto nei capitoli precedenti, alcuni segni radiologici permettono fortemente di sospettare la presenza di una malignità.

Diversi studi hanno valutato i punti di forza e di debolezza della TC da una prospettiva diagnostica: Maasilta et al. sono stati tra i primi a confrontare retrospettivamente segni radiologici, ottenuti con Tc con mdc in 33 pazienti con diagnosi di mesotelioma maligno, ottenute sia tramite le tecniche diagnostiche più utilizzate a quel tempo (toracotomie o toracoscopie) che post mortem su autopsie. L'indagine radiologica era stata in grado di rilevare i versamenti pleurici di 20/21 pazienti con diagnosi di mesotelioma, e di evidenziare, tramite l'uso del contrasto, gli ispessimenti pleurici in buona parte dei soggetti esaminati, fornendo le esatte localizzazioni delle lesioni pleuriche, con limitazioni per quanto riguardava l'interessamento della pleura diaframmatica e della parete toracica [260].

Allo stesso modo Metintas et al, attraverso uno studio di 99 pazienti affetti da mesotelioma maligno pleurico, conclusero che una o più caratteristiche TC tra invasione pleurica mediastinica, nodularità pleuriche e ispessimenti pleurici maggiori di 1 cm, erano altamente predittive di malignità pleurica [261].

Più recenti studi, tuttavia, hanno messo in discussione gli esiti positivi ottenuti fino ad allora: Hallifax et al., con una revisione retrospettiva, analizzando un'ampia coorte di pazienti con sospetta malattia pleurica maligna, hanno valutato la sensibilità e la specificità della TC nel rilevare la neoplasia pleurica prima dell'istologia definitiva, ottenuta tramite toracosopia: il risultato raggiunto è stata una sensibilità del 68,2%, con un valore predittivo negativo di solo il 65%, il che implicava che circa un terzo dei pazienti con neoplasia presentava un referto TC benigno [262].

Anche lo studio di Tsim et al. ha confermato delle prestazioni TC significativamente inferiori rispetto a quanto precedentemente riportato in studi di ricerca più piccoli, suggerendo che l'uso della sola TAC per determinare quali pazienti dovrebbero essere sottoposti a biopsie pleuriche non risultava sufficiente [259].

I risultati del nostro studio si allineano a queste ultime evidenze: prendendo in considerazione come parametro radiologico lo spessore medio pleurico non abbiamo ottenuto significative relazioni tra TC e aspetto macroscopico all'esame toracoscopico.

Inoltre, la procedura radiologica nel nostro campione non ha mostrato valide associazioni con i diversi sottotipi istologici del mesotelioma. Precedenti studi avevano

riscontrato correlazioni significative tra segni TC, come il coinvolgimento della pleura mediastinica, l'invasione del pericardio e della parete toracica, più nell'istotipo sarcomatoide (Sahin et al) [263] o la presenza di un abbondante versamento pleurico più frequente nel mesotelioma epitelioideo (Seely et al) [264]. Tuttavia, questi lavori pur avendo reclutato un maggior numero di pazienti, avevano fallito nel trovare associazioni tra lo spessore pleurico all'esame TC e gli istotipi.

Indubbiamente un limite del nostro lavoro è stato la sua natura retrospettiva e la piccola numerosità campionaria presa in considerazione; inoltre, la stessa metodica TC può presentare alcune limitazioni, come una scarsa differenziazione dei tessuti molli, e un modello di crescita irregolare con il quale spesso si presenta il mesotelioma, che contribuisce a rendere le misurazioni delle lesioni singole non facili e soprattutto precise [265].

Per questo attualmente si sta puntando l'attenzione su parametri TC più oggettivi e con minor rischio di differenze inter-osservatori come il VolCT con il fine di potenziare le capacità diagnostiche della metodica [134].

Abbiamo già precedentemente descritto l'importante ruolo che la PET/TC sta dimostrando nella gestione del mesotelioma, sia per la sua accuratezza nella stadiazione della neoplasia che nella valutazione della risposta alla terapia [115].

In particolare, è ormai riconosciuta la capacità del valore semiquantitativo SUVmax di distinguere le lesioni benigne e maligne pleuriche e di predire la sopravvivenza alla malattia pleurica [147].

Con il presente lavoro si è posti l'obiettivo di approfondire il potere diagnostico della PET/TC, valutando possibili correlazioni tra l'attività metabolica del tumore calcolata mediante SUVmax medio con i reperti pleurici endoscopici e gli istotipi del mesotelioma.

Pinelli et al., analizzando 33 casi di mesotelioma diagnosticati con toracoscopia e approcciati con PET/TC pre-diagnostica, hanno riscontrato significative associazioni tra le due indagini, sia per il coinvolgimento della pleura viscerale che per la presenza di lesioni nodulari: i valori di SUVmax mediano erano molto più alti nei pazienti con noduli pleurici [266].

Al contrario, Roca et al hanno riportato due casi di mesotelioma pleurico risultati falsi negativi alla PET/TC, mentre alla valutazione endoscopica erano evidenti i versamenti pleurici e lesioni piatte o nodulari, sospetti di malignità, constatando che le piccole dimensioni e la ridotta attività metabolica di tali lesioni potessero ridurre l'abilità della metodica nucleare nel rilevarle [267].

In questo studio si è ottenuta una significativa associazione tra PET/TC e reperti macroscopici: si è dimostrato che il SUVmax aumenta significativamente nei pazienti che presentano vegetazioni all'endoscopia, mentre tutte le altre caratteristiche non hanno fornito simili risultati.

Tale caratteristica potrebbe essere spiegata con la necessità della PET di studiare una sorta di "massa critica" capace di generare una significativa attività metabolica. Lesioni con una tendenza ad avere un aspetto più lineare (come spesso accade nel mesotelioma), possono generare valori più bassi di SUV, che rendono difficile la differenziazione rispetto alle lesioni benigne come ad esempio la pleurite aspecifica.

Pertanto, possiamo concludere che solo nei casi nei quali il mesotelioma si presenti come nodulo e addirittura massa, la capacità diagnostica PET appare affidabile, mentre negli altri casi può fornire falsi negativi.

Per quanto riguarda la capacità predittiva del sottotipo istologico generalmente gli istotipi epitelioidi tendono ad essere metabolicamente meno attivi alla PET/TC, rispetto agli altri sottotipi [268].

Il nostro studio presenta una tendenza in tale senso, tuttavia, soprattutto per la scarsa numerosità del campione, non siamo stati in grado di raggiungere la significatività statistica.

Tale dato trova conferma in altri studi come quello di Abe et al. eseguito su 31 casi di mesotelioma [269], va tuttavia segnalato che altri lavori più ampi come quello di Lococo et al. su 210 soggetti, hanno evidenziato un SUVmax significativamente più elevato negli istotipi sarcomatoide e bifasico [270].

4. CONCLUSIONI

Con questo studio retrospettivo per la prima volta si è voluti porre l'attenzione su una neoplasia che seppur rara rispetto ai grandi killer del polmone(come l'adenocarcinoma) risulta essere estremamente aggressiva in una realtà di più modeste dimensioni come quella rappresentata dalla regione Marche in generale e dalla provincia di Ancona in particolare, e ci si è posti l'obiettivo di valutare nella nostra realtà parametri di semplice utilizzo come lo spessore pleurico e il SUV max, facilmente eseguibili e reperibili attraverso approcci meno invasivi e più comuni, come TC e PET/TC.

Correlando le caratteristiche macroscopiche della toracosopia e i sottotipi mesoteliali con i parametri radiologici e nucleari, si è ottenuto che il SUVmax alla PET/TC mostra una valida utilità nel predire la malignità solo quando il mesotelioma presenta vegetazioni all'aspetto toracoscopico.

Il presente lavoro mostra tuttavia numerose limitazioni che devono essere sottolineate. In primo luogo, è intrinsecamente limitato dal tipo di studio, monocentrico retrospettivo piuttosto che multicentrico prospettico; in secondo luogo, la dimensione del campione è risultata piccola.

Coinvolgendo più centri di riferimento e campioni più ampi si potrebbero raggiungere ulteriori e validi risultati, utilizzando anche alternativi parametri radiologici, come il volume tumorale alla TC (VolCT) o caratteristiche nucleari, come il volume metabolico totale (MTV) e la glicolisi totale della lesione (TLG) alla PET/TC.

5. BIBLIOGRAFIA

- [1] Frank E. Mott, «Mesothelioma: A Review,» *The Ochsner Journal*, vol.12, pp. 70-79, 2012.
- [2] T. G. C. Observatory, «Cancer Today, International Agency for Research on Cancer IARC,» Dicembre 2020. [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
- [3] Odgerel C-O, Takahashi K., Sorahan T. et al. «Estimation of the global burden of mesothelioma deaths from incomplete national mortality data,» *Occup Environ Med*, n. 74, pp. 851-858, 2017.
- [4] Bianchi T. and Bianchi C, «Global mesothelioma epidemic: Trend and features,» *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, vol. 18, pp. 82-8, 2014.
- [5] Scherpereel A, Opitz I., Berghmans T. et al.«ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma,» *Eur Respir J*, vol. 55, 2020.
- [6] Furuya S., Odgerel C-O., Takahashi K. Et al. «Global Asbestos Disaster,» *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 15, n. 1000, 2018.
- [7] Marinaccio A., Binazzi A., Bonafede M. et al., «Malignant mesothelioma due to non-occupational asbestos exposure from the Italian national surveillance system (ReNaM): epidemiology and public health issues,» *Occupational & Environment Medicine Journal*, vol. 72, pp. 648-655, 2015.
- [8] Marinaccio A., Montanaro F., Mastrantonio M. et al. «Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy: a model based on asbestos consumption figures support results from age-period-cohort models,» *International Journal of Cancer*, vol. 115, pp. 142-147, 2005.
- [9] Kameda T., Takahashi K., Rokho T. et al. , «Asbestos: use, bans and disease burden in Europe,» *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 92, pp. 790-797, 2014.
- [10] LaDou J., Castleman B., Frank A. et al. «The Case for a Global Ban on Asbestos,» *Environmental Health Perspectives*, vol. 118, n. 7, 2010.
- [11] IARC, «Some Inorganic and Organometallic Compounds,» in *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Lione, 1973.
- [12] I. L. O. and W. H. O, «Outline for the Development of National Programmes for Elimination of Asbestos-Related Diseases,» 1 gennaio 2007. [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-SDE-PHE-07-02>.
- [13] I. L. O., «Resolution Concerning Asbestos,» in *Ninety-fifth International Labour Conference, Geneva. Report of the Committee on Safety and Health*, Geneva, 2006.
- [14] L. Kazan-Allen, «International Bans Asbestos Secretariat: Current Asbestos Bans,» 28 ottobre 2022. [Online]. Available: http://www.ibasecretariat.org/alpha_ban_list.php.
- [15] K. Sinn, B. Mosleh e M. A. Hoda, «Malignant pleural mesothelioma: recent developments,» *Current*

Opinion in Oncology, vol. 33, pp. 80-86, 2021.

- [16] A. Marinaccio, A. Binazzi, D. D. Marzio et al., «Pleural malignant mesothelioma epidemic: incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register,» *International Journal of Cancer*, vol. 130, pp. 2146-2154, 2012.
- [17] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, *Decreto legge 27 marzo 1992 n.257 Norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto.*, 1992.
- [18] S. S. Alessia Angelini, «Pandemia e amianto: non perdiamo l'occasione di migliorare i nostri ambienti di vita,» *Epiprev*, vol. 44, p. 109, 2020.
- [19] Gruppo di lavoro dell'AIE, «Effetti dell'amianto sulla salute. Documento dell'Associazione Italiana di Epidemiologia,» 5-6 settembre-dicembre 2020. [Online]. Available: https://associazioneitalianaespostiamianto.org/wp-content/uploads/2021/04/Epidemiologia-e-Prevenzione-327_att1-patologia-da-amianto-1.pdf. [Consultato il giorno dicembre 2022].
- [20] Marinaccio A., Binazzi A., Di Marzio D. et al. «Settimo rapporto Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi INAIL,» dicembre 2021. [Online]. Available: <https://www.inail.it/cs/internet/docs/alg-pubbl-il-registro-nazionale-mesoteliomi-settimo-rapporto.pdf>. [Consultato il giorno dicembre 2022].
- [21] AIOM, «Linee guida mesotelioma pleurico 2021,» 26 gennaio 2022. [Online]. Available: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2022/01/LG-305-AIOM_Mesotelioma.pdf. [Consultato il giorno dicembre 2022].
- [22] Marinaccio A., Binazzi A., Bonafede M. et al. «Sesto Rapporto Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi INAIL,» settembre 2018. [Online]. Available: <https://www.inail.it/cs/internet/docs/alg-pubbl-registro-nazionale-mesoteliomi-6-rapporto.pdf>. [Consultato il giorno dicembre 2022].
- [23] A. Marinaccio, «CGIL Convegno Nazionale Amianto,» 6 maggio 2022. [Online]. Available: <https://binaries.cgil.it/pdf/2022/05/06/075752497-affe0ba6-fc9c-46f6-ba55-d8041714bb37.pdf>. [Consultato il giorno dicembre 2022].
- [24] A. Zona, Fazzo L., Binazzi A. et al. «Epidemiologia e Prevenzione SENTIERI ReNaM,» settembre-ottobre 2016. [Online]. Available: https://epiprev.it/articoli_scientifici/sentieri-renam-risultati. [Consultato il giorno 2022].
- [25] Giovanni Simonetti, Casolari P., et al. «Quaderni del Ministero della Salute,» Springer Healthcare Italia S.r.l., Roma, 2012.
- [26] P. Comba e L. Fazzo, «Istituto Superiore di Sanità, Mortalità per mesotelioma pleurico in Italia, 2003-2014,» 2017. [Online]. Available: <https://www.certifico.com/component/attachments/download/7727>. [Consultato il giorno 2022].
- [27] S. Standing, *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice*, Elsevier, 2008.
- [28] C. Charalampidis, A. Youroukou, G. Lazaridis et al., «Pleura space anatomy,» *Journal of thoracic disease*, vol. 7, n. 1, pp. 27-32, 2015.

- [29] N. Mahabadi, A. A. Goizueta and B. Bordoni, «Anatomy, Thorax, Lung Pleura And Mediastinum,» *StatPearls*, 2022.
- [30] N. Wang, «Anatomy of the pleura,» *Clinics in chest medicine journal*, vol. 19, n. 2, pp. 229-240, 1998.
- [31] S. E. Mutsaers, «The mesothelial cell,» *The international journal of biochemistry and cell biology*, vol. 36, n. 1, pp. 9-16, 2004.
- [32] L. Zocchi, «Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover,» *The European Respiratory Journal*, vol. 20, n. 6, pp. 1545-1558, 2002.
- [33] G. Karpathiou e M. Peoc'h, «Pleura revisited: From histology and pathophysiology to pathology and molecular biology,» *The clinical respiratory journal*, vol. 13, n. 1, pp. 3-13, 2019.
- [34] Donaldson K., Murphy F., Duffin R. et al., «Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesothelioma,» *Particle and fibre toxicology*, vol. 7, n. 5, 2010.
- [35] F. Brims, «Epidemiology and Clinical Aspects of Malignant Pleural Mesothelioma,» *Cancers*, vol. 13, n. 16, 2021.
- [36] D.D. Rutstein, Mullan R.J., Frazier T.M. et al. «Sentinel Health Events (occupational): a basis for physician recognition and public health surveillance,» *American Journal of Public Health*, vol. 9, n. 73, pp. 1054-1062, 1983.
- [37] Pinto C., Novello S., Torri V. et al «Second Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations,» *Cancer Treatment reviews*, vol. 39, pp. 328-339, 2013.
- [38] D. Cavone, Caputi A., De Maria L. et al. «Epidemiology of Mesothelioma,» *MDPI Journals Environments*, vol. 6, n. 7, p. 76, 2019.
- [39] N. R. Council, «Asbestiform Fibers: Historical Background, Terminology, and Physicochemical Properties,» in *Asbestiform Fibers: Non occupational Health Risks*, Washington D.C., National Academy Press, 1984, pp. 25-26.
- [40] E. Bonanni, «La storia dell'amianto nel mondo del lavoro Rischi, danni e tutele,» *Rivista Giuridica Telematica*, pp. 16-17, gennaio 2012.
- [41] P. W. J. Bartrip, «History of asbestos related disease,» *British Medical Journal*, vol. 80, pp. 72-76, 2004.
- [42] M. G. and D. Luce, «The health impact of nonoccupational exposure to asbestos: what do we know?,» *European Journal of Cancer Prevention*, vol. 18, n. 6, pp. 489-503, 2009.
- [43] R. Doll, «Mortality from lung cancer in asbestos workers,» *British Journal of Industrial Medicine*, vol. 12, n. 81, 1955.
- [44] O. D. Roe and G. M. Stella, «Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic,» *European respiratory review*, vol. 24, pp. 115-131, 2015.

- [45] Direzione generale della prevenzione sanitaria, «Amianto, Ministero della Salute,» 2015. [Online]. Available: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_283_ulterioriallegati_ulterioreallegato_9_alleg.pdf. [Consultato il giorno 3 gennaio 2023].
- [46] G. M Marsh, Riordan A.S, Keeton K A. et al., «Non-occupational exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis,» *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 74, n. 11, pp. 838-846, 2017.
- [47] M. Carbone and C. W. Bedrossian, «The pathogenesis of mesothelioma,» *Seminars in diagnostic pathology*, vol. 23, pp. 56-60, 2006.
- [48] F. Baumann, J.P. Ambrosi, M. Carbone «Asbestos is not just asbestos: an unrecognized health hazard,» *The Lancet Oncology*, vol. 14, n. 7, pp. 576-578, 2013.
- [49] Carbone M., Ly B.H., Dodson R. F et al., «Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses,» *Journal of Cellular Physiology*, vol. 227, n. 1, pp. 44-58, 2012.
- [50] J. R Testa, Cheung M., Pei J. Et al. «Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma,» *Nature Genetics*, vol. 43, n. 10, pp. 1022-1025, 2011.
- [51] Farioli A., Ottone M., Morganti A.G. et al., «Radiation-induced mesothelioma among long-term solid cancer survivors: a longitudinal analysis of SEER database,» *Cancer Medicine*, vol. 5, n. 5, pp. 950-959, 2016.
- [52] M. Barbarino and A. Giordano, «Assessment of the Carcinogenicity of Carbon Nanotubes in the Respiratory System,» *MDPI Journal*, vol. 13, n. 1318, 2021.
- [53] I. monographs, *Some Nanomaterials and Some Fibres*, vol. 111, Lione: WHO press, 2017.
- [54] E. Mazzone, I. Bononi e J. C. R. et al., «Sera from Patients with Malignant Pleural Mesothelioma Tested Positive for IgG Antibodies against SV40 Large T Antigen: The Viral Oncoprotein,» *Journal of Oncology*, vol. 22, 2022.
- [55] M. Carbone, Ferris L.K., Baumann F. et al. «BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MIB1s,» *Journal of Translational Medicine*, vol. 10, n. 179, 2012.
- [56] «Orphanet: Sindrome da predisposizione ai tumori correlata a BAP1,» INSERM, [Online]. Available: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=IT&data_id=20737&MISSING%20CONTENT=Sindrome-da-predisposizione-ai-tumori-legata-a-BAP1&search=Disease_Search_Simple&title=Sindrome-da-predisposizione-ai-tumori-legata-a-BAP1#:~:text=La%20sindrome. [Consultato il giorno gennaio 2023].
- [57] Pastorino S., Yoshikawa Y., Pass H.I. et al., «A subset of Mesotheliomas with improved survival occurring in carriers of BAP1 and other germline mutations,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, n. 35, 2018.
- [58] Yu H., Pak H., Hammond Martel I. et al., «Tumor suppressor and deubiquitinase BAP1 promotes DNA double-strand break repair,» *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, n. 1, pp. 285-290,

2014.

- [59] Bononi A., Giorgi C., Patergnani S. et al., «BAP1 regulates IP3R3-mediated Ca²⁺ flux to mitochondria suppressing cell transformation,» *Nature*, vol. 546, n. 7659, pp. 549-553, 2017.
- [60] M. C. El Bachir Affar, «BAP1 regulates different mechanisms of cell death,» *Cell death & Disease*, vol. 9, n. 12, p. 1151, 2018.
- [61] R. Pilarski, M. I. Carlo e C. C. et al, «BAP1 Tumor Predisposition Syndrome,» *Gene reviews*, 2016.
- [62] Nasu M., Emi M., Pastorino S. et al, «High Incidence of Somatic BAP1 alterations in sporadic malignant mesothelioma,» *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 10, n. 4, pp. 565-576, 2010.
- [63] Panou V., Gadiraju M., Wolin A. et al., «Frequency of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Malignant Mesothelioma,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, n. 28, pp. 2863-2871, 2018.
- [64] H. Yang, Z. Rivera, S. Jube et al, «Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and resultant inflammation,» *P.N.A.S. journal*, vol. 107, n. 28, pp. 12611-12616, 2010.
- [65] G. Hillerdal, D. W. Henderson and M. Path, «Asbestos, asbestosis, pleural plaques and lung cancer,» *Scandinavian journal of work, environment and health*, n. 23, pp. 93-103, 1997.
- [66] N. Choe, S. Tanaka, W. Xia et al., «Pleural macrophage recruitment and activation in asbestos-induced pleural injury,» *Environmental Health Perspectives*, vol. 105, n. 5, pp. 1257-1260, 1997.
- [67] F. Qi, G. Okimoto, S. Jube et al, «Continuous exposure to chrysotile asbestos can cause transformation of human mesothelial cells via HMGB1 and TNF- α signaling,» *The American Journal of Pathology*, vol. 183, n. 5, pp. 1654-1666, 2013.
- [68] M. Carbone and H. Yang, «Molecular pathways: targeting mechanisms of asbestos and erionite carcinogenesis in mesothelioma,» *Clinical cancer research journal*, vol. 18, n. 3, pp. 598-604, 2012.
- [69] S. Dacic, «Pleural mesothelioma classification-update and challenges,» *Modern Pathology*, vol. 35, n. 1, pp. 51-56, 2022.
- [70] E. Pulford, D. W. Henderson and S. Klebe, «Malignant mesothelioma in situ: diagnostic and clinical considerations,» *Phatology*, vol. 52, n. 6, pp. 635-642, 2020.
- [71] J. Moro, S. Sobrero e C. F. Cartia et al., «Diagnostic and Therapeutic Challenges of Malignant Pleural Mesothelioma,» *Diagnostics journal*, vol. 12, n. 3009, 2022.
- [72] A. Churg, F. Galateau-Salle and A. C. Roden, «Malignant mesothelioma in situ: morphologic features and clinical outcome,» *Modern Pathology*, vol. 33, n. 2, pp. 297-302, 2020.
- [73] Y. P. Hung, F. Dong , M.Torre et al., «Molecular characterization of localized pleural mesothelioma,» *Modern Pathology* , vol. 33, n. 2, pp. 271-280, 2020.
- [74] A. M. Marchevsky, A. Khor, A. E. Walts et al., «Localized malignant mesothelioma, an unusual and poorly characterized neoplasm of serosal origin: best current evidence from the literature and the International

Mesothelioma Panel,» *Modern Pathology*, vol. 33, n. 2, pp. 281-296, 2020.

- [75] A. G. Nicholson, J. L. Sauter, A. K. Nowak e. al., «EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach,» *The journal of thoracic oncology*, vol. 15, n. 1, pp. 29-49, 2020.
- [76] A. Russo, H. S. Parra e G. Casablanca et al., «PDTA MESOTELIOMA PLEURICO E PERITONEALE Rete oncologica siciliana,» 28 2022. [Online]. Available: <https://www.regione.sicilia.it/sites/default/files/2022-08/Allegato%20al%20D.A.%20n.695%20del%202%20agosto%202022.pdf>. [Consultato il giorno gennaio 2023].
- [77] R. R. Meyerhoff, C.-F. J. Yang, P. J. Speicher et al., «Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database,» *The journal of surgical research*, vol. 196, n. 1, pp. 23-32, 2015.
- [78] M. G. Mastromarino, A. Lenzini e V. Aprile et al., «New Insights in Pleural Mesothelioma Classification Update: Diagnostic Traps and Prognostic Implications,» *Diagnostics journal*, vol. 12, n. 2905, 2022.
- [79] M. B. Beasley, F. Galateau-Salle e S. Dacic, «Pleural mesothelioma classification update,» *Virchows Archiv*, vol. 478, n. 1, pp. 59-72, 2021.
- [80] J. L. Sauter, S. Dacic e F. G.-S. e. al., «The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification,» *The journal of thoracic oncology*, vol. 17, n. 5, pp. 608-622, 2022.
- [81] J. R. Farkas, M. Sharobim e J. J. Schulte, «Updates on the pathologic diagnosis and classification of mesothelioma,» *Journal of cancer metastasis and treatment*, vol. 8, n. 37, 2022.
- [82] F. Pezzuto, L. Vimercati e F. Fortarezza et al., «Evaluation of prognostic histological parameters proposed for pleural mesothelioma in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. A short report,» *Diagnostic pathology*, vol. 16, n. 64, 2021.
- [83] D. Galetta, A. Catino e A. Misino et al., «Sarcomatoid mesothelioma: future advances in diagnosis, biomolecular assessment, and therapeutic options in a poor-outcome disease,» *Tumori Journal*, vol. 102, n. 2, pp. 127-130, 2016.
- [84] G. Ali, R. Bruno e G. Fontanini, «The pathological and molecular diagnosis of malignant pleural mesothelioma: a literature review,» *Journal of thoracic disease*, vol. 10, n. 2, pp. 276-284, 2018.
- [85] K. Hashimoto, Y. Okuma e Y. Hosomi et al., «Malignant mesothelioma of the pleura with desmoplastic histology: a case series and literature review,» *BMC Cancer*, vol. 16, n. 718, 2016.
- [86] S. Klebe, N. A. Brownlee e A. Mahar et al., «Sarcomatoid mesothelioma: a clinical–pathologic correlation of 326 cases,» *Modern Pathology*, n. 23, pp. 470-479, 2010.
- [87] R. Bruno, A. M. Poma e G. Ali et al., «Gene Expression Analysis of Biphasic Pleural Mesothelioma: New Potential Diagnostic and Prognostic Markers,» *Diagnostics journal*, vol. 12, n. 3, p. 674, 2022.
- [88] F. G. Salle, N. L. Stang e A.G. Nicholson et al., «New Insights on Diagnostic Reproducibility of Biphasic Mesotheliomas: A Multi-Institutional Evaluation by the International Mesothelioma Panel From the

- MESOPATH Reference Center,» *Journal of thoracic oncology*, vol. 13, n. 8, pp. 1189-1203, 2018.
- [89] S. N. Hoon, I. Lawrie e C. Qi et al., «Symptom Burden and Unmet Needs in Malignant Pleural Mesothelioma: Exploratory Analyses From the RESPECT-Meso Study,» *Journal of Palliative Care*, vol. 36, n. 2, pp. 113-120, 2021.
- [90] S. Jain e J. Wallen, *Malignant Mesothelioma*, Treasure Island: StatPearls Publishing LLC, 2022.
- [91] R. Ismail-Khan, L. A. Robinson e C. C. Williams Jr et al., «Malignant Pleural Mesothelioma: A Comprehensive Review,» *Cancer Control*, vol. 13, n. 4, pp. 255-263, 2006.
- [92] R. M. Rudd, «Malignant Mesothelioma,» *British Medical Bulletin*, vol. 93, pp. 105-123, 2010.
- [93] B. S. o. c. Committee, «British Thoracic Society Statement on malignant mesothelioma in the UK,2007,» *British Medical Journal*, vol. 62, n. 2, pp. 1-19, 2007.
- [94] A. C. Bibby, S. Tsim e N. Kanellakis et al., «Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment,» *European Respiratory Review*, vol. 25, n. 142, pp. 472-486, 2016.
- [95] S. Taddei, F. Falco e C. Galeone e. al., «Mesotelioma pleurico maligno,» *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio*, vol. 33, pp. 260-270, 2018.
- [96] A. J. Moore e R. J. Parker and J. Wiggins, «Malignant mesothelioma,» *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 3, n. 34, 2008.
- [97] N. v. Zandwijk, C. Clarke e D. Henderson et al, «Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma,» *Journal of thoracic disease*, vol. 5, n. 6, pp. 254-307, 2013.
- [98] S. M. Tyszko, G. D. Marano e R. J. Tallaksen et al, «Best cases from the AFIP: Malignant mesothelioma,» *Radiographics*, vol. 27, n. 1, pp. 259-264, 2007.
- [99] Gaillard F, Knipe H. e Yap J. et al., «Mesothelioma,» Radiopaedia.org, 23 febbraio 2010. [Online]. Available: <https://radiopaedia.org/articles/mesothelioma>. [Consultato il giorno 28 gennaio 2023].
- [100] L. T. Nickell Jr, J. P. Lichtenberger, L. Khorashadi et al, «Multimodality Imaging for characterization, classification, and staging of malignant pleural mesothelioma,» *Radiographics*, vol. 34, n. 6, pp. 1692-1706, 2014.
- [101] E. M. Marom, J. J. Erasmus e H. I. Pass et al, «The role of imaging in malignant pleural mesothelioma,» *Seminars in Oncology*, vol. 29, n. 1, pp. 26-35, 2002.
- [102] F. Falaschi, C. Romei, S. Fiorini. et al., «Imaging of malignant pleural mesothelioma: it is possible a screening or early diagnosis program?—a systematic review about the use of screening programs in a population of asbestos exposed workers,» *Journal of thoracic disease*, vol. 10, n. 2, pp. 262-268, 2018.
- [103] S. Popat, P. Baas, C. Faivre Finn et al., «Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,» *Annals of Oncology*, vol. 33, n. 2, pp. 129-142, 2022.
- [104] AIOM, «LINEE GUIDA MESOTELIOMA PLEURICO,» 16 novembre 2018. [Online]. Available:

<https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2018-mesotelioma-pleurico/>. [Consultato il giorno gennaio 2023].

- [105] M. Sperandeo, P. Filabozzi, A. Varriale et al., «Role of thoracic ultrasound in the assessment of pleural and pulmonary diseases,» *Journal of Ultrasound*, vol. 11, n. 2, pp. 39-46, 2008.
- [106] A. Bugalho, D. Ferreira, S. S. Diass et al., «The diagnostic value of transthoracic ultrasonographic features in predicting malignancy in undiagnosed pleural effusions: a prospective observational study,» *Respiration*, vol. 87, n. 4, pp. 270-278, 2014.
- [107] Messina G, Bove M., Natale G. et al., «Diagnosis of malignant pleural disease: Ultrasound as “a detective job”,» *Thoracic Cancer*, vol. 14, n. 3, pp. 223-230, 2023.
- [108] V. Bandi, W. Lunn, A. Ernst et al., «Ultrasound vs. CT in detecting chest wall invasion by tumor: a prospective study,» *Chest*, vol. 133, n. 4, pp. 881-886, 2008.
- [109] N. R. Qureshi, N. M. Rahman, Gleeson F. V., «Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion,» *Thorax*, vol. 64, n. 2, pp. 139-143, 2008.
- [110] S. Sinha, A. J. Swift, M. A. Kamil et al, «The role of imaging in malignant pleural mesothelioma: an update after the 2018 BTS guidelines,» *Clinical Radiology*, vol. 75, n. 6, pp. 423-432, 2020.
- [111] S. G. Armato, K. G. Blyth, J. J. Keating et al, «Imaging in pleural mesothelioma: A review of the 13th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group,» *Lung Cancer*, vol. 101, pp. 48-58, 2016.
- [112] R. E. Benamore, M. J. O'Doherty e J. J. Entwisle, «Use of imaging in the management of malignant pleural mesothelioma,» *Clinical Radiology*, vol. 60, n. 12, pp. 1237-1247, 2005.
- [113] M. Bonomi, C. D. Filippis, E. Lopci et al, «Clinical staging of malignant pleural mesothelioma: current perspectives,» *Lung Cancer*, n. 8, pp. 127-139, 2017.
- [114] R. R. Gill, «Imaging of mesothelioma,» *Recent Results in Cancer Research*, vol. 189, pp. 27-43, 2011.
- [115] E. G. Odisio, E. M. Marom, G. S. Shroff et al, «Malignant Pleural Mesothelioma: Diagnosis, Staging, Pitfalls and Follow-up,» *Seminars in Ultrasound, CT and MR*, vol. 38, n. 6, pp. 559-570, 2017.
- [116] I. Psallidas, I. Kalomenidis, J. M. Porcel et al., «Malignant pleural effusion: from bench to bedside,» *European Respiratory Review*, vol. 25, n. 140, pp. 189-198, 2016.
- [117] E. Piacibello, L. Cardinale, L. Righi et al, «Correlation between CT findings and thoracoscopic diagnosis in diffuse pleural disease,» *Acta biomedica*, vol. 91, n. 3, 2020.
- [118] Y. Li, B. Cai, B. Wang et al, «Differentiating malignant pleural mesothelioma and metastatic pleural disease based on a machine learning model with primary CT signs: A multicentre study,» *Heliyon*, vol. 8, n. 11, 2022.
- [119] J. G. Escalon, K. A. Harrington, A. J. Plodkowski et al, «Malignant Pleural Mesothelioma: Are There Imaging Characteristics Associated With Different Histologic Subtypes on Computed Tomography?,» *Journal of computer assisted tomography*, vol. 42, n. 4, pp. 601-606, 2018.

- [120] F. A. Jaramillo, F. Gutierrez e S. Bhalla, «Pleural tumours and tumour-like lesions,» *Clinical Radiology*, vol. 73, n. 12, pp. 1014-1024, 2018.
- [121] N. Corson, W. F. Sensakovic, C. Straus et al, «Characterization of mesothelioma and tissues present in contrast-enhanced thoracic CT scans,» *Medical physics*, vol. 38, n. 2, pp. 942-947, 2011.
- [122] Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K. et al, *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, Lyon: IARC Press, 2004.
- [123] L. Cardinale, F. Ardisson, D. Gned et al, «Diagnostic Imaging and workup of Malignant Pleural Mesothelioma,» *Acta biomedica*, vol. 88, n. 2, pp. 134-142, 2017.
- [124] M. Yamamuro, V. H. Gerbaudo, R. R.Gill et al, «Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma,» *European journal of radiology*, vol. 64, n. 3, pp. 356-366, 2007.
- [125] E. J. Helm, T. N. Martin e F. V. Gleeson, «Imaging of the pleura,» *Journal of magnetic resonance imaging*, vol. 32, n. 6, pp. 1275-1286, 2010.
- [126] E. F. Patz, K. Shaffer, D. R. Piwnica-Wroms et al., «Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability,» *American journal of roentgenology*, vol. 159, n. 5, pp. 961-966, 1992.
- [127] T. Safwat, S. Sharkawy, A. Shoukri et al., «Correlation between computed tomography of the chest and medical thoracoscopic findings in primary pleural tumors,» *Egyptian Journal of Bronchology*, vol. 8, n. 1, pp. 32-37, 2014.
- [128] R. R. Gill, V. H. Gerbaudo, D. J. Sugarbaker et al., «Current trends in radiologic management of malignant pleural mesothelioma,» *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*, vol. 21, n. 2, pp. 111-120, 2009.
- [129] Rete Oncologica Campana, «PDTA per il Mesotelioma,» luglio 2021. [Online]. Available: <https://www.reteoncologicacampana.it/wp-content/uploads/2021/07/PDTA-MESOTELIOMA-2021.pdf>. [Consultato il giorno 31 gennaio 2023].
- [130] R. R. Gill, B. Y. Yeap, R. Bueno et al, «Quantitative Clinical Staging for Patients With Malignant Pleural Mesothelioma,» *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 110, n. 3, pp. 258-264, 2018.
- [131] P. Therasse, S. Arbuck, E. A.Eisenhauer et al., «New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada,» *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, n. 3, pp. 205-216, 2000.
- [132] M. Byrne and A. Nowak, «Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma,» *Annals of Oncology*, vol. 15, n. 2, pp. 257-260, 2004.
- [133] R. R. Gill, A.S. Tsao, H. L. Kindler et al., «Radiologic Considerations and Standardization of Malignant Pleural Mesothelioma Imaging Within Clinical Trials: Consensus Statement from the NCI Thoracic Malignancy Steering Committee - International Association for the Study of Lung Cancer - Mesothelioma,» *Journal of thoracic oncology*, vol. 14, n. 10, pp. 1718-1731, 2019.

- [134] T. Frauenfelder, M. Tutic, W. Weder et al, «Volumetry: an alternative to assess therapy response for malignant pleural mesothelioma?,» *The European respiratory journal*, vol. 38, n. 1, pp. 162-168, 2011.
- [135] S. G. Armato e A. K. Nowak, «Revised Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for Assessment of Response in Malignant Pleural Mesothelioma (Version 1.1),» *Journal of thoracic oncology*, vol. 13, n. 7, pp. 1012-1021, 2018.
- [136] S. G. Armato, R. J. Francis, S. I. Katz et al, «Imaging in pleural mesothelioma: A review of the 14th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group,» *Lung Cancer*, vol. 130, pp. 108-114, 2019.
- [137] D. J. Murphy and R. R. Gill, «Volumetric assessment in malignant pleural mesothelioma,» *Annals of translational medicine*, vol. 5, n. 11, 2017.
- [138] V. W. Rusch, R. Gill e A. Mitchell, «A Multicenter Study of Volumetric Computed Tomography for Staging Malignant Pleural Mesothelioma,» *The annals of thoracic surgery*, vol. 102, n. 4, pp. 1059-1066, 2016.
- [139] A. K. Nowak, K. Chansky, D. C. Rice et al, «The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma,» *Journal of thoracic oncology*, vol. 11, n. 12, pp. 2089-2099, 2016.
- [140] O. Lauk, M. Patella, T. Neuer et al, «Implementing CT tumor volume and CT pleural thickness into future staging systems for malignant pleural mesothelioma,» *Cancer Imaging*, vol. 21, n. 1, 2021.
- [141] N. Damuka, M. Dodda and K. K. S. Sai, «PET Use in Cancer Diagnosis, Treatment, and Prognosis,» *Methods in molecular biology*, vol. 2413, pp. 23-35, 2022.
- [142] K. Kaira, M. Serizawa, Y. Koh et al, «Relationship between 18F-FDG uptake on positron emission tomography and molecular biology in malignant pleural mesothelioma,» *European journal of cancer*, vol. 48, n. 8, pp. 1244-1254, 2012.
- [143] A. Carretta, C. Landoni, G. Melloni et al, «18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases - a pilot study,» *European journal of cardio-thoracic surgery*, vol. 17, n. 4, pp. 377-383, 2000.
- [144] S. Sharif, I. Zahid, T. Routledge et al, «Does positron emission tomography offer prognostic information in malignant pleural mesothelioma?,» *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, vol. 12, n. 5, pp. 806-811, 2011.
- [145] B. Duysinx, D. Nguyen, R. Louis et al, «Evaluation of pleural disease with 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging,» *Chest*, vol. 125, n. 2, pp. 489-493, 2004.
- [146] G. Treglia, R. Sadeghi, S. Annunziata et al, «Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in the differential diagnosis between malignant and benign pleural lesions: a systematic review and meta-analysis,» *Academic radiology*, vol. 21, n. 1, pp. 11-20, 2014.
- [147] K. G. Blyth, G. W. Cowell e R. Bilancia, «Advances in mesothelioma imaging and implications for surgical management,» *Shanghai Chest*, vol. 2, n. 7, 2018.

- [148] J. J. Erasmus, M. T. Truong, W. R. Smythe et al, «Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications,» *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, vol. 129, n. 6, pp. 1364-1370, 2005.
- [149] A. Lorenzoni, A. Alessi, F. Crippa, «Teaching Cases in Nuclear Oncology: Lung and Mediastinal Tumors,» in *Nuclear Oncology: From Pathophysiology to Clinical*, H.W. Strauss et al SPRINGER, 2017, pp. 1627-1641.
- [150] H. S. Elliott, U. Metser, M. de Perrot et al, «18F-FDG PET/CT in the management of patients with malignant pleural mesothelioma being considered for multimodality therapy: experience of a tertiary referral center,» *The British journal of radiology*, vol. 91, n. 1086, 2018.
- [151] D. d. Fonseka, W. Underwood, L. Staddon et al, «Randomised controlled trial to compare the diagnostic yield of positron emission tomography CT (PET-CT) TARGETed pleural biopsy versus CT-guided pleural biopsy in suspected pleural malignancy (TARGET trial),» *BMJ open respiratory research*, vol. 5, n. 1, 2018.
- [152] H. Yildirim, M. Metintas, E. Entok et al, «Clinical Value of Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Differentiation of Malignant Mesothelioma from Asbestos-Related Benign Pleural Disease: An Observational Pilot Study,» *Journal of thoracic oncology*, vol. 4, n. 12, pp. 1480-1484, 2009.
- [153] I. Sarikaya and A. Sarikaya, «Assessing PET Parameters in Oncologic 18F-FDG Studies,» *Journal of nuclear medicine technology*, vol. 48, n. 3, pp. 278-282, 2020.
- [154] P. Bennett, A. Mintz, B. Perry et al, «Approach to Interpretation,» in *Specialty Imaging: PET*, Elsevier, 2018, pp. 8-13.
- [155] K. Hirata, O. Manabe, K. Magota et al, «A Preliminary Study to Use SUVmax of FDG PET-CT as an Identifier of Lesion for Artificial Intelligence,» *Frontiers in medicine*, vol. 8, n. 647562, 2021.
- [156] J. H. Lim, J. Y. Choi, Y. Im et al, «Prognostic value of SUVmax on 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT scan in patients with malignant pleural mesothelioma,» *PloS ONE*, vol. 15, n. 2, 2020.
- [157] F. Lococo, O. Rena, F. Torricelli et al, «18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in malignant pleural mesothelioma: diagnostic and prognostic performance and its correlation to pathological results,» *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, vol. 30, pp. 593-596, 2020.
- [158] K. Kitajima, H. Doi and K. Kuribayashi, «Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of malignant pleural mesothelioma,» *Japanese journal of radiology*, vol. 34, n. 8, pp. 537-547, 2016.
- [159] G. L. Ceresoli, A. Chiti, P. A. Zucali et al, «Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose,» *Journal of clinical oncology*, vol. 24, n. 28, pp. 4587-4593, 2006.
- [160] K. Kitajima, H. Doi and K. Kuribayashi, «Prognostic value of pretreatment volume-based quantitative 18F-FDG PET/CT parameters in patients with malignant pleural mesothelioma,» *European journal of radiology*, vol. 86, pp. 176-183, 2017.

- [161] S. J. Min, H. J. Jang e J. H. Kim, «Comparison of the RECIST and PERCIST criteria in solid tumors: a pooled analysis and review,» *Oncotarget*, vol. 7, pp. 27848-27854, 2016.
- [162] S. Taralli, R. G. Giancipoli, C. Caldarella et al, «The Prognostic Value of 18F-FDG PET Imaging at Staging in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: A Literature Review,» *Journal of Clinical Medicine*, vol. 11, n. 1, 2022.
- [163] H. Y. Lee, S. H. Hyun, K. S. Lee. et al, «Volume-based parameter of 18)F-FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma: prediction of therapeutic response and prognostic implications,» *Annals of surgical oncology*, vol. 17, n. 10, pp. 2787-2794, 2010.
- [164] J. H. Kim, «Comparison of the EORTC criteria and PERCIST in solid tumors: a pooled analysis and review,» *Oncotarget*, vol. 7, n. 36, pp. 58105-58110, 2016.
- [165] M. Aras, T. Y. Erdil, F. Dane et al, «Comparison of WHO, RECIST 1.1, EORTC, and PERCIST criteria in the evaluation of treatment response in malignant solid tumors,» *Nuclear medicine comunication*, vol. 37, n. 1, pp. 9-15, 2016.
- [166] K. Kitajima, M. Maruyama, T. Minami et al, «Comparison of modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, European Organization for Research and Treatment of Cancer criteria, and PET Response Criteria in Solid Tumors for evaluation of tumor response to chemotherapy and prognosis prediction,» *Nuclear medicine comunication*, vol. 41, n. 8, pp. 790-799, 2020.
- [167] R. L. Wahl, H. Jacene, Y. Kasamon et al, «From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors,» *Journal of nuclear medicine*, vol. 50, n. 1, pp. 122-150, 2009.
- [168] J. Ferdinandus, F. Barbato, M. Chodyla et al, «Volumetric PET Response Assessment Outperforms Conventional Criteria in Patients Receiving High-Dose Pembrolizumab for Malignant Mesothelioma,» *Journal of nuclear medicine*, vol. 62, n. 2, pp. 191-194, 2021.
- [169] K. Kitajima, M. Hashimoto, T. Katsuura et al, «Clinical utility of FDG-PET/CT for post-surgery surveillance of malignant pleural mesothelioma - Comparison with contrast-enhanced CT,» *Oncotarget*, vol. 10, n. 63, pp. 6816-6828, 2019.
- [170] N. Akdeniz, M. Kucukoner, M. A. Kaplan et al, «The Effect of Metabolic PET Parameters on Survival Outcome in Malignant Pleural Mesothelioma,» *Dicle medical journal*, vol. 47, n. 1, pp. 16-23, 2020.
- [171] C. Romei, S. C. Fanni, F. Volpi et al, «New Updates of the Imaging Role in Diagnosis, Staging, and Response Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma,» *Cancers*, vol. 13, n. 17, 2021.
- [172] J. Entwisle, «The use of magnetic resonance imaging in malignant mesothelioma,» *Lung Cancer*, vol. 45, n. 1, pp. 69-71, 2004.
- [173] Z. J. Wang, G. P. Reddy, M. B. Gotway et al, «Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET,» *Radiographics*, vol. 24, n. 1, pp. 105-119, 2004.
- [174] R. S. Werner, G. Fischer, I. Inci et al, «When magnetic resonance imaging is needed: malignant pleural mesothelioma with transdiaphragmatic infiltration and localized appearance—a case report,» *Current*

Challenges in Thoracic Surgery, vol. 3, 2021.

- [175] I. Woolhouse, L. Bishop, L. Darlison et al, «British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma,» *Thorax*, vol. 73, pp. 1-30, 2018.
- [176] F. Volpi, C. A. D'Amore, L. Colligiani et al, «The Use of Chest Magnetic Resonance Imaging in Malignant Pleural Mesothelioma Diagnosis,» *Diagnostics*, vol. 12, n. 3, 2022.
- [177] R. R. Gil, S. Umeoka, H. Mamata et al, «Diffusion-weighted MRI of malignant pleural mesothelioma: preliminary assessment of apparent diffusion coefficient in histologic subtypes,» *AJR American journal of roentgenology*, vol. 195, n. 2, pp. 125-130, 2010.
- [178] F. L. Giesel, H. Bischoff, V. T.-Kobligk et al, «Dynamic contrast-enhanced MRI of malignant pleural mesothelioma: a feasibility study of noninvasive assessment, therapeutic follow-up, and possible predictor of improved outcome,» *Chest*, vol. 129, n. 6, pp. 1570-1576, 2006.
- [179] A. Paintal, K. Raparia, M. F. Zakowski et al, «The diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology: a reappraisal and results of a multi-institution survey,» *Cancer Cytopathology*, vol. 121, n. 12, pp. 703-707, 2013.
- [180] N. M. Rahaman and F. V. Gleeson, «Image-guided pleural biopsy,» *Current opinion in pulmonary medicine*, vol. 14, n. 4, pp. 331-336, 2008.
- [181] E. A. Rakha, S. Patil, K. A. et al, «The sensitivity of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma,» *Diagnostic Cytopathology*, vol. 38, n. 12, pp. 874-879, 2010.
- [182] C. Hooper, Y. C. G. Lee, N. Maskell et al, «Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010,» *Thorax*, vol. 65, n. 2, pp. 4-17, 2010.
- [183] A. Eccher, I. Girolami, E. L. et al, «Diagnostic mesothelioma biomarkers in effusion cytology,» *Cancer Cytopathology*, vol. 129, n. 7, pp. 506-516, 2021.
- [184] S. Novello, C. Pinto, V. Torri et al, «The Third Italian Consensus Conference for Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations,» *Critical review in oncology/hematology*, vol. 104, pp. 9-20, 2016.
- [185] A. N. Husain, T. V. Colby, N. G. O. et al, «Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group,» *Archives of pathology and laboratory medicine*, vol. 142, n. 1, pp. 89-108, 2018.
- [186] M. Sara, M. Mitra and D. Sanja, «Recent Advances in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma: Focus on Approach in Challenging Cases and in Limited Tissue and Cytologic Samples,» *Advances in Anatomic pathology*, vol. 25, n. 1, pp. 24-30, 2018.
- [187] C. F. N. Koegelenberg and A. H. Diacon, «Pleural controversy: close needle pleural biopsy or thoracoscopy-which first?,» *Respirology*, vol. 16, n. 5, pp. 738-746, 2011.
- [188] J. W. and N. A. Maskell, «Biopsy techniques for the diagnosis of mesothelioma,» *Recent results in cancer*

research, vol. 189, pp. 45-55, 2011.

- [189] N. A. Maskell, F. V. Gleeson and R. J. O. Davies, «Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial,» *Lancet*, vol. 361, n. 9366, pp. 1326-1330, 2003.
- [190] D. W. Henderson, b. W. H. Challenges and controversies in the diagnosis of mesothelioma: Part 1. Cytology-only diagnosis, G. Reid e S. C. K. e. al, «Challenges and controversies in the diagnosis of mesothelioma: Part 1. Cytology-only diagnosis, biopsies, immunohistochemistry, discrimination between mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia, and biomarkers,» *Journal of clinical pathology*, vol. 66, n. 10, pp. 847-853, 2013.
- [191] L.-L. Xu, Y. Yang, Z. W. et al, «Malignant pleural mesothelioma: diagnostic value of medical thoracoscopy and long-term prognostic analysis,» *BMC pulmonary medicine*, vol. 18, n. 56, 2018.
- [192] V. Pinelli, S. Laroumagne, L. Sakr et al, «Pleural fluid cytological yield and visceral pleural invasion in patients with epithelioid malignant pleural mesothelioma,» *Journal of thoracic oncology*, vol. 7, n. 3, pp. 595-598, 2012.
- [193] S. Anevlavis and M. E. Froudarakis, «Advances in pleuroscopy,» *The clinical respiratory journal*, vol. 12, n. 3, pp. 839-847, 2016.
- [194] G. Marchetti e V. Pinelli, «Toracosopia medica,» *Rassegna di patologia dell'apparato respiratorio*, vol. 31, n. 6, pp. 317-323, 2016.
- [195] Bibby A. C. and Maskell N. A., «Pleural biopsies in undiagnosed pleural effusions: Abrams vs image-guided vs thoracoscopic biopsies.,» *Current opinion in pulmonary medicine*, vol. 22, n. 4, pp. 392-398, 2016.
- [196] N. M. Rahman, N. J. Ali, G. Brown et al, «Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010,» *Thorax*, vol. 65, n. 2, pp. 54-60, 2010.
- [197] S. C.-H. Kao, T. D. Yan, K. L. et al, «Accuracy of diagnostic biopsy for the histological subtype of malignant pleural mesothelioma,» *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 6, n. 3, pp. 602-605, 2011.
- [198] F. Rodríguez-Panadero, «Medical thoracoscopy,» *Respiration*, vol. 76, n. 4, pp. 363-372, 2008.
- [199] G. Marchetti, A. Valsecchi, D. Indelicati et al, «Ultrasound-guided medical thoracoscopy in the absence of pleural effusion,» *Chest*, vol. 147, n. 4, pp. 1008-1012, 2015.
- [200] F. Shaikh, R. J. Lentz, D. F.-K. et al, «Medical thoracoscopy in the diagnosis of pleural disease: a guide for the clinician,» *Expert review of respiratory medicine*, vol. 14, n. 10, pp. 987-1000, 2020.
- [201] G. M. G. Tassi, «Endoscopic Imaging,» in *Malignant Mesothelioma*, New York, Springer, 2005, pp. 454-465.
- [202] G. F. Tassi, G. P. Marchetti e F. F. e. al, «Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma diagnosis,» *Diagnostic and therapeutic endoscopy*, vol. 3, n. 3, pp. 147-151, 1997.
- [203] C. Boutin, M. Schlessler, C. Frenay et al, «Malignant pleural mesothelioma,» *European Respiratory journal*,

vol. 12, n. 4, pp. 972-981, 1998.

- [204] R. Asciak and N. M. Rahman, «Modern diagnostic and therapeutic interventional pulmonology in mesothelioma,» *Shanghai chest*, vol. 2, n. 4, 2018.
- [205] G. N. M. Hajj, C. H. Cavarson, C. A. L. Pinto et al, «Malignant pleural mesothelioma: an update,» *Jornal brasileiro de pneumologia*, vol. 47, n. 6, 2021.
- [206] M. Carbone, P. S. Adusumilli, H. R. Alexander Jr et al, «Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy,» *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 69, n. 5, pp. 402-429, 2019.
- [207] A. Shiroshita, M. Kurosaki, M. T. et al, «Medical Thoracoscopy, Computed Tomography-guided Biopsy, and Ultrasound-guided Biopsy for Malignant Pleural Mesothelioma: A Systematic Review,» *Anticancer research*, vol. 41, n. 5, pp. 2217-2225, 2021.
- [208] A. Cavazza, F. Barbieri, M. Bernardini et al, «Arcispedale S. Maria Nuova AUSL RE "IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEI PAZIENTI CON MESOTELIOMA MALIGNO DELLA PLEURA",» aprile 2012. [Online]. Available: <https://www.ausl.re.it/allegati/Percorsodiagnostico-terapeuticomesoteliomamalignodella%20pleura.pdf>. [Consultato il giorno febbraio 2023].
- [209] O. Wald, S. S. Groth, B. M. B. et al, «Role of thoracoscopy, mediastinoscopy and laparoscopy in the diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma,» *Journal of visualized surgery*, vol. 2, n. 129, 2016.
- [210] J. M. Ali, G. Aresu, A. P. et al, «Video-assisted thoracoscopic surgery in the management of mesothelioma,» *Shanghai Chest*, vol. 2, n. 6, 2018.
- [211] M. D. Zoppa, A. Marruchella e P. F. e. al, «EBUS-TBNA nella patologia mediastino-polmonare: analisi retrospettiva dei primi 3 anni di attività di un singolo centro,» *Rassegna di patologia dell'apparato respiratorio*, vol. 34, n. 2, 2019.
- [212] M. R. Ghigna, A. Crutu e V. F. e. al, «The role of endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of pleural mesothelioma,» *Cytopathology*, vol. 27, n. 4, pp. 284-288, 2016.
- [213] F. Lococo, G. Rossi e L. A. e. al, «"Dry" pleural mesothelioma successfully diagnosed on endobronchial ultrasound (EBUS)-guided transbronchial needle aspiration (TBNA),» *Internal Medicine*, vol. 53, n. 5, pp. 467-469, 2014.
- [214] P. Vilman, P. F. Clementsen e S. C. e. al, «Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and (ESTS),» *Endoscopy*, vol. 47, n. 6, pp. 545-559, 2015.
- [215] T. Galasso, A. E. Gulini e P. Candoli, «Diagnosi eco-endoscopica di mesotelioma pleurico maligno,» *Rassegna di patologia dell'apparato respiratorio*, vol. 33, n. 4, 2018.
- [216] K. Czarnecka-Kujawa, M. d. Perrot e S. K. e. al, «Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration mediastinal lymph node staging in malignant pleural mesothelioma,» *Journal of thoracic*

- disease*, vol. 11, n. 2, pp. 602-612, 2019.
- [217] D. C. Rice, M. A. Steliga e J. S. e. al, «Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration for Staging of Malignant Pleural Mesothelioma,» *The annals of thoracic surgery*, vol. 88, n. 3, pp. 862-869, 2009.
- [218] K. G. Tournoy, S. A. Burgers e J. T. A. e. al, «Transesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration in the preoperative staging of malignant pleural mesothelioma,» *Clinical cancer research*, vol. 14, n. 19, pp. 6259-6263, 2008.
- [219] R. M. Flores, H. I. Pass e V. E. S. e. al, «Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: Results in 663 patients,» *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, vol. 135, n. 3, pp. 620-626, 2008.
- [220] D. J. Sugarbaker, «Macroscopic Complete Resection: The Goal of Primary Surgery in Multimodality Therapy for Pleural Mesothelioma,» *Journal of thoracic oncology*, vol. 1, n. 2, pp. 175-176, 2006.
- [221] G. Vicidomini, C. M. D. Corte e A. N. e. al, «A Trimodality, Four-Step Treatment including Chemotherapy, Pleurectomy/Decortication and Radiotherapy in Early-Stage Malignant Pleural Mesothelioma: A Single-Institution Retrospective Case Series Study,» *Cancers*, vol. 14, n. 1, 2021.
- [222] A. A. i. d. o. medica, «Linee guida AIOM Mesotelioma Pleurico,» 18 novembre 2016. [Online]. Available: http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/LG/2016_LG_AIOM_Mesotelioma.pdf. [Consultato il giorno febbraio 2023].
- [223] R. Bueno, I. Opitz e I. M. Taskforce, «Surgery in Malignant Pleural Mesothelioma,» *Journal of thoracic oncology*, vol. 13, n. 11, pp. 1638-1654, 2018.
- [224] G. A. W. a. D. M. Jablons, «Surgery for pleural mesothelioma, when it is indicated and why: arguments against surgery for malignant pleural mesothelioma,» *Translational lung cancer research*, vol. 9, n. 1, pp. 86-91, 2020.
- [225] D. Rice, V. Rusch e H. P. e. al, «Recommendations for Uniform Definitions of Surgical Techniques for Malignant Pleural Mesothelioma: A Consensus Report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest,» *Journal of thoracic oncology*, vol. 6, n. 8, pp. 1304-1312, 2011.
- [226] D. J. Sugarbaker e W. G. R. a. R. Bueno, «Extrapleural Pneumonectomy in the Treatment of Epithelioid Malignant Pleural Mesothelioma,» *Annals of surgery*, vol. 260, n. 4, pp. 577-582, 2015.
- [227] P. H. Schipper, F. C. Nichols e K. M. T. e. al, «Malignant Pleural Mesothelioma: Surgical Management in 285 Patients,» *The annals of thoracic surgery*, vol. 85, n. 1, pp. 257-264, 2008.
- [228] S. Ricciardi, G. Cardillo e C. C. Z. e. al, «Surgery for malignant pleural mesothelioma: an international guidelines review,» *Journal of thoracic disease*, vol. 10, n. 2, pp. 285-292, 2018.
- [229] G. Viscardi e R. D. L. a. F. Morgillo, «How I treat malignant pleural mesothelioma,» *ESMO Open*, vol. 4, n. 2, 2019.

- [230] R. Shah e L. V. K. a. J. Glade, «Current Management and Future Perspective in Pleural Mesothelioma,» *Cancers*, vol. 14, n. 4, 2022.
- [231] C. Cao, D. Tian e J. P. e. al, «A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma,» *Lung cancer*, vol. 83, n. 2, pp. 240-245, 2014.
- [232] H. I. Pass, K. Kranda e B. K. T. e. al, «Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors,» *Annals of surgical oncology*, vol. 4, n. 3, pp. 215-222, 1997.
- [233] M. G. Z. a. L. M. Krug, «The Evolution of Multimodality Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma,» *Current treatment options in oncology*, vol. 12, n. 2, pp. 163-172, 2011.
- [234] A. E. Martin-Ucar, J. G. Edwards e A. R. e. al, «Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma. Predictors of survival and symptom control,» *European journal of cardiothoracic surgery*, vol. 20, n. 6, pp. 1117-1121, 2001.
- [235] R. Bhatnagar, H. E. G. Piotrowska e M. L.-S. e. al, «Effect of Thoracoscopic Talc Poudrage vs Talc Slurry via Chest Tube on Pleurodesis Failure Rate Among Patients With Malignant Pleural Effusions,» *JAMA*, vol. 323, n. 1, pp. 60-69, 2020.
- [236] C. Maggioni, G. Barletta e E. R. e. al, «Advances in treatment of mesothelioma,» *Expert opinion on pharmacotherapy*, vol. 17, n. 9, pp. 1197-1205, 2016.
- [237] D. A. Fennell, G. Gaudino e K. J. O. e. al, «Advances in the systemic therapy of malignant pleural mesothelioma,» *Nature reviews clinical oncology*, vol. 5, pp. 136-147, 2008.
- [238] S. A. S. a. J. A. Stoner, «Pemetrexed in combination with cisplatin versus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced-stage malignant pleural mesothelioma (MPM): A systematic review and meta-analysis.,» *Journal of clinical oncology*, vol. 34, n. 15, 2016.
- [239] M. J. Byrne, J. A. Davidson e A. W. M. e. al, «Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study,» *Journal of clinical oncology*, vol. 17, n. 1, pp. 25-30, 1999.
- [240] G. Zalcman, J. Mazieres e J. M. e. al, «Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial,» *Lancet*, vol. 387, n. 10026, pp. 1405-1414, 2016.
- [241] P. A. Zucali, G. L. Ceresoli e I. G. e. al, «Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma,» *Cancer*, vol. 112, n. 7, pp. 1555-1561, 2008.
- [242] J. Jassem, R. Ramlau e A. S. e. al, «Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma,» *Journal of clinical oncology*, vol. 26, n. 10, pp. 1698-1704, 2008.
- [243] M. Carbone, P. S. Adusumilli e H. R. A. e. al, «Mesothelioma: Scientific Clues for Prevention, Diagnosis, and Therapy,» *CA Cancer journal for clinicians*, vol. 69, n. 5, pp. 402-429, 2019.
- [244] A. Price, «What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma?,» *The oncologist*, vol. 16,

n. 3, pp. 359-365, 2011.

- [245] C. Cao, D. Tian e C. M. e. al, «Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma,» *Annals of cardiothoracic surgery*, vol. 1, n. 4, pp. 428-437, 2012.
- [246] A. Ahamad, C. W. Stevens e W. R. S. e. al, «Intensity-modulated radiation therapy: a novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma,» *International journal of radiation oncology, biology and physics*, vol. 55, n. 3, pp. 768-775, 2003.
- [247] D. R. Gomez, A. Rimner, C. B. S. I. et al, «The Use of Radiation Therapy for the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: Expert Opinion from the National Cancer Institute Thoracic Malignancy Steering Committee, International Association for the Study of Lung Cancer, and Mesothelioma Appliedetc,» *Journal of thoracic oncology*, vol. 14, n. 7, pp. 1172-1183, 2019.
- [248] B. C. J. Cho, R. Feld, N. L. et al, «A feasibility study evaluating Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy: the "SMART" approach for resectable malignant pleural mesothelioma,» *Journal of thoracic oncology*, vol. 9, n. 3, pp. 397-402, 2014.
- [249] A. O. Clive, H. Taylor, L. D. et al, «Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial,» *Lancet Oncology*, vol. 17, n. 8, pp. 1094-1104, 2016.
- [250] S. Bergamin and M. T. a. M. J. Stevens, «Prophylactic procedure tract radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: A systematic review and meta-analysis,» *Clinical and translational radiation oncology*, vol. 13, pp. 38-43, 2018.
- [251] N. MacLeod, A. Chalmers, N. O. et al, «Is Radiotherapy Useful for Treating Pain in Mesothelioma?: A Phase II Trial,» *Journal of thoracic oncology*, vol. 10, n. 6, pp. 944-950, 2015.
- [252] K. Suzuki, K. Kadota, C. S. S. et al, «Chronic inflammation in tumor stroma is an independent predictor of prolonged survival in epithelioid malignant pleural mesothelioma patients,» *Cancer immunology, immunotherapy*, vol. 60, n. 12, pp. 1721-1728, 2011.
- [253] A. S. Mansfield, A. C. Roden, T. P. et al, «B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis,» *Journal of thoracic oncology*, vol. 9, n. 7, pp. 1036-1040, 2014.
- [254] M. Michele, S. Arnaud, L. C. et al, «Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial,» *Lancet oncology*, vol. 18, n. 9, pp. 1261-1273, 2017.
- [255] D. A. Fennell, S. Ewings, C. O. et al, «Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial,» *Lancet Oncology*, vol. 22, n. 11, pp. 1530-1540, 2021.
- [256] G. Zalcman, J. Mazieres, L. G. et al, «Second or 3rd line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Updated results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized

- phase 2 trial,» *Annals of oncology*, vol. 28, n. 5, 2017.
- [257] I. Zahid, S. Sharif, T. R. et al, «What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma?,» *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, vol. 12, n. 2, pp. 254-259, 2011.
- [258] N. M. and. A. B. Alex Dipper, «Ancillary Diagnostic Investigations in Malignant Pleural Mesothelioma,» *Cancers*, vol. 13, n. 13, 2021.
- [259] S. Tsim, D. B. Stobo., L. A. et al, «The diagnostic performance of routinely acquired and reported computed tomography imaging in patients presenting with suspected pleural malignancy,» *Lung cancer* , vol. 103, pp. 38-43, 2017.
- [260] P. Maasilta, T. Vehmas, L. K. et al, «Correlations between findings at computed tomography (CT) and at thoracoscopy/thoracotomy/autopsy in pleural mesothelioma,» *The european respiratory journal*, vol. 4, n. 8, pp. 952-954, 1991.
- [261] M. Metintas, I. Ucgun, O. E. et al., «Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases,» *European journal of radiology*, vol. 41, n. 1, pp. 1-9, 2002.
- [262] R. J. Hallifax, M. Haris, J. P. C. et al, «Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy,» *Thorax*, vol. 70, n. 2, 2014.
- [263] A. Senyiğit, H. Bayram, C. B. et al, «Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos in the Southeast of Turkey: CT findings in 117 patients,» *Respiration*, vol. 67, n. 6, pp. 615-622, 2000.
- [264] J. M. Seely, E. T. Nguyen, A. M. C. et al, «Malignant pleural mesothelioma: computed tomography and correlation with histology,» *European journal of radiology*, vol. 70, n. 3, pp. 485-491, 2009.
- [265] V. W. Rusch, R. Gill, A. M. et al., «A Multicenter Study of Volumetric Computed Tomography for Staging Malignant Pleural Mesothelioma,» *The annals of thoracic surgery*, vol. 102, n. 4, pp. 1059-1066, 2016.
- [266] V. Pinelli, E. Roca, S. L. et al, «Positron Emission Tomography/Computed Tomography for the Pleural Staging of Malignant Pleural Mesothelioma: How Accurate Is It?,» *Respiration*, vol. 89, n. 6, pp. 558-564, 2015.
- [267] E. Roca, S. Laroumagne, T. V. et al, «18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography fused imaging in malignant mesothelioma patients: looking from outside is not enough,» *Lung cancer*, vol. 79, n. 2, pp. 187-190, 2013.
- [268] M. Mazzei, F. Gentili e P. T. e. al, «Multimodality Imaging Assessment of Malignant Pleural Mesothelioma,» in *Malignant Pleural Mesothelioma*, Academic Press, 2019, pp. 19-34.
- [269] Y. Abe, K. Tamura, I. S. et al, «Clinical implications of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography at delayed phase for diagnosis and prognosis of malignant pleural mesothelioma,» *Oncology reports*, vol. 27, n. 2, pp. 333-338, 2012.
- [270] F. Lococo, O. Rena, F. T. et al, «18F-FDG PET/CT in Malignant Pleural Mesothelioma: Diagnostic/Prognostic Performance and Correlation with Pathological Results,» *Journal of thoracic*

oncology, vol. 14, n. 10, pp. 481-482, 2019.

TABELLE

CARATTERISTICA	FREQUENZA (N.)	PERCENTUALE (%)
Età media	73.9	
Genere		
Maschi	154	82.4
Femmine	33	17.6
Istotipi		
Non diagnostico	3	1.6
Mesotelioma non altrimenti specificato	23	12.3
Desmoplastico	7	3.7
Epitelioideo	110	58.8
Sarcomatoide	13	7.0
Sarcomatoide variante desmoplastica	5	2.7
Bifasico	20	10.7
Epitelioideo con aspetti papillari	1	0.5
Epitelioideo a piccole cellule	2	1.07
Epitelioideo solido e tubulare	1	0.5
Epitelioideo tubulare	1	0.5
Epitelioideo trabecolare e solido	1	0.5
Diagnosi		
Pleura non specificata	70	37.4
Pleura parietale	116	62.1
Pleura viscerale	1	0.5
Metodica diagnostica		
Percutaneo	6	3.2
Toracoscopia	126	67.4
TBNA	2	1.1
EBUS	0	0
TC alla diagnosi	20	10.7
PET/TC alla diagnosi	35	18.7

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione generale (n=187)

ISTOTIPO	FREQUENZA	%
Non diagnostico	0	0
Mesotelioma non altrimenti specificato	3	8.6
Desmoplastico	1	2.9
Epitelioideo	25	71.4
Sarcomatoide	1	2.9
Sarcomatoide variante desmoplastica	0	0
Bifasico	4	11.4
Epitelioideo con aspetti papillari	0	0
Epitelioideo a piccole cellule	0	0
Epitelioideo solido e tubulare	0	0
Epitelioideo tubulare	1	2.9
Epitelioideo trabecolare e solido	0	0

Tabella 2. Istotipi nella popolazione TC e PET/TC (n=35)

ASPETTO	FREQUENZA	%
Versamento	23	65.7
Aderenze	2	5.7
Micronoduli	14	40
Vegetazioni	7	20
Ispessimenti	12	34.3
Pachipleurite	0	0
Iperemia	14	40
Nessuna lesione	5	14.3
Lesione singola	0	0
Lesione multipla	18	51.4
Quadrante costale interessato (inferiore)	20	100
Coinvolgimento scissure	2	5.7
Iperemia vasi intercostali	1	2.9
Aspetto lardaceo	2	5.7
Linfangite	0	0

Tabella 3. Aspetti macroscopici alla toracosopia nei pz TC e PET/TC (n=35)

LOCALIZZAZIONE LESIONI	FREQUENZA	%
Pleura viscerale	11	31.4
Pleura parietale	23	65.7
Pleura parietale costale	4	11.4
Pleura parietale diaframmatica	15	42.9
Pleura parietale mediastinica	1	2.9
Invasione del pericardio	0	0

Tabella 4. Localizzazione delle lesioni nei pz TC e PET/TC (n=35)

RINGRAZIAMENTI

Eccomi giunta al capitolo più difficile di questo lungo percorso, fatto di alti e bassi, che mi ha portato a coronare questo desiderato traguardo.

Innanzitutto, vorrei ringraziare la Prof.ssa Bonifazi, mia relatrice, e tutta la SOD di Pneumologia che mi hanno permesso di svolgere questa interessante tesi, che ha racchiuso in sé non solo un lavoro con tema prettamente pneumologico ma approfondito anche da un punto di vista radiologico, grazie all'aiuto della correlatrice Dott.ssa Borgheresi, che ringrazio a sua volta.

Il mio più grande ringraziamento e stima vanno al Dott. Alessandro Di Marco, senza di lui non sarei qui a concludere questa tesi. Grazie per avermi aiutato con costante gentilezza e massima disponibilità e, nonostante i vari impegni lavorativi, per aver trovato sempre il tempo da dedicarmi. Grazie di cuore, augurandomi e augurando a tutti di incontrare, in un futuro lavorativo, persone umili e disponibili come Alessandro!

Grazie a chi mi ha sostenuto, supportato e sopportato da sempre, la mia famiglia! Volenti o nolenti, i miei genitori sono stati partecipi delle mie fasi di ansia e disperazione preesame, ma anche di gioia nei piccoli traguardi raggiunti durante questo percorso, credendo in me e confidando, che prima o poi, questo giorno sarebbe arrivato.

Grazie a “fràteme” Giuseppe, anche da lontano mi ha sempre spronato ad affrontare tutto senza farmi troppi problemi, dicendomi “non ti curar del voto ma accetta e vai avanti”, conscio che avrei seguito solo in parte i suoi consigli. Grazie perché “mi hai insegnato a vivere” e, anche se a volte non manifestò il mio affetto come vorresti tu, sappi che ti voglio bene fratello.

La lista di persone che mi hanno accompagnato in questi anni è davvero lunga, dalle certezze presenti da una vita alle nuove amicizie che hanno reso indimenticabile questa fase universitaria.

Grazie alle mie compagne di avventure e disavventure, universitarie e non solo, Vanessa e Giorgia, che hanno condiviso con me tanti momenti di questo faticoso cammino, non so come avrei fatto senza il vostro supporto! Grazie Vane per i tuoi avveduti consigli, per i viaggi e il posto che mi tenevi riservato in treno, le domeniche quando tornavamo ad Ancona, ed è stato un onore condividere con te “Casa Mafi”.

Grazie alla dolce poetessa “Sbrozzi”, alla sua capacità di trovare sempre le parole adatte per sostenerti, alle belle passeggiate fatte lungo il viale di Ancona e alla tua compagnia nelle videochiamate studio effettuate in questi anni di pandemia.

Grazie a tutte le amiche dell’Università che ho avuto la fortuna di incontrare e con cui ho condiviso questo bel viaggio, e grazie a tutte le coinquiline che hanno vissuto con me nella mia seconda casa ad Ancona.

Grazie alle amicizie storiche, a Piera, Sonia e Federica, che anche a distanza mi hanno mostrato il loro affetto e sostegno; alla mia commare Cauccia, alla mitica “Gang del bivio” e a tutti gli altri amici ascolani, sono davvero grata di avervi nella mia vita.

Infine, un ringraziamento speciale va ai miei nonni, a nonna Letizia e alle sue preghiere, costante aiuto per superare gli esami, e a tutti gli altri, che sento sempre vicini anche da lassù, spero di avervi resi fieri di me.

Valeria