



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in **Medicina e Chirurgia**

**RUOLO DEL DRENAGGIO TUNNELIZZATO NELLA GESTIONE
DEL VERSAMENTO PLEURICO MALIGNO: EFFICACIA E
SICUREZZA NELLA REAL-LIFE**

*(Role of tunneled pleural drainage in the management of malignant pleural effusion:
efficacy and safety in real-life)*

Relatore: Chiar.ma

Prof.ssa Martina Bonifazi

Tesi di Laurea di:

Matteo Nespeca

A.A. 2025/2026

ABSTRACT

Introduzione: Il versamento pleurico maligno (MPE) rappresenta una complicanza frequente e invalidante nei pazienti oncologici in stadio avanzato. Nei soggetti fragili o con polmone non espandibile (NEL), la pleurodesi chimica tradizionale mostra importanti limiti. Il catetere pleurico tunnellizzato (IPC) rappresenta un'alternativa efficace, orientata a trasferire la gestione dei sintomi a domicilio.

Obiettivi: Valutare gli outcome clinici e di sicurezza dell'IPC nel contesto real-life. Gli obiettivi secondari mirano a delineare il profilo demografico della coorte, analizzare il carico di toracentesi pre-IPC, valutare l'adozione dei protocolli IPC Plus (pleurodesi dopo posizionamento IPC) o ASAP/AMPLE-2 (basati su schemi di drenaggio più o meno aggressivi) e identificare eventuali predittori di necessità assistenziale.

Metodi: Studio osservazionale retrospettivo su 18 pazienti sottoposti a impianto di IPC presso la SOD di Pneumologia dell'AOU delle Marche (2019–2026). La funzionalità del dispositivo è stata stimata con il metodo di Kaplan-Meier; il test esatto di Fisher è stato applicato per valutare la correlazione tra l'istotipo tumorale o l'aspetto del liquido pleurico e la frequenza dei drenaggi domiciliari.

Risultati: La coorte presentava un'età mediana di 83 anni (IQR: 74,75–86,25). Le eziologie principali sono state il mesotelioma (33,3%) e il carcinoma del polmone (27,8%). Il tasso di autopleurodesi spontanea è stato dell'11,1%. Il tempo mediano di permanenza del catetere è stato di 41 giorni, con mantenimento del dispositivo nell'80,95% dei casi. Si sono verificate due sole rimozioni per complicanze maggiori. Il numero mediano di toracentesi pre-IPC è stato di 1,5. È emerso un utilizzo nullo del protocollo IPC Plus e un solo caso di protocollo ASAP/AMPLE-2. A domicilio ha prevalso una bassa frequenza di evacuazione (56,3%); i test inferenziali non hanno rilevato associazioni significative tra l'aspetto del liquido ($p > 0,99$) o l'istotipo ($p = 0,39$) e l'intensità dei drenaggi.

Conclusioni: Nel contesto real-life, l'IPC si conferma una strategia palliativa sicura ed efficace per il controllo del versamento pleurico maligno. Il dispositivo contribuisce a ridurre l'ospedalizzazione e a ottimizzare la gestione domiciliare del fine vita del paziente oncologico.

INDICE

CAPITOLO 1: IL VERSAMENTO PLEURICO MALIGNO (MPE)

- 1.1 Anatomia, fisiologia e fisiopatologia pleurica.
 - 1.1.1 Anatomia della pleura.
 - 1.1.2 Fisiologia dello spazio pleurico.
 - 1.1.3 Fisiopatologia del versamento pleurico.
- 1.2 Inquadramento del versamento pleurico maligno.
- 1.3 Iter diagnostico e il concetto di Trapped Lung.

CAPITOLO 2: STRATEGIE DI GESTIONE DEL VERSAMENTO PLEURICO MALIGNO

- 2.1 Iter terapeutico.
- 2.2 Gestione conservativa e toracentesi evacuativa.
- 2.3 Pleurodesi chimica.
- 2.4 Fibrinolisi.
- 2.5 Decorticazione.
- 2.6 Limiti delle strategie tradizionali.

CAPITOLO 3: IL CATETERE PLEURICO TUNNELLIZZATO (IPC)

- 3.1 Aspetti essenziali dei sistemi di drenaggio pleurico.
- 3.2 Composizioni e materiali IPC.
- 3.3 Tecnica di posizionamento: Tunnellizzazione ecoguidata e protocolli di gestione domiciliare.
- 3.4 Indicazioni e controindicazioni.
- 3.5 Analisi delle complicanze.
 - 3.5.1 Complicanze procedura-correlate.

- 3.5.2 Complicanze catetere-correlate.
- 3.5.3 Complicanze rimozione catetere-correlate.
- 3.6 Pleurodesi spontanea e loculazioni.
- 3.7 Confronto con gli altri trattamenti standard secondo le evidenze.

CAPITOLO 4: STUDIO SPERIMENTALE

- 4.1 Scopo dello studio.
- 4.2 Disegno dello studio e criteri di selezione.
- 4.3 Procedura e gestione del dispositivo.
- 4.4 Raccolta dati e fonti.
- 4.5 Analisi statistica.

CAPITOLO 5: RISULTATI

CAPITOLO 6: DISCUSSIONE, LIMITI DELLO STUDIO E CONCLUSIONI

- 6.1 Discussione.
- 6.2 Limiti dello studio.
- 6.3 Conclusione.

CAPITOLO 7: BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

CAPITOLO 1: IL VERSAMENTO PLEURICO MALIGNO (MPE)

1.1 Anatomia, fisiologia e fisiopatologia pleurica

1.1.1 Anatomia della pleura

La pleura è una membrana sierosa che si ripiega su sé stessa, formando una struttura a doppio strato distinta in pleura parietale e pleura viscerale[1, 2].

La pleura viscerale riveste il polmone, ad eccezione della regione dell'ilo polmonare, dove si riflette verso l'esterno per continuarsi con la pleura parietale, rappresentata in questa sede dalla pleura mediastinica. Si approfonda inoltre nel parenchima polmonare e segue la superficie delle scissure interlobari[1, 2].

La pleura parietale si distingue in[1, 2]:

- Costale: riveste, con l'interposizione della fascia endotoracica, la faccia interna dello sterno, degli spazi intercostali, delle coste e della porzione laterale dei corpi vertebrali;
- Mediastinica: riveste la faccia mediale del polmone e contribuisce alla formazione dei recessi mediastinici;
- Diaframmatica: riveste la faccia toracica laterale del diaframma, lasciando scoperto il centro tendineo;
- Cupola pleurica: intermedia tra la pleura costale e quella mediastinica, sormonta l'apice del polmone e si estende al di sopra della clavicola.

Dal punto di vista microscopico, la pleura viscerale è costituita da cinque strati principali[3]:

- Strato fibroelastico esterno;
- Strato di tessuto connettivo lasso altamente vascolarizzato;
- Strato elastico superficiale;
- Strato di connettivo lasso submesoteliale;
- Strato di mesotelio.

1.1.2 Fisiologia dello spazio pleurico

In condizioni fisiologiche, il polmone tende a retrarsi elasticamente, mentre la gabbia toracica tende a espandersi. Dall'equilibrio tra queste forze deriva, a livello della cavità pleurica, una pressione

compresa tra -3 e -5 mmHg, che mantiene il polmone aderente alla parete toracica[3, 4]. Tale pressione è influenzata anche dalla forza di gravità: a causa del peso del polmone e del liquido pleurico, infatti, risulta più negativa nella parte alta del torace e meno negativa nelle regioni declivi[3].

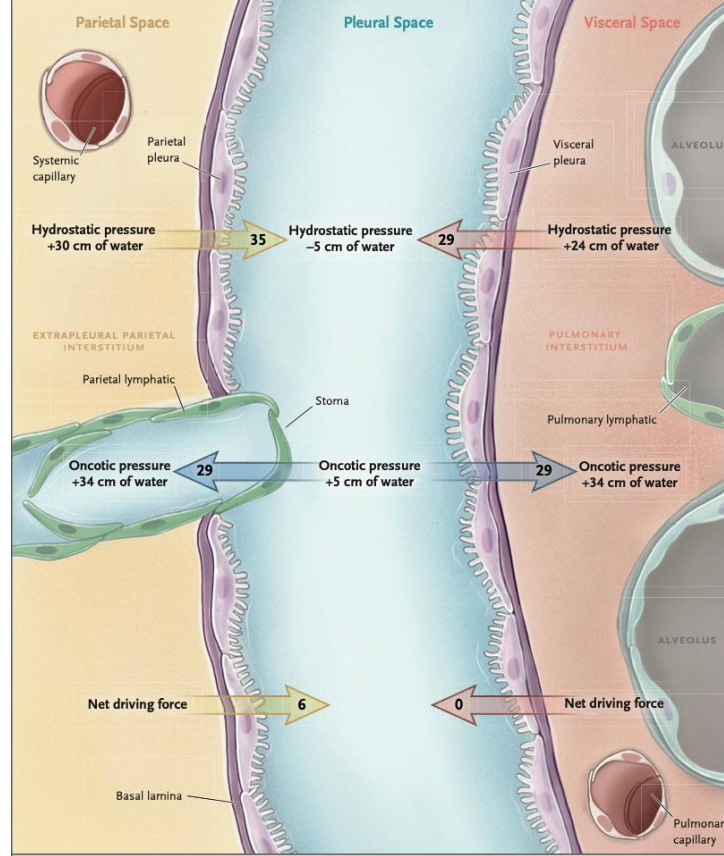


Figura 1: Anatomia e fisiologia pleurica[4].

In condizioni normali, nella cavità pleurica sono presenti circa 0,26 mL di liquido per kg di peso corporeo[4]; tale liquido è caratterizzato da un basso contenuto proteico e da un turnover continuo. Il tasso basale di formazione e riassorbimento è pari a circa 0,01 mL/kg/h[5, 6]. Il liquido viene prodotto soprattutto dalla pleura parietale e il suo movimento è regolato dalle forze descritte dalla legge di Starling, secondo la seguente equazione:

$$J_v = K_f [(P_c - P_{pl}) - (\pi_c - \pi_{pl})]$$

dove J_v rappresenta il flusso netto di liquido, K_f il coefficiente di filtrazione della membrana, P_c la pressione idrostatica capillare, P_{pl} la pressione idrostatica pleurica, π_c la pressione oncotica capillare e π_{pl} la pressione oncotica del liquido pleurico[5, 6].

Come mostrato nella Figura 1, il movimento del liquido è regolato da un equilibrio di pressioni[4, 5]:

- Pleura parietale: i capillari sistemici presentano una pressione idrostatica di +30 cmH₂O, da considerare insieme alla pressione idrostatica pleurica, stimabile in -5 cmH₂O; ne deriva un gradiente di 35 cmH₂O diretto verso lo spazio pleurico. Per quanto riguarda la pressione oncotica, i valori sono pari a +34 cmH₂O nel capillare e a +5 cmH₂O nel liquido pleurico; ne deriva un gradiente opposto di 29 cmH₂O, che richiama liquido verso il vaso. Dal bilancio complessivo emerge quindi una forza di spinta di +6 cmH₂O, responsabile della filtrazione del liquido.
- Pleura viscerale: i capillari del circolo polmonare hanno una pressione idrostatica inferiore, pari a circa 24 cmH₂O. Il gradiente idrostatico risultante, rispetto ai -5 cmH₂O dello spazio pleurico, è di 29 cmH₂O. Poiché la pressione oncotica viscerale è di 34 cmH₂O e quella del liquido pleurico è di +5 cmH₂O, il gradiente oncotico inverso è a sua volta pari a 29 cmH₂O. La forza risultante è quindi pari a 0 cmH₂O; di conseguenza, questo foglietto risulta sostanzialmente inattivo in condizioni normali.

In questo equilibrio va considerata non solo la dinamica dello spazio pleurico, ma anche la funzione delle cellule mesoteliali che rivestono la pleura. Queste cellule svolgono attività secernente e producono glicoproteine ricche di acido ialuronico, TGF- β e ossido nitrico[4].

Un ruolo essenziale nel drenaggio del liquido pleurico è svolto dai piccoli pori della pleura parietale, denominati stomata, che convogliano il liquido nel sistema linfatico. Tali strutture possono aumentare la capacità di riassorbimento anche di 20 volte[4].

1.1.3 Fisiopatologia del versamento pleurico

Il versamento pleurico è una condizione caratterizzata dall'accumulo patologico di liquido nello spazio pleurico. In condizioni normali, in questa sede è presente solo una piccola quantità di liquido, necessaria a consentire il corretto scorrimento delle due membrane[5]. Si tratta di una condizione molto frequente nella pratica clinica: negli Stati Uniti si stima un'incidenza di circa 1,5 milioni di casi ogni anno[4].

Ne consegue che il versamento pleurico si sviluppa quando la quantità di liquido prodotto supera quella drenata. Questa condizione può verificarsi per[4]:

- aumento patologico della produzione;
- riduzione dell'efficienza linfatica;
- combinazione di entrambi i fattori, che rappresenta l'eventualità più frequente.

Più nello specifico, l'aumento della produzione di liquido può essere dovuto all'incremento della pressione idrostatica capillare, alla riduzione della pressione oncotica capillare, a una maggiore negatività della pressione pleurica, al passaggio di liquido ascitico attraverso il diaframma oppure a un aumento della permeabilità vascolare. La riduzione del drenaggio, invece, è correlata ad alterazioni del sistema linfatico pleurico[7]. La causa principale di aumento della pressione idrostatica è lo scompenso cardiaco congestizio, mentre la riduzione della pressione oncotica si osserva in quadri di ipoalbuminemia, come cirrosi epatica o sindrome nefrosica. Nei quadri infiammatori, neoplastici o infettivi prevalgono invece l'aumento della permeabilità capillare o l'ostruzione del drenaggio[7].

La distinzione tra trasudato ed essudato si basa sui criteri di Light. Il versamento trasudatizio è di solito legato a cause meccaniche, come l'aumento della pressione idrostatica o la riduzione della pressione oncotica, senza un coinvolgimento diretto della pleura. Il versamento essudatizio, invece, è correlato principalmente a processi patologici locali che determinano un interessamento diretto della pleura, con aumento della permeabilità capillare e alterazione del drenaggio[7]. Secondo questi criteri, è sufficiente un singolo parametro positivo per definire il versamento come essudato[8]:

- Rapporto tra proteine del liquido pleurico e proteine sieriche $> 0,5$;
- Rapporto tra LDH del liquido pleurico e LDH sierico $> 0,6$;
- Valore assoluto di LDH pleurico $> 2/3$ del limite superiore di normalità della LDH sierica del laboratorio.

Le cause più comuni includono lo scompenso cardiaco congestizio, il versamento parapneumonico, le neoplasie e la tromboembolia polmonare[9].

1.2 Inquadramento del versamento pleurico maligno

Il versamento pleurico maligno rappresenta una complicanza importante nei pazienti oncologici, poiché peggiora sia la prognosi sia la qualità di vita. Negli Stati Uniti, circa 150000 persone presentano questa condizione, associata a diversi tipi di neoplasia[10, 11, 12]. I sintomi predominanti, come dispnea, tosse e dolore toracico, sono spesso particolarmente debilitanti[10]. I pazienti che sviluppano questi versamenti sono generalmente affetti da neoplasie in stadio avanzato, spesso considerate non guaribili, con una prognosi di pochi mesi; fa eccezione il versamento pleurico maligno associato al carcinoma della mammella, che può avere un decorso più favorevole[12].

Le cause possono essere distinte in[11]:

- tumori primitivi della pleura;
- neoplasie di origine intratoracica o extratoracica che interessano secondariamente la pleura, cioè metastasi pleuriche.

Queste forme possono presentarsi in modo diffuso oppure come ispessimenti nodulari e possono associarsi o meno alla comparsa di MPE[11].

Le principali cause, come mostrato nella Figura 2, sono[12]:

- tumore del polmone;
- tumore della mammella;
- linfoma;
- tumore ovarico;
- tumore dello stomaco.

Va comunque considerato che, nel 7% dei casi, la neoplasia di origine rimane sconosciuta[12].

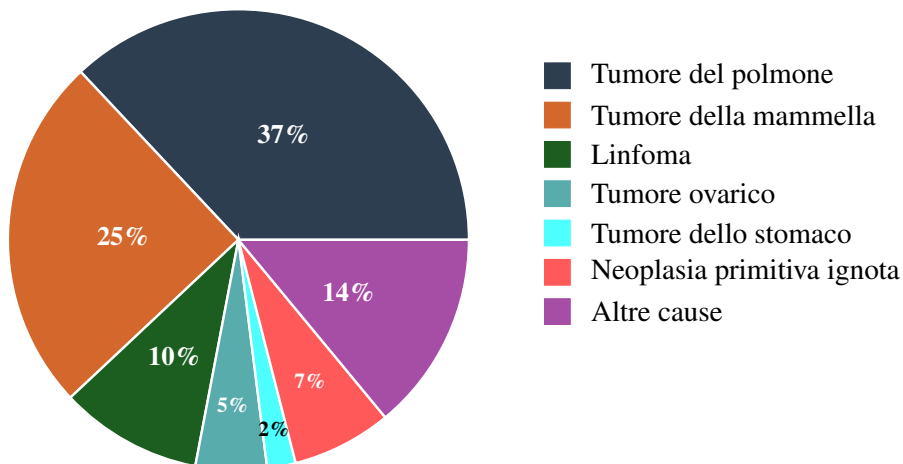


Figura 2: Principali neoplasie primitive associate al versamento pleurico maligno.

L'interessamento pleurico può avvenire attraverso la diffusione linfatica o per invasione diretta dalle strutture adiacenti; tuttavia, gli studi autoptici suggeriscono che il meccanismo più frequentemente implicato sia l'invasione dei vasi sanguigni. Il processo avrebbe inizio con il coinvolgimento della pleura viscerale; successivamente, le cellule tumorali possono raggiungere la pleura parietale attraverso il liquido pleurico o tramite aderenze. Dopo l'adesione al mesotelio, esse acquisiscono capacità di evasione dal sistema immunitario e iniziano a proliferare grazie all'azione di diversi fattori di crescita[13].

In generale, i versamenti vengono distinti in[12]:

- MPE: condizione in cui vengono effettivamente riscontrate cellule tumorali nel liquido pleurico o alla biopsia pleurica;

- versamento paramaligno: versamento causato dal tumore, ma senza invasione diretta della pleura; si sviluppa attraverso meccanismi indiretti, come ostruzione delle vie aeree, polmonite o atelettasia.

Alla base del versamento possono esserci diversi meccanismi:

- Alterazione delle forze di Starling a livello del sistema linfatico: l'ostruzione di qualsiasi punto del drenaggio linfatico compreso tra la regione mediastinica e la pleura parietale può favorire la formazione del versamento. Nella maggior parte dei casi, tale ostruzione è dovuta all'invasione tumorale degli stomi linfatici. Tuttavia, questo meccanismo da solo non è generalmente sufficiente a spiegare lo sviluppo del versamento, come suggerito da tre osservazioni[13]:
 1. spesso non vi è un rapporto proporzionale tra quantità di liquido ed estensione del tumore;
 2. nell'MPE si osserva un contenuto proteico maggiore rispetto al normale liquido pleurico;
 3. il versamento può svilupparsi anche in pazienti senza evidente coinvolgimento pleurico[13].
- Alterazioni infiammatorie correlate al microambiente tumorale: diverse citochine e molecole, tra cui VEGF, TNF, IL-6 e osteopontina, possono aumentare la permeabilità capillare e favorire l'accumulo di liquido[12, 13, 14].

Per quanto riguarda l'evasione immunitaria, nei pazienti con MPE sembra instaurarsi una complessa interazione tra cellule tumorali e cellule dell'ospite, caratterizzata dalla soppressione funzionale di linfociti e macrofagi. Questo processo favorisce il rilascio di mediatori infiammatori e di fattori capaci di sostenere la crescita tumorale. Inoltre, dopo il distacco e il rilascio nel liquido pleurico, le cellule tumorali sembrano in grado di generare ulteriori foci di malattia, in un ambiente in cui il liquido pleurico stesso agisce come stimolo proliferativo. Il versamento nell'MPE è infatti ricco di citochine, fattori di crescita e molecole immunosoppressive. Le molecole secrete possono essere distinte in:

- fattori che stimolano l'infiammazione pleurica: IL-2, TNF e IFN;
- fattori pro-angiogenetici: ANG-1 e ANG-2;
- molecole che promuovono la permeabilità vascolare: VEGF, MMP e osteopontina.

Nel complesso, lo sviluppo dell'MPE sembra quindi correlato all'attivazione, da parte delle cellule tumorali, di pattern pro-infiammatori e pro-angiogenetici. Anche i mastociti sembrano contribuire al processo attraverso il rilascio di triptasi alfa-1 e beta-1, oltre che di IL-1 β , molecole associate all'aumento della permeabilità vascolare[13].

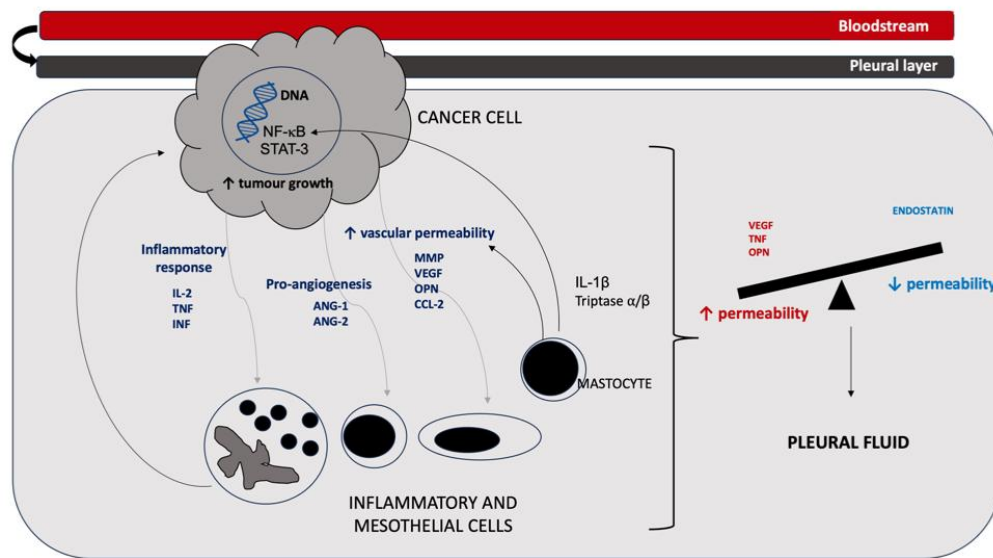


Figura 3: Meccanismi fisiopatologici coinvolti nella formazione del versamento pleurico maligno[13].

Nei pazienti con MPE è importante stimare la prognosi, anche per orientare le scelte terapeutiche. A questo scopo vengono comunemente utilizzati due score:

- LENT score: si basa su 4 variabili, ovvero LDH, ECOG performance status, rapporto neutrofilo/linfociti (NLR) e tipo di tumore, e stratifica il paziente in 3 classi di rischio[15]:
 - Rischio basso (punteggio 0–1): sopravvivenza mediana di 319 giorni[15];
 - Rischio moderato (punteggio 2–4): sopravvivenza mediana di 130 giorni[15];
 - Rischio alto (punteggio 5–7): sopravvivenza mediana di 44 giorni[15].
- PROMISE score: sistema prognostico più recente basato su parametri clinici e biochimici, tra cui precedenti trattamenti oncologici, emoglobina, leucocitosi, WBC, CRP e TIMP1[16]:
 - Categoria A: rischio inferiore al 25% e prognosi favorevole, con indicazione a procedure più aggressive[16];
 - Categorie B e C: rappresentano le classi di rischio intermedie;
 - Categoria D: caratterizzata da prognosi severa, con indicazione al best supportive care[16].

Questi score sono stati sviluppati anche alla luce di studi nei quali, pur non rappresentando l'endpoint primario, emergeva la limitata affidabilità del solo giudizio clinico nella stima prognostica. Nello studio TIME2[17], ad esempio, 36 pazienti su 106 andarono incontro a morte entro 3 mesi, nonostante tra i criteri di esclusione fosse prevista una sopravvivenza attesa inferiore a 3 mesi[15].

1.3 Iter diagnostico e il concetto di trapped lung

L'iter diagnostico del paziente con MPE inizia sempre dall'anamnesi, con la valutazione della storia clinica e l'identificazione di una possibile causa del versamento pleurico. Dal punto di vista sintomatologico, la presentazione può variare dall'assenza di sintomi alla comparsa di manifestazioni tipiche, come tosse, dispnea e dolore toracico, che può essere severo e diffuso oppure localizzato. Possono inoltre comparire sintomi aspecifici, come febbre, riduzione dell'appetito e malessere generale. L'esame obiettivo può evidenziare una riduzione del fremito vocale tattile, ottusità alla percussione e assenza del murmure vescicolare nelle zone declivi. Nei casi più severi, in presenza di un versamento esteso, si possono osservare deviazione controlaterale della trachea e spostamento del mediastino[18, 19].

Sebbene la clinica sia essenziale per orientare il sospetto diagnostico, gli esami strumentali restano fondamentali. Il primo esame è generalmente l'RX torace, soprattutto per la sua rapida esecuzione: consente di rilevare circa 50 mL di liquido in proiezione latero-laterale e circa 200 mL in proiezione postero-anteriore[13, 18]. L'RX può essere utile anche in assenza di MPE, poiché permette di individuare segni di coinvolgimento pleurico da parte della neoplasia, come ispessimento pleurico lobulato, risalita dell'emidiaframma per ostruzione bronchiale o masse parenchimali[18].

Un altro esame chiave nella diagnostica non invasiva è l'ecografia toracica (TUS), che presenta una sensibilità superiore rispetto alla radiologia tradizionale, pur non consentendo una diagnosi certa di MPE. Può però raggiungere un'elevata specificità nell'identificazione della malignità quando sono presenti alcuni criteri[13]:

- ispessimento pleurico superiore a 1 cm;
- presenza di nodularità pleurica;
- ispessimento diaframmatico superiore a 7 mm.

Una tecnica essenziale a scopo diagnostico è rappresentata dalla TC torace con mezzo di contrasto, utile sia per rilevare il versamento sia per differenziare le forme benigne da quelle maligne. Le caratteristiche indicative di malignità sono[18]:

- ispessimento pleurico nodulare o circonferenziale;
- ispessimento della pleura parietale superiore a 1 cm;
- coinvolgimento della pleura mediastinica;
- evidenza di un tumore primario.

Questi criteri presentano però una specificità compresa tra il 22 e il 56%, a fronte di una sensibilità compresa tra l'88 e il 100%[\[18\]](#).

Sempre in questo ambito, Porcel et al. hanno introdotto uno scoring system basato su tre elementi[\[20\]](#):

- lesione pleurica maggiore di 1 cm (5 punti);
- presenza di metastasi epatiche, masse addominali o noduli polmonari (3 punti);
- assenza di loculazioni pleuriche, versamento pericardico o cardiomegalia (2 punti ciascuno).

Un punteggio superiore a 7 predice l'MPE con una sensibilità dell'88% e una specificità del 94%[\[20\]](#).

Il timing della TC rispetto alla toracentesi rimane oggetto di discussione. Alcuni autori preferiscono eseguirla prima della toracentesi, poiché il liquido separa i due foglietti pleurici e facilita la visualizzazione di noduli o ispessimenti, oltre a rendere più semplice la pianificazione della biopsia. Altri la eseguono dopo la toracentesi, perché la rimozione del liquido consente la riespansione del polmone, lo studio del parenchima e una migliore valutazione dell'espandibilità polmonare[\[13\]](#).

La PET/TC con 18-FDG è utilizzata per valutare il comportamento metabolico, considerando che le cellule neoplastiche presentano un uptake aumentato. Il limite principale è rappresentato dal rischio di captazione legato a infiammazione, infezioni pleuriche o pregressa pleurodesi con talco. Per questo motivo non viene utilizzata di routine nell'MPE[\[13\]](#), [\[18\]](#).

Le tecniche invasive sono invece fondamentali per confermare la diagnosi. Tra queste rientrano[\[13\]](#):

- Toracentesi con analisi del liquido pleurico: le linee guida della BTS suggeriscono l'uso di un ago di piccolo calibro, da 21G, per l'aspirazione di 50 mL di liquido pleurico. La procedura deve essere eseguita sotto guida ecografica, così da migliorare la percentuale di successo e ridurre le complicanze; il liquido deve poi essere inviato per analisi biochimiche, citologiche e colturali[\[21\]](#). In particolare, le analisi biochimiche comprendono proteine, LDH, glucosio, pH e amilasi. La distinzione tra trasudato ed essudato si basa sui criteri di Light[\[18\]](#), come già specificato nel capitolo 1.1.3. La conta cellulare nel liquido pleurico è costituita prevalentemente da linfociti. Dal punto di vista chimico, si riscontrano spesso $\text{pH} < 7,3$ e glucosio $< 60 \text{ mg/dL}$, reperti dovuti principalmente alla maggiore massa tumorale, che consuma glucosio e produce metaboliti acidi. Questi parametri correlano con una maggiore probabilità di riscontrare cellule maligne alla citologia. Bassi livelli di pH e glucosio sembrano inoltre associarsi a una prognosi peggiore e a una minore probabilità di risposta alla pleurodesi. Alti livelli di amilasi, in assenza di rottura esofagea, correlano con una maggiore probabilità di MPE[\[18\]](#). La citologia permette spesso di ottenere la diagnosi, ma la probabilità di positività dipende dal tipo di tumore e dall'estensione della malattia[\[21\]](#). Le linee guida BTS non suggeriscono l'utilizzo dei marker tumorali, soprattutto se impiegati singolarmente, per porre diagnosi di MPE, poiché sono poco validati; tra questi rientrano CEA, CA15.3, CYFRA21-2 e CA125. Essi possono comunque fornire supporto

clinico in casi selezionati. La valutazione citologica presenta un'affidabilità variabile, compresa tra il 62 e il 90% nelle popolazioni generali con MPE. Oltre al limite di sensibilità, esiste anche un problema di specificità, poiché spesso non è possibile distinguere con certezza tra linfoma, adenocarcinoma, mesotelioma e linfocitosi reattiva non maligna[18].

- Biopsia pleurica guidata dall'imaging: quando la citologia del liquido pleurico non è diagnostica, ma il sospetto di MPE persiste, è indicata la biopsia pleurica per ottenere campioni di tessuto e confermare la neoplasia[18]. Tradizionalmente si utilizzava la biopsia pleurica chiusa con ago di Abrams o Cope, che consiste in un prelievo dalla pleura parietale senza guida diretta[13, 18]. Sebbene la specificità sia molto elevata, la sensibilità è nettamente inferiore rispetto a quella della citologia del liquido pleurico. Questa bassa sensibilità è correlata a[13]:

1. malattia in stadio iniziale con minimo interessamento pleurico;
2. distribuzione irregolare del tumore in aree non campionate;
3. inesperienza dell'operatore.

La resa diagnostica della biopsia risulta inoltre inferiore nel mesotelioma rispetto all'adenocarcinoma[18]. La biopsia chiusa determina quindi un modesto incremento diagnostico rispetto alla sola citologia ed è stata progressivamente sostituita da tecniche guidate dall'imaging o dalla toracosopia. Attualmente si preferiscono[18]:

1. biopsia ecoguidata: permette di visualizzare direttamente la lesione pleurica e guidare l'ago nella sede patologica;
 2. biopsia TC-guidata: rappresenta la tecnica percutanea con la maggiore accuratezza diagnostica.
- Toracosopia medica: è indicata come indagine di elezione, poiché è minimamente invasiva ed eseguita in anestesia locale o sedazione cosciente. È fondamentale nella valutazione dei versamenti pleurici essudativi di origine sconosciuta, soprattutto quando si sospetta una neoplasia e la citologia del liquido pleurico è inconclusiva. La procedura prevede l'utilizzo di un trocar per l'introduzione del torascopio, con l'obiettivo di ispezionare la parete toracica, il diaframma, il mediastino e il polmone. Il vantaggio principale rispetto alla VATS (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery) risiede nei costi ridotti e nell'assenza di intubazione, aspetto che la rende particolarmente adatta al paziente oncologico fragile[10]. Le linee guida BTS la definiscono una procedura sicura, con complicanze maggiori limitate al 2,3% e mortalità estremamente bassa, pari allo 0,4%[21]. La toracosopia medica supera i limiti delle tecniche chiuse o puramente citologiche: presenta una sensibilità del 95%, che raggiunge il 97% se combinata alla citologia, a fronte del 62% della citologia del liquido pleurico e del 44% della biopsia pleurica con ago[22]. Questa elevata sensibilità è correlata alla possibilità di ottenere una grande quantità di materiale, fondamentale per la medicina personalizzata: permette infatti di identificare recettori ormonali

li e biomarcatori, orientando eventuali terapie sistemiche; nel mesotelioma, inoltre, consente la visualizzazione di placche pleuriche e l'esecuzione di biopsie profonde, favorendo una corretta stadiazione. Un aspetto essenziale è la valutazione funzionale dello spazio pleurico, che consente di riconoscere il lung entrapment: durante la toracosopia si osserva se il polmone si riespande dopo il drenaggio, indirizzando così la successiva procedura terapeutica. Se il polmone è espandibile, è possibile procedere immediatamente alla pleurodesi tramite talcaggio, che garantisce una distribuzione uniforme del talco e un successo nell'80–90% dei casi[10, 21]. Se invece il polmone è intrappolato, il talcaggio è controindicato e si opta per l'inserimento di un IPC.

- Toracosopia chirurgica/VATS: è una tecnica adottata dai chirurghi toracici ed è solitamente di seconda linea rispetto alla toracosopia medica, per il maggiore impatto sul paziente. Richiede infatti anestesia generale, ventilazione monopolmonare e uso di più porte di accesso chirurgico[10]. Le controindicazioni riguardano i pazienti che non possono tollerare la ventilazione monopolmonare o che presentano comorbidità severe; in questi casi, la toracosopia medica in anestesia locale rimane la scelta preferibile per i soggetti fragili[21]. La VATS rimane indicata solo in una minoranza di casi, circa il 10%, nei quali la toracosopia medica non è possibile, per esempio in presenza di adesioni pleuriche estese che rendono difficile la metodica medica[10]. In queste situazioni la VATS può essere utilizzata per liberare lo spazio pleurico, sebbene le adesioni serrate orientino spesso verso l'utilizzo dell'IPC piuttosto che verso la pleurodesi[21]. Il vantaggio principale della VATS è la possibilità di passare immediatamente ad altre opzioni chirurgiche toraciche, se necessario[10].

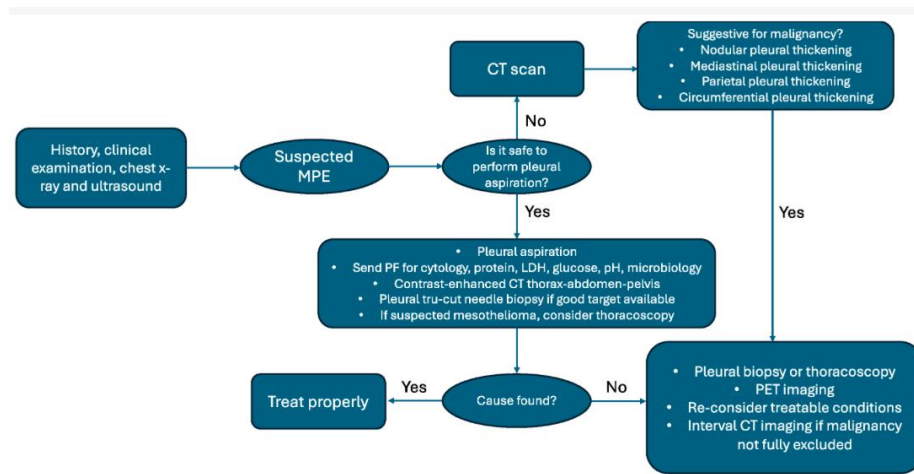


Figura 4: Algoritmo diagnostico del versamento pleurico[23].

La Figura 4 riassume l'utilizzo dei metodi diagnostici descritti nel percorso di valutazione del versamento pleurico.

Nell'ambito del versamento pleurico maligno rientra anche il concetto di polmone non espandibile (non-expandable lung, NEL), condizione in cui il polmone non riesce a riespandersi completamente dopo il drenaggio del liquido[11, 24]. Si determina così una situazione in cui la pleura viscerale e la pleura parietale non entrano pienamente in contatto. La distinzione fondamentale è tra:

- Trapped lung: condizione che origina da un processo infiammatorio ormai pregresso e risolto, esitato in una risposta fibrotica a carico della pleura viscerale. Secondo lo studio di Huggins et al., il liquido pleurico associato a questa forma corrisponde tipicamente a un trasudato[11, 25].
- Lung entrapment: condizione dovuta a un processo attivo in corso, come nel caso di MPE o infezione acuta. In questa forma il liquido pleurico è generalmente un essudato[11, 24].

Dal punto di vista fisiopatologico, il versamento pleurico che si forma è ricco di fattori pro-fibrogenici, compreso il TGF β , prodotti dalle cellule tumorali. Questi mediatori aumentano la proliferazione dei fibroblasti, inducendo produzione di collagene e fibrosi[11]. Tra le cause di lung entrapment rientrano diversi tipi di neoplasia, tra cui carcinoma della mammella, mesotelioma, tumore ovarico, carcinoma polmonare, tumore del colon, linfoma, carcinoma esofageo e adenocarcinoma[11].

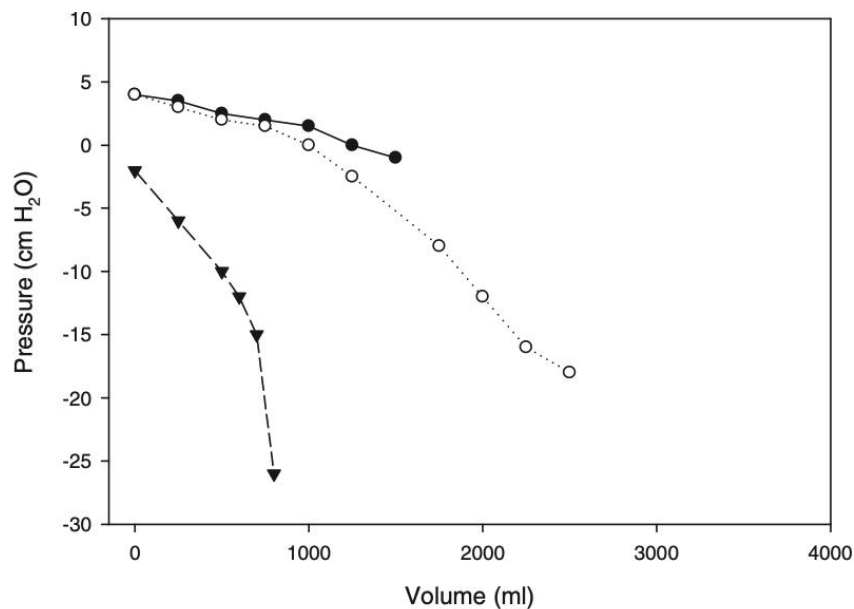


Figura 5: Rappresentazione schematica del polmone non espandibile[26].

Nella Figura 5 sono mostrate diverse curve di manometria pleurica. La curva con i cerchi pieni rappresenta una curva pressione/volume monofasica, corrispondente alla normalità, in cui la pressione diminuisce lentamente e l'elastanza rimane nei range fisiologici. La curva con i cerchi vuoti è invece una curva bifasica, compatibile con un lung entrapment maligno: inizialmente il polmone si espande normalmente, ma successivamente raggiunge un punto oltre il quale non riesce più a riespandersi. I

triangoli pieni rappresentano infine un trapped lung, nel quale il polmone appare rigido fin dall'inizio, condizione tipica di pregresse pleuriti o di esiti fibrotici[26]. Questi aspetti assumono rilevanza clinica anche alla luce dello studio di Lan et al., condotto su 65 pazienti con MPE sintomatico: i pazienti con elastanza pleurica pari ad almeno 19 cmH₂O presentavano un'elevata incidenza di polmone intrappolato e nessuno di essi rispondeva alla pleurodesi; al contrario, nei pazienti con elastanza inferiore a 19 cmH₂O la pleurodesi risultava efficace. Lo studio conclude quindi che, nei pazienti con elastanza superiore a 19 cmH₂O, la terapia più appropriata sia l'IPC, evitando interventi chirurgici che potrebbero non offrire benefici significativi in presenza di mancata espansione polmonare[27].

CAPITOLO 2: STRATEGIE CLASSICHE DI GESTIONE DEL VERSAMENTO PLEURICO MALIGNO

2.1 Iter terapeutico

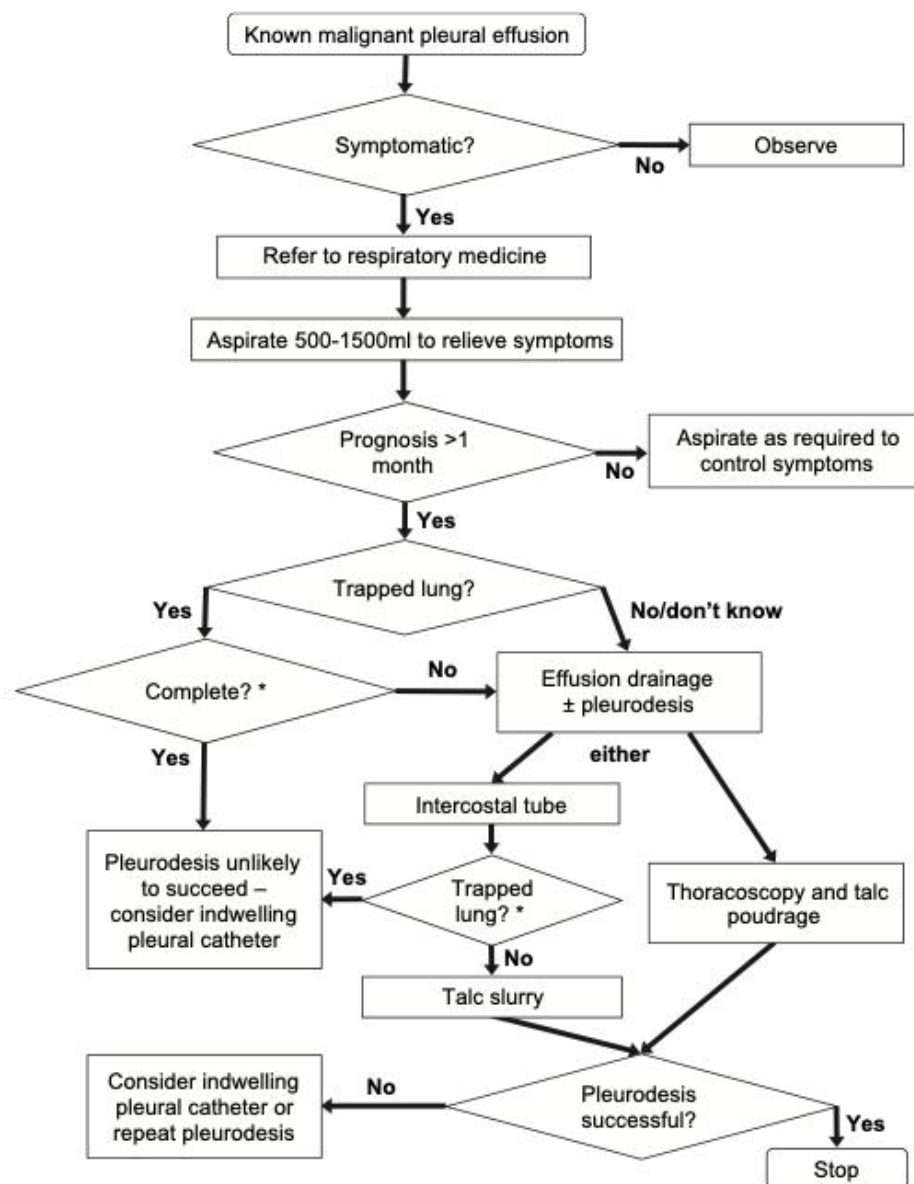


Figura 6: Algoritmo di gestione del versamento pleurico maligno noto in rapporto a sintomi, prognosi, trapped lung e successo della pleurodesi[28].

La Figura 6 riassume le principali tecniche terapeutiche per il MPE, che saranno approfondite nei sottocapitoli successivi. In particolare, l'algoritmo proposto dalle linee guida BTS evidenzia diversi passaggi decisionali all'interno del percorso terapeutico[28].

- Sintomatologia: se il paziente è asintomatico, si opta semplicemente per l'osservazione; in presenza di manifestazioni cliniche, invece, si ricorre alla toracentesi, aspirando generalmente dai 500 ai 1500 mL di liquido pleurico per ottenere un miglioramento dei sintomi.
- Prognosi: la prognosi del paziente viene valutata mediante scale validate, come LENT[15] o PROMISE[16]. Se la sopravvivenza stimata è inferiore a un mese, si preferisce procedere con toracentesi evacuativa a scopo palliativo e di controllo della sintomatologia.
- MPE correlato a trapped lung: in caso di polmone non espandibile (NEL), la pleurodesi presenta una probabilità di successo ridotta, come confermato dallo studio di Lan et al.[27]. Quando invece il polmone è espandibile, si può tentare il drenaggio del liquido in associazione alla pleurodesi, eseguita mediante tubo intercostale con talco in sospensione oppure tramite toracosopia con talco nebulizzato. Se la pleurodesi ha successo, l'iter terapeutico si conclude; in caso contrario, si considera l'inserimento di un IPC o la ripetizione della pleurodesi.

2.2 Gestione conservativa e toracentesi evacuativa

La toracentesi è una tecnica con finalità sia diagnostiche sia terapeutiche. Nell'ambito del MPE, viene utilizzata per ottenere una rapida riduzione della dispnea; in alternativa, può essere indicata nei pazienti con prognosi inferiore a un mese, con toracentesi evacuative ripetute al ripresentarsi dei sintomi, oppure nei pazienti in cui la riformazione del liquido avviene lentamente[18, 29].

La toracentesi evacuativa viene di solito impiegata per drenare volumi elevati e richiede quindi un posizionamento stabile del catetere. A questo scopo si utilizza la tecnica del catetere sopra ago, seguita dalla rimozione dell'ago una volta che il catetere è stato stabilizzato nella sede corretta[30].

Il sistema di drenaggio può variare; in particolare, si possono utilizzare[30]:

- sistema manuale mediante siringa;
- sistema a gravità;
- sistema di aspirazione;
- bottiglie sottovuoto.

Per ridurre il rischio di edema polmonare da riespansione, si consiglia un volume di drenaggio compreso tra 500 e 1500 mL[30]. In questo contesto, la manometria è diventata una procedura standard durante la toracentesi, poiché consente di monitorare la risposta elastica del polmone e di valutare

se sia espandibile o meno, orientando così le successive scelte terapeutiche[31]. A questo proposito, lo studio di Feller-Kopman et al. evidenzia come l'edema da riespansione sia una condizione rara e come il limite di 1,5 L rappresenti soprattutto una convenzione; gli autori suggeriscono piuttosto di interrompere la procedura se la pressione pleurica scende sotto i -20 cmH₂O[32].

Tra le altre complicanze, anche lo pneumotorace iatrogeno è diventato raro grazie all'uso dell'ecografia; lo stesso vale per infezioni ed emorragie, il cui rischio dipende dall'esperienza dell'operatore, dalla tecnica utilizzata e dalle caratteristiche del paziente[33].

Il problema principale è rappresentato dalla riformazione del liquido e dalla ricomparsa del versamento entro 30 giorni nel 98–100% dei casi, con conseguente necessità di nuovi accessi ospedalieri[18]. Alla luce di ciò, è comprensibile come la toracentesi non offra un beneficio stabile a lungo termine; in questi casi sono quindi preferibili altre strategie terapeutiche volte a prevenire la nuova formazione di liquido, rendendo la toracentesi una terapia raramente considerabile come definitiva.

2.3 Pleurodesi chimica

La pleurodesi è la tecnica più utilizzata per il trattamento del versamento maligno ricorrente. Si basa sulla creazione di una sinfisi tra la pleura viscerale e quella parietale, con l'obiettivo di eliminare lo spazio pleurico, prevenire la nuova formazione di liquido e offrire un beneficio anche dal punto di vista sintomatologico[34]. Prima di procedere con questa tecnica, è necessario effettuare un'accurata selezione dei pazienti sulla base di diversi criteri clinici e biochimici:

- Risposta alla terapia oncologica: se il tumore sottostante risponde bene alla terapia oncologica sistemica, la pleurodesi può non essere inizialmente necessaria[18].
- Sintomi correlati al versamento: come mostrato nella Figura 6, si esegue una toracentesi per verificare se la riduzione del liquido determini un effettivo miglioramento della dispnea. Se la sintomatologia non migliora dopo questo primo approccio, la pleurodesi non è indicata[35].
- Polmone espandibile: rappresenta un requisito essenziale. In questo ambito, la toracentesi associata alla manometria ha un ruolo importante nella valutazione dell'espandibilità polmonare; un'elastanza superiore a 20 cmH₂O suggerisce una possibile mancata risposta alla pleurodesi[27].
- Stato della neoplasia: l'efficacia della tecnica è meno probabile quando la neoplasia pleurica è avanzata. Si ritiene quindi che un tentativo in fase precoce di malattia sia preferibile rispetto a un approccio tardivo[35].
- Caratteristiche del versamento: lo studio di Sahn et al. sostiene che, in presenza di pH inferiore a 7,3, la pleurodesi risulti spesso inefficace[36]. Tuttavia, la BTS indica che il pH non debba essere considerato un criterio di esclusione assoluto, poiché alcuni pazienti ottengono comunque un beneficio sintomatologico. Altri parametri correlati al fallimento della procedura sono gluco-

sio pleurico inferiore a 60 mg/dL, Karnofsky performance status minore di 70, dimensione del versamento all’RX e LDH superiore a 600 U/L[37, 38].

- Prognosi del paziente: la pleurodesi è considerata un’opzione solo se la sopravvivenza stimata del paziente è superiore a un mese[37].

La pleurodesi può essere eseguita tramite catetere toracico, drenando il liquido e instillando un agente sclerosante, oppure attraverso la toracosopia. In quest’ultimo caso si procede mediante abrasione meccanica o introduzione di sclerosanti nello spazio pleurico. La toracosopia può essere medica o chirurgica (VATS); quest’ultima consente un accesso più ampio allo spazio pleurico e la lisi di aderenze estese che potrebbero ostacolare il successo della pleurodesi[18].

Gli studi riportano che la toracosopia medica raggiunge un’efficacia compresa tra il 71 e il 97% dei pazienti trattati. Inoltre, rispetto all’utilizzo del tubo toracico, presenta un tasso di successo dell’81% anche nei pazienti con pH pleurico < 7,3, rispetto al 55% osservato con la pleurodesi tramite tubo toracico[18].

Esistono varie alternative per quanto riguarda la sostanza sclerosante da utilizzare. Lo studio di Shaw et al. chiarisce come il talco sia la sostanza più efficace, dimostrando una superiorità rispetto alle altre opzioni disponibili[39]. È necessario utilizzare talco con particelle di dimensioni superiori a 20 micrometri, in modo da ridurre il rischio di passaggio sistemico e prevenire il distress respiratorio acuto[18]. Il talco può essere somministrato tramite toracosopia (talc poudrage) oppure instillato come sospensione tramite tubo toracico (talc slurry)[29]. Sebbene lo studio di Dresler et al. confermi un’efficacia simile tra le due modalità, altre ricerche indicano una maggiore ricorrenza in caso di utilizzo della sospensione. Le evidenze suggeriscono inoltre che il talc poudrage sia preferibile in caso di tumore polmonare e mesotelioma[40]. Anche la revisione sistematica di Beltsios et al. evidenzia come l’approccio poudrage abbia un’efficacia statisticamente superiore rispetto al controllo (RR: 1,70), dato che non si riscontra con la metodica slurry (RR: 1,04). Questa significatività emerge soprattutto a lungo termine, rendendo il poudrage un’opzione potenzialmente definitiva[41].

Dal punto di vista fisiopatologico, la pleurodesi è strettamente legata all’azione del mesotelio. Inizialmente si sviluppa un processo infiammatorio, in cui l’agente sclerosante stimola le cellule mesoteliali a rilasciare mediatori pro-infiammatori e citochine, tra cui l’IL-8, che richiama neutrofili. Segue l’attivazione della cascata coagulativa, che favorisce la formazione di ponti di fibrina tra le pleure; un’elevata attività fibrinolitica tumorale può dissolvere questi ponti, causando il fallimento della procedura. Infine, si instaura un processo fibrotico, sostenuto dalla secrezione di fattori di crescita quali bFGF e TGF-beta, che stimolano i fibroblasti a produrre collagene e a creare una sinfisi fibrosa permanente e vascolarizzata[34].

L’efficacia della pleurodesi viene definita come[34]:

- Successo completo: assenza di sintomi e di riaccumulo di liquido fino al decesso.

- Successo parziale: minimo riaccumulo, inferiore al 50%, senza necessità di ulteriori interventi.

Le complicanze di questa tecnica includono sintomi piuttosto comuni, come dolore toracico, febbre, polmonite ed empiema, oltre a insufficienza respiratoria causata da particelle di talco inferiori a 15 micrometri, che possono passare in circolo e determinare un processo infiammatorio sistemico[18].

Sono rilevanti anche le controindicazioni all'utilizzo di questa tecnica[18]:

- NEL: impedendo il contatto tra le pleure, rappresenta la principale causa di fallimento della pleurodesi; in questo caso è preferibile l'IPC.
- Interferenze farmacologiche: diversi studi dimostrano che l'uso di corticosteroidi riduce l'efficacia della pleurodesi e dovrebbe quindi essere evitato.
- Loculazioni e aderenze: una distribuzione non uniforme dello sclerosante può favorire la persistenza di tasche di liquido.

Infine, un aspetto cruciale che sta spostando l'attenzione verso l'IPC riguarda la necessità di ospedalizzazione per la pleurodesi, della durata di circa 7 giorni[18]. Questo limite sarà trattato più ampiamente nel capitolo 3.7.

2.4 Fibrinolisi

Il MPE non sempre si presenta come un versamento libero: può infatti essere caratterizzato dalla presenza di setti fibrosi, dovuti all'attivazione della cascata della coagulazione nello spazio pleurico, con conseguente deposizione di fibrina. Questo processo è alimentato in particolare dall'aumento di marcatori infiammatori come IL-8, TNF-alfa e PAI-1. È stato inoltre osservato che manovre invasive, come toracentesi ripetute, possono stimolare l'infiammazione e accelerare la formazione di setti, presenti nel 42% dei casi già dopo 6 giorni[42]. La gestione di questo particolare sottogruppo di MPE rappresenta non solo un ostacolo all'esecuzione della pleurodesi chimica, ma anche un indicatore di malattia in fase avanzata e a prognosi sfavorevole[13].

L'utilizzo di fibrinolitici in sede intrapleurica è stato introdotto con l'obiettivo di degradare i setti e rendere possibile il successivo trattamento tradizionale. Inizialmente, le evidenze erano fortemente a favore di questo approccio terapeutico, come dimostrato dallo studio di Hsu et al., nel quale l'urochinasi (IPUK) aumentava il liquido drenato rispetto alla sola soluzione fisiologica (521 ± 405 mL vs 117 ± 40 mL) e riduceva i giorni di mantenimento del drenaggio (13 giorni vs 17,9 giorni)[43]. Successivamente, però, lo studio TIME3 ha mostrato come l'utilizzo di questi farmaci in sede intrapleurica determini un miglioramento del quadro radiologico senza una corrispondente traduzione clinica, poiché non si osserva un miglioramento statisticamente significativo della dispnea. Viene comunque confermata una riduzione della degenza ospedaliera media, pari a $6,2 \pm 2,7$ giorni rispetto agli $8,7 \pm 6,5$ giorni del placebo[44].

In definitiva, la meta-analisi della BTS indica che gli enzimi intrapleurici riducono effettivamente il tasso di fallimento della pleurodesi (da 377 su 1000 a 287 su 1000; RR: 0,76) e migliorano la dispnea a breve termine; tuttavia, i dati non raggiungono una significatività statistica, motivo per cui viene raccomandato un approccio basato sulle caratteristiche del singolo paziente. La fibrinolisi viene quindi considerata solo in pazienti altamente selezionati con MPE settato e sintomi gravi, oppure come manovra tecnica per sbloccare IPC ostruiti da fibrina che non rispondono ai lavaggi con eparina[13, 45]. L'obiettivo primario rimane quindi la palliazione dei sintomi e la riduzione dei tempi di ospedalizzazione, evitando procedure invasive non necessarie in pazienti con prognosi limitata.

2.5 Decorticazione

La pleurectomia e decorticazione (P/D) si inserisce tra le tecniche chirurgiche di riferimento. L'acronimo indica l'intervento nella sua interezza, sebbene nella pratica non venga sempre eseguito in modo completo: la decorticazione viscerale, infatti, viene riservata a casi selezionati, rappresentati soprattutto da pazienti con NEL. La decorticazione è finalizzata alla rimozione della struttura fibrosa che riveste la pleura viscerale e impedisce l'espansione del polmone, con l'obiettivo di ripristinare la meccanica respiratoria e occupare lo spazio pleurico che altrimenti continuerebbe a raccogliere liquido[46].

L'estensione dell'intervento chirurgico dipende quindi dalla dinamica polmonare[46]:

- Polmone espandibile: pleurectomia parietale. Se il polmone riprende volume dopo l'evacuazione del liquido, la pleura viscerale non viene rimossa e la decorticazione non viene eseguita; si asporta solamente la pleura parietale dalla fascia endotoracica.
- NEL: pleurectomia e decorticazione viscerale. Se il polmone non riesce a espandersi a causa della cotenna fibrosa sviluppata a carico della membrana viscerale, l'incisione e lo scollamento di quest'ultima dal parenchima diventano necessari per consentire la riespansione polmonare.

Inizialmente l'intervento veniva eseguito in toracotomia. Lo studio di Martini et al. chiarisce come la pleurectomia associata a decorticazione garantisca il controllo a lungo termine del versamento nel 100% dei pazienti; il limite principale era tuttavia rappresentato dalla mortalità operatoria, che con questo approccio raggiungeva un valore globale del 10%[47]. Nel 1997, lo studio di Soysal et al. sui casi di mesotelioma polmonare mostrava una riduzione della mortalità all'1%, attribuibile al miglioramento delle tecniche chirurgiche e anestesologiche. Lo stesso studio documentava anche un miglioramento di dispnea e tosse nel 100% dei casi e una riduzione del dolore nell'85%, con una sopravvivenza mediana di 17 mesi[48]. Un'evoluzione essenziale in questo ambito è rappresentata dalla chirurgia video-assistita (VATS), che ha ridotto il trauma chirurgico limitando la degenza post-operatoria a 7–8 giorni[49].

Rathinam e Waller stabiliscono un limite preciso sulla base dell'origine del tumore: la chirurgia per il polmone intrappolato non è indicata in caso di malattia metastatica secondaria. Di conseguenza,

l'indicazione a eseguire una decorticazione maggiore si restringe e trova spazio solo in contesti selezionati di versamento pleurico maligno[50]. Un aspetto cruciale nello svolgimento di questa tecnica nel mesotelioma pleurico è la corretta selezione dei pazienti mediante l'analisi dei fattori predittivi. Lo studio di Martin-Ucar et al. evidenzia come, nel mesotelioma, tra i fattori prognostici rientri l'istotipo epitelioide, associato a una sopravvivenza mediana maggiore rispetto alla variante sarcomatoide (302 giorni vs 131 giorni), oltre all'assenza di calo ponderale pre-operatorio.

In conclusione, le linee guida della BTS definiscono la P/D come una scelta altamente selettiva, con finalità di debulking palliativo:

- In presenza di polmone espandibile, i dati del trial MesoVATS orientano la scelta verso la pleurodesi chimica con talco, escludendo l'indicazione a una pleurectomia parziale invasiva, poiché non emergono differenze in termini di sopravvivenza e la chirurgia si associa a maggiore morbidità e degenza ospedaliera[51].
- In caso di NEL, la decorticazione viscerale in VATS rimane l'opzione di elezione nei pazienti stabili, con istotipo epitelioide e buon performance status[46]. Nei pazienti marcatamente fragili o affetti da empiema maligno, invece, la strategia terapeutica prevede il passaggio verso opzioni meno invasive, come l'IPC.

2.6 Limiti delle strategie tradizionali

Le strategie tradizionali per la gestione del versamento pleurico maligno mantengono un ruolo importante, ma presentano limiti specifici in termini di invasività, necessità di ricovero, recidiva del versamento e impatto sulla qualità di vita. La Tabella seguente riassume vantaggi e svantaggi delle principali opzioni terapeutiche.

Tabella 1: Vantaggi e svantaggi delle principali strategie tradizionali nel versamento pleurico maligno [12].

Opzioni	Vantaggi	Svantaggi
Osservazione	Non invasiva	La maggior parte dei casi progredisce e richiede trattamento
Toracentesi terapeutica ripetuta	Buona opzione per pazienti con aspettativa di vita limitata; rapido sollievo della dispnea	Rapido riformarsi del versamento; procedure ripetute; numerosi accessi ospedalieri; complicanze legate alla procedura; edema polmonare da riespansione; riduzione della qualità di vita
Pleurodesi chimica con drenaggio toracico	Altamente efficace (pleurodesi 81–93%)	Ospedalizzazione di 5–7 giorni; costosa; invasiva; morbidità associata
Toracosopia medica e VATS	Altamente efficace (pleurodesi in oltre il 90% dei pazienti); diagnosi e pleurodesi possono essere eseguite contemporaneamente	Necessità di ricovero; invasiva; morbidità associata; controindicata se il paziente non tollera la ventilazione monopolmonare (VATS)
Pleurectomia/decorticazione	Controllo del versamento nel 100% dei casi a lungo termine [47]; Risoluzione completa dei sintomi [46, 48]; Citoriduzione macroscopica completa rimuovendo la corteccia viscerale infiltrata [50]	Tempi di recupero post-operatorio prolungati se la procedura parziale è eseguita in toracotomia aperta [50]; Non vantaggioso in caso di tumori metastatici [50]; risultati terapeutici deludenti nel mesotelioma maligno istotipo sarcomatoide che lo rende sconsigliato [50]

Dalle informazioni della tabella 1 è evidente come nessuna tecnica tradizionale è ottimale nella gestione del paziente con MPE, proprio per questo sta avendo sempre più spazio l'utilizzo dell'IPC sia nel polmone espandibile che nel NEL.

CAPITOLO 3: IL CATETERE PLEURICO TUNNELIZZATO (IPC)

Il drenaggio pleurico è una tecnica consolidata in pneumologia, utilizzata con diverse finalità, tra cui l'aspirazione di liquidi e gas e l'instillazione nella cavità pleurica di antibiotici e fibrinolitici[52].

La procedura si basa sull'utilizzo di tubi flessibili, detti anche cateteri toracici, che vengono inseriti attraverso la parete toracica fino a raggiungere la cavità pleurica.

3.1 Aspetti essenziali dei sistemi di drenaggio pleurico

Gli obiettivi di un drenaggio pleurico sono[53]:

- consentire l'evacuazione di liquidi e gas dallo spazio pleurico;
- mantenere l'unidirezionalità del flusso, prevenendo il reflusso intrapleurico.

I sistemi di drenaggio toracico sono generalmente costituiti da tre componenti principali: tubo toracico[52, 54], unità di drenaggio toracico[52, 54] e sistema di aspirazione, che non è necessariamente sempre presente[54].

Il tubo toracico può essere realizzato con diversi materiali biocompatibili, di solito silicone o PVC, e può presentare forme, dimensioni e orientamento differenti in base alle necessità cliniche. Può essere dritto, angolato, a spirale o arrotolato, configurazione comunemente definita pigtail[54].

Il drenaggio può avvenire tramite un canale centrale oppure mediante fenestrazioni presenti sulla punta distale o sui lati. Il tubo presenta solitamente una componente radiopaca, che ne facilita il riconoscimento alla radiografia del torace[52].

I tubi toracici sono di norma distinti in base alle dimensioni[52, 54]:

- Small-bore chest tubes (SBCT), da 8 a 14 Ch: il loro inserimento è meno invasivo. Sono più comunemente utilizzati per drenare l'aria, come nel pneumotorace, e diversi tipi di versamento, compresi empiema ed emotorace;
- Large-bore chest tubes (LBCT), superiori a 16 Ch: quelli da 16 a 24 Ch sono usati per aria o liquidi, tra cui pus e sangue, mentre quelli tra 26 e 36 Ch sono impiegati per fluidi più densi, come emotorace ed empiema. Si tratta di tubi più grandi, che possono quindi causare un maggiore discomfort per il paziente;
- cateteri pleurici permanenti (IPC), che comportano il tunneling sottocutaneo tra due incisioni[52, 55].

	LBCT	SBCT	IPC
DOLORE	++++	+---	++--
OCCLUSIONE	+---	++++	++--
INFEZIONE	++--	+---	+++-
EMORRAGIA	++--	----	+---
CAPACITÀ DRENANTE	++++	+---	+++-

Tabella 2: Confronto tra LBCT, SBCT e IPC in termini di dolore, occlusione, infezione, emorragia e capacità drenante[56].

I dati riassunti nella tabella 2 evidenziano come le tre tipologie presentino profili differenti di tollerabilità e rischio: a una maggiore capacità drenante dei sistemi LBCT si contrappone infatti un minor discomfort dei dispositivi SBCT e IPC[56].

I sistemi di drenaggio toracico collegati ai tubi sono principalmente di quattro tipi:

- valvola di Heimlich: dispositivo con una valvola in gomma che permette l'uscita di aria o fluido dallo spazio pleurico durante l'espirazione, ma che si occlude durante l'inspirazione[52, 53];
- sistemi analogici a tre contenitori: sistemi connessi tra loro e destinati rispettivamente alla raccolta dei liquidi, alla colonna d'acqua e al sistema di aspirazione[52, 53];
- sistemi di drenaggio digitali o elettronici: registrano costantemente la perdita d'aria e mantengono una pressione intratoracica costante[52, 53];
- bottiglie sottovuoto (IPC)[52, 55].

3.2 Composizioni e materiali IPC

I cateteri tunnellizzati sottocutanei sono stati approvati per la prima volta dall'FDA nel 1997. I sistemi più utilizzati sono PleurX, Rocket IPC Pleural Catheter e Aspira Pleural Drainage System[52].

Un IPC ha una lunghezza di 66 cm e un diametro di 15,5 Fr. È realizzato in silicone morbido, caratteristica che garantisce un maggiore comfort per il paziente rispetto a un tubo di drenaggio rigido[37].

Il dispositivo può essere distinto in tre porzioni:

- parte prossimale: presenta fori fenestrati multipli su più lati nei 24 cm terminali, destinati al drenaggio dei fluidi[52];

- segmento sottocutaneo con cuffia in Dacron: consente la crescita di tessuto, contribuendo a mantenere il catetere in situ e a ridurre il rischio di infezioni[57];
- segmento esterno: presenta una valvola unidirezionale che impedisce l'ingresso di aria nella cavità pleurica[58].

La principale peculiarità rispetto agli altri tipi di drenaggio è la tunnellizzazione attraverso 5 cm di tessuto sottocutaneo prima dell'ingresso in cavità pleurica[58].

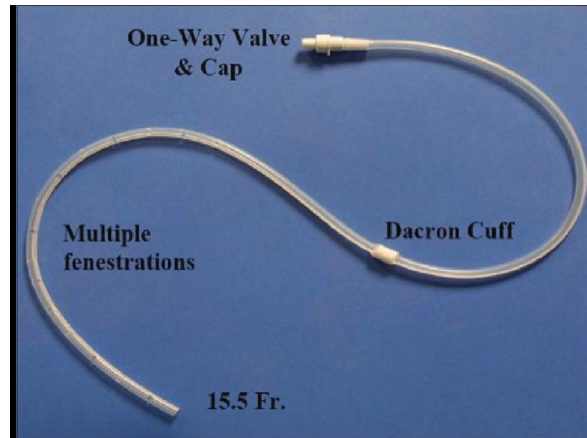


Figura 7: Catetere pleurico tunnellizzato[55].

Il sistema di raccolta è costituito da una bottiglia pre-caricata sottovuoto, finalizzata all'aspirazione del liquido pleurico, solitamente fino a 1000 mL. Le bottiglie vengono collegate alla valvola unidirezionale situata nella porzione esterna del drenaggio[55].



Figura 8: Sistema di drenaggio con bottiglia a pressione negativa per IPC[52].

3.3 Tecnica di posizionamento: tunnellizzazione ecoguidata e protocolli di gestione domiciliare

Il posizionamento dell'IPC può essere eseguito in regime ambulatoriale, a condizione che la procedura venga svolta in ambiente sterile[59].

La strumentazione necessaria per l'inserimento di un catetere pleurico tunnellizzato è generalmente fornita dal produttore in un kit dedicato e comprende[60]:

- bisturi di sicurezza n. 11;
- ago introduttore di sicurezza (18G, 7 cm) con punta ecogenica;
- linea di drenaggio con adattatore;
- catetere pleurico tunnellizzato (IPC) con siringa da 10 mL;
- tunnellizzatore;
- introduttore con guaina a strappo;
- filo guida con punta a J;
- guanti sterili;
- medicazione adesiva sterile.

Nella fase preparatoria sono essenziali alcune accortezze, a partire dalla spiegazione dei vantaggi e delle possibili complicanze della procedura, seguita dalla sottoscrizione del consenso informato[52]. Le linee guida suggeriscono inoltre l'esecuzione di esami ematici di routine (emocromo, urea, elettroliti, funzionalità epatica e renale), utili a identificare eventuali cause di dispnea o di patologia pleurica. La valutazione della funzione coagulativa non è indicata di routine, a meno che non vi sia un'anamnesi positiva per coagulopatia o che il paziente sia in terapia con anticoagulanti.

La profilassi antibiotica non è prevista di routine, ma viene utilizzata solo in caso di trauma toracico penetrante[52].

Nelle procedure in elezione si suggerisce[61]:

- interrompere i VKA 5 giorni prima della procedura, con INR pre-procedurale inferiore a 1,5;
- nei pazienti con funzione renale normale, sospendere i DOAC 24–48 h prima dell'inserimento, in relazione al tipo di farmaco.

Prima della procedura è necessario disporre di un esame di imaging recente, mediante radiografia del torace o ecografia, per confermare l'indicazione clinica e il lato del versamento. In particolare, la guida ecografica rappresenta il gold standard per ridurre il rischio di complicanze e individuare condizioni non visibili alla radiografia del torace[61].

L'ecografia è inoltre fondamentale per identificare il punto di accesso, che di norma si trova sulla linea ascellare media o in sua prossimità per la componente pleurica, e un secondo punto sullo stesso spazio intercostale, circa 7–10 cm più anteriormente, per l'uscita cutanea del catetere[62]. Nella pratica non esistono punti di accesso perfetti in senso assoluto, poiché la scelta dipende dall'anatomia del paziente, dalla posizione del liquido valutabile ecograficamente e dal comfort del paziente[59]. È comunque opportuno evitare alcune aree, come il tessuto mammario, le pieghe cutanee marcate, le zone di sfregamento, le infezioni cutanee, i tumori cutanei o le aree precedentemente irradiate[59].

Il paziente viene di solito posizionato in decubito laterale, destro o sinistro in base all'emitorace da drenare. In alternativa, possono essere utilizzate posture differenti, purché garantiscano un accesso ottimale alla raccolta fluida[62]. Un esempio è rappresentato dal paziente semiseduto con il braccio sollevato sopra la testa[59].

La tecnica inizia con la disinfezione antisettica del sito, seguita dalla somministrazione di anestetico locale nei due punti scelti, nel tessuto sottocutaneo lungo il tragitto tra i due punti e sulla pleura nel punto di inserimento prescelto[60, 62]. L'ago introduttore viene quindi inserito rasentando il margine superiore della costa fino all'aspirazione di liquido nella siringa. Una volta confermato il corretto posizionamento, si scollega la siringa e si fa avanzare il filo guida attraverso l'ago[60]. È necessario assicurarsi che non vi sia resistenza durante la progressione. L'ago viene quindi rimosso, lasciando in situ solo la guida[62].

Si esegue poi un'incisione di circa 1 cm nel sito di accesso pleurico, seguita da una seconda incisione a circa 5–10 cm, necessaria per creare il tunnel sottocutaneo. Il catetere viene quindi connesso al tunnellizzatore, uno strumento semirigido introdotto attraverso la seconda incisione, che consente di posizionare il catetere all'interno del tunnel sottocutaneo lasciando la cuffia nel sottocute[60, 62, 63]. Successivamente, lungo la guida metallica viene introdotto un dilatatore peel-away con relativa guaina introduttrice, al fine di dilatare il tragitto verso la cavità pleurica. Dopo la rimozione del dilatatore e della guida, il catetere viene avanzato attraverso la guaina nello spazio pleurico, verificando che la porzione fenestrata rimanga completamente intrapleurica. La guaina peel-away viene quindi separata e rimossa mantenendo il catetere in posizione[60, 62, 63].

La BTS raccomanda generalmente di mantenere in sede intrapleurica tutta la componente fenestrata dell'IPC, pur senza indicare una lunghezza precisa di riferimento. In alcuni casi, la lunghezza intrapleurica può essere adattata all'anatomia del paziente, evitando il discomfort legato a un'eccessiva lunghezza del catetere all'interno dello spazio pleurico[62]. Una volta posizionato, il catetere può essere collegato al sistema di drenaggio per verificarne il funzionamento; di solito non si evacuano quantità eccessive di liquido, così da favorire la successiva gestione domiciliare del drenaggio[63].

Per quanto riguarda la tunnellizzazione, lo strumento di riferimento è spesso il tunnellizzatore, impiegato per eseguire una dissezione smussa; in alternativa, possono essere utilizzate pinze da dissezione[62].

La tecnica di inserzione dell'IPC è considerata una variante della tecnica di Seldinger modificata. Per quanto riguarda l'ordine delle procedure, alcuni operatori preferiscono inserire prima il filo guida e creare successivamente il tunnel sottocutaneo, come indicato nelle istruzioni dei produttori di IPC; il vantaggio di questo approccio consiste nell'ottenere l'accesso allo spazio pleurico prima di posizionare il catetere nel sottocute. Nella pratica, tuttavia, si tende spesso a invertire l'ordine, creando il tunnel prima di inserire il filo guida, per evitare che quest'ultimo intralci la procedura[62].

Il gold standard per l'anestesia locale è rappresentato dalla lidocaina all'1%, con o senza adrenalina. L'aggiunta di adrenalina favorisce l'emostasi e consente l'utilizzo di dosi maggiori di lidocaina[61, 62].



Figura 9: IPC in sede [62].

Per quanto riguarda l'unità di drenaggio dell'IPC, sono necessari diversi strumenti, anch'essi forniti in un kit dedicato. Tra questi rientrano:

- guanti sterili;
- garze e medicazioni;
- salviette con alcol;
- clamp;
- nuovo tappo della valvola;
- bottiglia sottovuoto per il drenaggio;
- sacco per rifiuti clinici.

La disponibilità di questi strumenti in kit standardizzati consente l'esecuzione della procedura in condizioni di sicurezza e riproducibilità, facilitandone l'impiego anche in contesti non ospedalieri.

Il procedimento inizia con la preparazione antisettica, seguita dalla rimozione della medicazione e dalla preparazione del sistema, con apertura sterile del kit. Si controlla quindi che la bottiglia sia sottovuoto, si chiude il clamp e si disinfetta la valvola del catetere. Successivamente si connette il tubo di drenaggio al catetere e si attiva il sistema, con modalità variabili in base al tipo di dispositivo utilizzato[64].

- nel PleurX si utilizza un meccanismo a stantuffo: dopo aver rimosso la clip di sicurezza, si preme lo stantuffo (T plunger) per consentire il drenaggio, subito dopo aver rilasciato il clamp della linea di drenaggio;
- nel Rocket il meccanismo è più semplice: è sufficiente rilasciare il clamp e premere il pulsante per iniziare il drenaggio.

Una volta concluso il drenaggio, la linea viene disconnessa, la valvola viene disinfettata e si applica un nuovo cappuccio della valvola[64].

Secondo la BTS, l'IPC non presenta limiti rigidi relativi al mantenimento in situ ed è pertanto considerabile una soluzione a lungo termine per la gestione dell'effusione pleurica ricorrente. Nonostante questa precisazione, l'obiettivo clinico rimane la pleurodesi spontanea: la BTS suggerisce quindi di monitorare regolarmente il volume drenato, così da rimuovere il catetere non appena le condizioni lo permettano e ridurre il rischio di infezione catetere-correlata[61]. Questo monitoraggio deve ricercare:

- quantità di liquido drenato inferiore a 50 mL in tre occasioni consecutive;
- assenza di sintomi riferibili a nuova effusione pleurica;
- assenza di liquido rilevabile all'ecografia.

La rimozione può essere indicata anche in caso di complicanze, come dolore intrattabile, infezione cutanea o pleurica non responsiva alla terapia antibiotica, danno irreversibile al dispositivo o blocco irreversibile del catetere[61].

L'impiego dell'IPC richiede un corretto follow-up, insieme a un'adeguata assistenza familiare e territoriale. Mei et al. evidenziano come in Italia questa tecnica sia sottoutilizzata rispetto alle potenzialità suggerite dalle linee guida. Tale divario è legato a un'eterogeneità dei trattamenti dovuta principalmente all'assenza di Pleural Service ambulatoriali e alla carenza di infermieri specialisti, figure necessarie per coordinare i membri del team e il territorio in un sistema di assistenza comunitaria spesso frammentato. Nella pratica, l'assistenza è fornita nel 40% dei casi da una squadra infermieristica di cure palliative, nel 42% da un caregiver e nel 15% dal paziente stesso[65].

In relazione a questa criticità organizzativa, le linee guida della British Thoracic Society indicano un modello basato sull'integrazione tra educazione del paziente e del caregiver, con informazioni precise sulla gestione quotidiana e sul monitoraggio dei drenaggi[66]. Questo approccio dovrebbe favorire l'autonomia del paziente all'interno di un sistema comunitario adeguatamente strutturato.

Il ruolo dell'educazione diventa ancora più centrale nei sistemi sanitari con gravi limiti economici, nei quali l'educazione del caregiver può rappresentare il principale pilastro della gestione domiciliare. Un recente studio dimostra infatti come l'educazione del caregiver, effettuata anche tramite semplici video inseriti in piattaforme digitali, riduca drasticamente il numero di accessi ospedalieri, visite non programmate e richieste urgenti, confermando il ruolo centrale dell'addestramento dei familiari[67].

Lo studio AMPLE-2 rappresenta il principale riferimento clinico, avendo randomizzato i pazienti in due gruppi: drenaggio aggressivo, effettuato quotidianamente, e drenaggio guidato dai sintomi. In tale studio non sono emerse differenze significative nel miglioramento della dispnea, nei giorni di ricovero o nella sopravvivenza; è stato però dimostrato un miglioramento della qualità della vita e un maggiore tasso di pleurodesi nel gruppo sottoposto a drenaggio aggressivo[68]. In questo ambito, un'ulteriore innovazione è rappresentata dallo studio IPC Plus, basato sull'utilizzo del talco tramite IPC[69]. Questi dati indicano un progresso nella definizione della frequenza di drenaggio; il paziente dovrebbe quindi essere valutato anche dal punto di vista prognostico, così da orientare la decisione clinica verso una gestione del versamento più o meno aggressiva.

Il volume drenato è di norma pari a 500 mL, ma può arrivare fino a un massimo di 1500 mL. Solitamente si tende a rimuovere volumi minori, meglio tollerati dal paziente; il drenaggio viene interrotto se compaiono tosse o dolore toracico[61].

Nella gestione domiciliare, i pazienti o i caregiver devono essere istruiti alla gestione delle bottiglie di drenaggio, con particolare riferimento alla medicazione e alle modalità di drenaggio. Il drenaggio dovrebbe essere eseguito almeno tre volte alla settimana oppure in presenza di sintomi, come la dispnea; la procedura dura generalmente 15–20 minuti e si associa a un miglioramento dei sintomi e della qualità di vita[55].

3.4 Indicazioni e controindicazioni

Le linee guida della BTS indicano l'utilizzo dell'IPC nei seguenti casi[61]:

- trattamento di prima linea per versamenti pleurici maligni ricorrenti (trial TIME2);
- paziente con versamento pleurico e polmone non espandibile (NEL);
- in alcuni casi, soprattutto in passato, trattamento di seconda linea dopo fallimento della pleurodesi chimica;

- pazienti selezionati con effusioni pleuriche benigne ricorrenti.

Le indicazioni riportate sintetizzano l'attuale stato dell'arte relativo all'utilizzo dell'IPC; per una trattazione più approfondita si rimanda al Capitolo 3.7.

La prognosi del paziente con versamento pleurico maligno rappresenta un elemento fondamentale nella scelta terapeutica e nell'indicazione all'utilizzo dell'IPC. Per questo motivo si utilizzano score validati, come il LENT score[15] o il PROMISE score[16], utili a orientare la scelta tra procedure più invasive e procedure meno invasive[37]. Per un approfondimento relativo ai sistemi prognostici si rimanda al Capitolo 1.2.

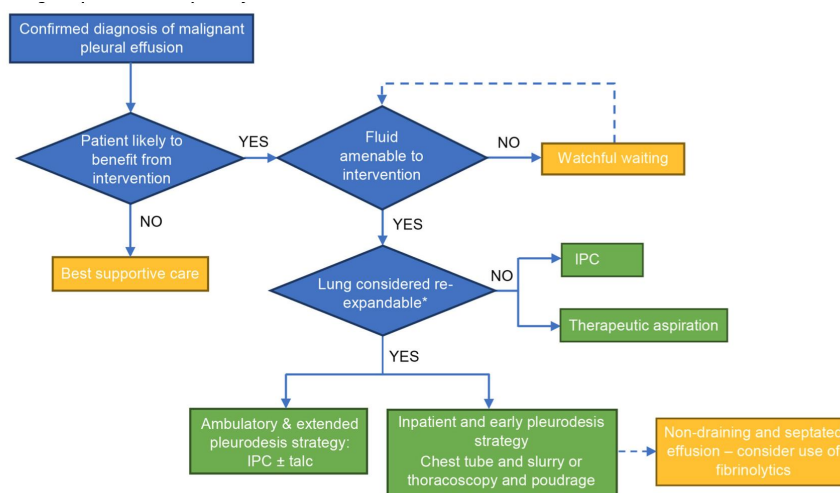


Figura 10: Algoritmo decisionale per la gestione del versamento pleurico maligno e indicazione all'utilizzo dell'IPC[37].

L'algoritmo decisionale della Figura 9 definisce l'approccio al trattamento dell'MPE attraverso l'identificazione di alcuni passaggi chiave, supportati dall'impiego del LENT o del PROMISE score. Inizialmente è necessario valutare se il paziente possa trarre beneficio dall'intervento: per i soggetti in categoria D, la supportive care rappresenta l'opzione più appropriata. Qualora si proceda, il passaggio successivo consiste nel verificare se il versamento sia suscettibile di trattamento; in caso negativo, la strategia di elezione diventa la vigile attesa.

Se il versamento è drenabile, è necessario distinguere tra[37]:

- polmone espandibile: in questo caso il PROMISE score è cruciale per scegliere tra pleurodesi ambulatoriale o ricovero per pleurodesi con talco. Un paziente in categoria A potrà trarre un maggiore beneficio da una pleurodesi definitiva rispetto a un paziente collocabile tra le categorie B e C;
- polmone non espandibile (NEL): si opta per IPC o aspirazioni terapeutiche.

Nella descrizione riportata, la distinzione in categorie prognostiche fa riferimento al PROMISE score. Non vi sono vere e proprie controindicazioni assolute, ad eccezione del mancato consenso del paziente alla procedura[52].

Tra le controindicazioni relative rientrano:

- coagulopatia non corretta, con INR maggiore di 1,5–2 o conta piastrinica inferiore a 50.000/ μ L[52, 57];
- accesso alla cavità pleurica senza guida ecografica in pazienti con adesioni pleuro-polmonari o multiloculazioni[52];
- evidenza di infezione cutanea nella sede proposta per l’inserimento[52];
- infezione pleurica con coinvolgimento maligno, in particolare in presenza di esteso tessuto maligno nella sede di inserimento, condizione che può rendere più complessa la procedura[57];
- infezione pleurica con interessamento sistemico[57];
- incapacità di gestione del drenaggio[57].

Nel complesso, quindi, le controindicazioni all’utilizzo dell’IPC sono legate soprattutto alle condizioni cliniche del paziente, più che a limitazioni intrinseche della tecnica, che mantiene un’ampia applicabilità nella pratica quotidiana.

3.5 Analisi delle complicanze

Le complicanze relative all’utilizzo dell’IPC, secondo le linee guida della BTS, possono essere distinte in[57, 61, 70]:

- complicanze procedura-correlate;
- complicanze catetere-correlate;
- complicanze rimozione catetere-correlate.

3.5.1 Complicanze procedura-correlate

Le complicanze procedurali immediate legate all’inserimento di un IPC sono sovrapponibili a quelle delle altre manovre invasive, secondo le linee guida BTS[61]. Durante lo svolgimento della procedura è sempre necessario considerare il rapporto tra la costa e il fascio vascolo-nervoso, che decorre lungo il margine inferiore costale; per questo motivo, la manovra deve essere eseguita sul margine superiore

della costa inferiore. Questo aspetto sottolinea l'importanza dell'ecografia, che in queste tecniche svolge un ruolo cruciale nel localizzare ed evitare gli organi vitali, minimizzando il rischio di danni iatrogeni[71]. Tra le complicanze rientrano quindi:

- **Pneumotorace:** rappresenta storicamente la complicanza più frequente delle procedure pleuriche invasive. In passato, negli studi che analizzavano manovre eseguite senza guida ecografica, l'incidenza di pneumotorace raggiungeva il 18%. L'introduzione di team dedicati, come il Pleural Service, e l'uso sistematico dell'ecografia toracica si sono associati a una riduzione di tale evento, con tassi che scendono dall'8,6% all'1,1%[71]. Questo miglioramento è chiaramente applicabile anche all'IPC, che viene posizionato con guida ecografica in tempo reale per evitare lesioni del parenchima durante la fase di aspirazione, oltre che mediante sistemi a circuito chiuso che impediscono l'ingresso accidentale di aria dall'esterno[71]. Di particolare rilievo è il fenomeno dello pneumotorace ex-vacuo, che si verifica quando il liquido viene rimosso in presenza di polmone non espandibile (NEL), generando una pressione pleurica eccessivamente negativa. Questa condizione può causare fistole parenchimo-pleuriche transitorie, dovute a una distribuzione non uniforme dello stress viscerale, con possibile evoluzione in idropneumotorace[72]. In questo contesto assume rilevanza lo studio di Salomonsen et al., che permette di identificare il NEL tramite ecografia in modalità M-mode e analisi dello strain (STI), così da selezionare precocemente il corretto iter terapeutico, evitando tentativi inutili di pleurodesi e orientando la scelta verso un catetere pleurico a permanenza (IPC)[73]. Di norma, lo pneumotorace ex-vacuo non necessita di trattamenti aggiuntivi, poiché il problema è legato alla rigidità del polmone e non alla presenza di aria in sé. Anche lo pneumotorace accidentale è spesso autolimitante oppure richiede un semplice drenaggio[74].
- **Sanguinamento:** sono descritti danni ai visceri, a setti maturi vascolarizzati o all'arteria intercostale. Anche in questo caso va sottolineato il ruolo dell'ecografia, che permette di ridurre l'incidenza di sanguinamento maggiore allo 0,04%, rispetto allo 0,5% osservato quando non viene utilizzata. L'entità del sanguinamento è variabile e può arrivare fino a un emotorace potenzialmente letale. La diagnosi di emotorace si pone quando l'ematocrito del liquido pleurico è superiore al 50% di quello periferico oppure quando l'ecografia toracica mostra una colorazione ecogena vorticosa con segnale Doppler positivo in caso di sanguinamento attivo. Il trattamento può comprendere misure rianimatorie con supporto emodinamico, controllo della fonte mediante pressione esterna e drenaggio con tubo toracico di grosso calibro[74].
- **Edema polmonare da riespansione (RPO):** indica una condizione caratterizzata da infiltrati alveolari diffusi. L'identificazione dei fattori di rischio non è semplice; tra i principali rientrano:
 1. collasso polmonare prolungato prima del drenaggio;
 2. rapida riespansione del polmone durante la procedura;

3. compromissione cardiaca persistente;
4. volume di liquido drenato: maggiore è la quantità di liquido drenato, più alta è la probabilità di RPO.

Nell'articolo di Feller-Kopman et al. [31] viene introdotto il concetto di eseguire sistematicamente la manometria durante la toracentesi, pratica non applicabile di routine all'IPC, che per definizione prevede un utilizzo ambulatoriale. A tal proposito, le linee guida BTS raccomandano di sospendere il drenaggio in caso di dolore o tosse, oppure al raggiungimento di 500 mL, senza superare il limite di 1500 mL [61]. In questo contesto può essere richiamato lo studio di Feller-Kopman et al., che, oltre a rilevare la rarità dell'RPE, dimostra come i pazienti che sviluppavano tale condizione presentassero volumi di drenaggio più elevati (mediana di 2400 mL) rispetto a quelli che non la sviluppavano (mediana di 1420 mL), suggerendo l'assenza di un cut-off univoco e l'opportunità di modulare l'interruzione del drenaggio in base al quadro clinico [32].

- Perdita d'aria persistente: in caso di soluzione di continuo del parenchima polmonare, l'aria continua a fuoriuscire dal polmone e ad accumularsi nello spazio pleurico. In un paziente con drenaggio, questa condizione si osserva attraverso il gorgogliamento, che indica la persistenza della perdita. La gestione non è ancora definita in modo univoco. I nuovi sistemi digitali risultano particolarmente utili, perché permettono di misurare con precisione quanti millilitri d'aria al minuto vengano espulsi.
- Enfisema sottocutaneo: si verifica quando l'aria, invece di uscire dal tubo di drenaggio, si infiltra nei tessuti circostanti e si accumula nel sottocute. Di solito accade perché il tubo è parzialmente ostruito o perché la perdita d'aria dal polmone supera la capacità drenante del tubo. Nella maggior parte dei casi si riassorbe spontaneamente, ma può diventare pericoloso se l'aria risale verso il collo o il volto comprimendo la trachea [71].

3.5.2 Complicanze catetere-correlate

Le complicanze catetere-correlate comprendono problematiche infettive, meccaniche e funzionali del dispositivo, che possono compromettere la gestione domiciliare e la permanenza del catetere nel tempo [61, 70].

Una delle complicanze più frequenti associate all'IPC è rappresentata dalle infezioni. I microrganismi più comunemente coinvolti appartengono al genere *Staphylococcus*, in particolare *Staphylococcus aureus*; sono stati tuttavia descritti anche batteri Gram-negativi, tra cui *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Nel complesso, l'origine dell'infezione appare spesso correlata alla flora cutanea [70, 75].

La patogenesi non è stata ancora definita in modo univoco. Tra le principali ipotesi vi sono la migrazione dei batteri lungo il catetere o attraverso il tunnel sottocutaneo e, in alternativa, la diffusione

dell'infezione dal parenchima polmonare allo spazio pleurico. Questo meccanismo aiuta a comprendere anche il tempo generalmente necessario per lo sviluppo dell'infezione, pari a circa 6–8 settimane, e giustifica il fatto che la profilassi antibiotica non venga raccomandata di routine[70].

Tra le complicanze correlate all'IPC rientra l'empiema, che rappresenta la forma clinicamente più rilevante di infezione pleurica. Tra gli studi più ampi disponibili, lo studio multicentrico internazionale di Fysh et al., condotto su 1021 pazienti portatori di IPC, ha riportato un'incidenza di infezione pleurica del 4,9%, confermando come si tratti di una complicanza non trascurabile, ma complessivamente poco frequente. Nella maggior parte dei casi il quadro clinico non risulta particolarmente severo: la durata mediana della terapia antibiotica è stata di 24 giorni, senza differenze significative di esito tra somministrazione orale ed endovenosa. È stato inoltre possibile utilizzare l'IPC per la somministrazione intrapleurica di fibrinolitici nel 26% dei casi. Particolarmente interessante è l'osservazione di una pleurodesi spontanea post-infettiva nel 62% dei pazienti, evento che può consentire la successiva rimozione del catetere e che sembra essere più frequente nei soggetti con infezione stafilococcica[75]. Tali dati hanno favorito l'interesse verso nuove strategie pro-pleurodesi, incluso l'impiego dell'acido lipoteicoico-T come possibile agente sclerosante[76]. Nella pratica clinica, tuttavia, si tende spesso a preferire un trattamento iniziale con antibiotici per via endovenosa e ricovero ospedaliero nei quadri più impegnativi; in caso di fallimento terapeutico, può rendersi necessaria la rimozione dell'IPC e il posizionamento di un drenaggio toracico, eventualità riportata nel 46% dei casi[70, 77].

Un'altra complicanza è rappresentata dalle metastasi lungo il tragitto del catetere, che si manifestano con dolore e nodularità del tessuto sottocutaneo o in prossimità del sito di introduzione dell'IPC. La discriminazione alla TC non è sempre agevole, poiché tali lesioni possono simulare esiti cicatriziali; nei casi dubbi, l'esame istologico dovrebbe essere utilizzato per definirne con certezza la natura. Questa evenienza è riportata più frequentemente nei pazienti con MPE da mesotelioma. Dal punto di vista patogenetico, le ipotesi principali includono la creazione, da parte dell'IPC, di uno stato infiammatorio lungo il suo decorso, associato a neoangiogenesi e quindi favorevole alla crescita delle cellule tumorali, oppure la presenza di una pressione positiva nello spazio pleurico, che indurrebbe le cellule neoplastiche a seguire il tragitto del liquido pleurico[70, 77].

Un'ulteriore complicanza è rappresentata dal dolore toracico, riportato nel 36% dei casi. Si tratta in genere di un dolore transitorio, ben controllabile con analgesici e solo raramente responsabile di quadri di dolore intrattabile. Dal punto di vista patogenetico, esso è di solito attribuito alla pressione negativa correlata al sistema di aspirazione e si osserva più frequentemente nei pazienti con polmone intrappolato[70, 77].

Tra le complicanze meccaniche rientra anche la dislocazione del catetere, probabilmente correlata alla cachessia e all'immunosoppressione, condizioni che potrebbero ritardare l'adesione della cuffia in Dacron al tessuto sottocutaneo. Una possibile soluzione consiste nel mantenere la sutura di ancoraggio per un periodo più prolungato[70, 77].

Anche se rara, va segnalata l'ostruzione del catetere, dovuta alla formazione di tessuto fibrinoso attorno e all'interno del dispositivo. La gestione prevede in genere, inizialmente, lavaggi con soluzione fisiologica, fino ad arrivare, se necessario, all'impiego di fibrinolitici, che nella maggior parte dei casi consentono di ripristinare la funzionalità del catetere. Più raramente può rendersi necessaria la rimozione del dispositivo e la sua sostituzione[70, 77].

3.5.3 Complicanze rimozione catetere-correlate

Le complicanze correlate alla rimozione del catetere sono generalmente meno frequenti, ma devono essere considerate nella fase finale del percorso assistenziale, soprattutto in presenza di aderenze, dolore o difficoltà tecniche durante la procedura[57, 61].

Tra queste, va sempre considerata la possibile rottura del catetere durante la rimozione, generalmente dovuta alla formazione di tessuto fibroso attorno alla cuffia in Dacron e al decorso del catetere, in particolare quando il dispositivo è rimasto in sede per un periodo prolungato. È quindi opportuno riconoscere tale eventualità ed evitare, di norma, manovre eccessivamente aggressive per l'estrazione dell'eventuale tratto residuo. La prevenzione di questa complicanza può essere favorita posizionando la cuffia in prossimità del sito di ingresso[70, 77].

COMPLICANZE ASSOCIATE ALL'INSERIMENTO E ALL'USO DELL'IPC

Tabella 3: Complicanze associate all'inserimento e all'uso del catetere pleurico a permanenza (IPC)[78].

Complicanza	Incidenza (%)	N. pazienti / Inserimenti totali
Dolore lieve dopo l'inserimento	35.7	20/56
Loculazione sintomatica	7.1	44/621
Dolore durante il drenaggio	5.4	8/147
Loculazione asintomatica	5.1	17/332
Occlusione del catetere	4.6	29/624
Pneumotorace	3.4	15/438
Seeding tumorale	3.4	20/596
Infezione pleurica	2.7	29/1091
Infezione dei tessuti molli	2.6	22/832
Sanguinamento post-inserimento / Emotorace	1.0	5/498
Edema polmonare da riespansione	0.8	1/123
Dolore che richiede la rimozione del catetere	0.6	3/486

Nota: Dati rielaborati da Wrightson JM, et al.[78]

Nonostante il numero complessivo di complicanze descritte, l'analisi dell'utilizzo dell'IPC non può prescindere da una valutazione del rapporto rischio-beneficio. Gli eventi avversi, sebbene nella mag-

gior parte dei casi non siano particolarmente gravi, impongono prudenza durante la procedura e nelle fasi successive di gestione del dispositivo; al tempo stesso, la possibilità di ottenere esiti clinici favorevoli consente di considerare l'IPC uno strumento di elevata efficacia, purché inserito in un percorso basato su una selezione rigorosa e su un'attenta sorveglianza del paziente.

3.6 Pleurodesi spontanea e loculazioni

Nel contesto del versamento pleurico maligno (MPE), l'utilizzo dei cateteri pleurici a permanenza (IPC) può condurre, in una quota di pazienti, allo sviluppo di pleurodesi spontanea. La pleurodesi medica si basa sull'introduzione nel cavo pleurico di sostanze ad azione infiammatoria, in grado di indurre fibrosi e conseguente oblitterazione della cavità pleurica[79].

Secondo le linee guida BTS, la pleurodesi spontanea (SP) viene definita dalla presenza dei seguenti criteri[61]:

- drenaggio inferiore a 50 mL per tre drenaggi consecutivi;
- assenza di sintomi di recidiva;
- assenza di versamento significativo all'imaging.

Tuttavia, i meccanismi fisiopatologici della pleurodesi spontanea associata a IPC nel MPE rimangono solo parzialmente chiariti. Sebbene siano meglio descritti nel contesto della pleurodesi chimica, alcune evidenze suggeriscono che meccanismi analoghi possano essere coinvolti anche nella SP. Uno studio rilevante in questo ambito è quello di Grosu et al., che ha analizzato una popolazione di 32 pazienti con MPE e IPC, misurando nel liquido pleurico i livelli di IL-8, VEGF, bFGF e TGF- β , mediatori chiave dei processi infiammatori e profibrotici. Nei pazienti che sviluppano SP si osserva un aumento di IL-8, significativo a 2 settimane, di VEGF, con livelli progressivamente crescenti, e di bFGF, già elevato al baseline e successivamente. L'unica citochina a mostrare un'associazione statisticamente significativa con la rimozione dell'IPC entro 90 giorni è l'IL-8[80].

Questi dati suggeriscono che il meccanismo alla base della SP sia di natura infiammatoria: l'IPC agisce come stimolo cronico e, attraverso il rilascio di tali mediatori, induce attivazione mesoteliale e deposizione di fibrina, favorendo fibrosi e adesione pleurica. Tale interpretazione, tuttavia, deve essere contestualizzata entro i limiti dello studio, quali la ridotta numerosità campionaria e il possibile confondimento legato alla tipologia di tumore e alle terapie concomitanti, elementi che invitano a interpretare i dati con cautela[80].

In questo contesto assume rilevanza lo studio IPC Plus, che ha valutato l'efficacia del solo IPC rispetto all'associazione tra IPC e talcaggio tramite catetere. Lo studio ha dimostrato come il secondo approccio determini un aumento del tasso di pleurodesi sia a 35 sia a 70 giorni. Oltre a migliorare gli outcome secondari relativi alla sintomatologia del paziente, in particolare dolore e dispnea, la proce-

dura non ha mostrato differenze significative in termini di eventi avversi e decessi. Di conseguenza, tale protocollo può essere considerato non solo più efficace, ma anche più efficiente, in quanto riduce la necessità di ricovero ospedaliero e consente una rimozione più precoce del catetere[69].

Questi risultati supportano indirettamente il meccanismo fisiopatologico sopra descritto: al processo infiammatorio associato all'IPC si aggiunge quello mediato dal talco, che induce una reazione fibrotica più intensa e una maggiore tendenza alla pleurodesi.

Per identificare più precocemente i pazienti destinati a sviluppare SP, e programmare quindi in modo più mirato la rimozione del catetere, nello studio di Tan et al. è stato sviluppato un nomogramma utile a orientare la scelta della strategia terapeutica più appropriata, sebbene limitatamente ai pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e MPE. Il nomogramma si basa su sette variabili cliniche misurabili: genere maschile, trattamento sistemico somministrato entro 30 giorni dall'inserimento dell'IPC (chemioterapia, immunoterapia o target therapy), esecuzione di una toracosopia medica, volume del versamento pleurico, presenza di versamento settato, rapporto neutrofililinfociti sierici (sNLR) elevato e stato delle metastasi a distanza. Lo studio ha mostrato un tasso di successo, definito come pleurodesi entro 60 giorni, del 64,3%, probabilmente correlato all'utilizzo di terapie antitumorali sistemiche moderne. Inoltre, il modello mostra un'ottima capacità predittiva nella determinazione della SP, superando i precedenti score di riferimento ECOG e LENT[81]. Questo nomogramma permette quindi di rispondere alla frequente domanda del paziente relativa al tempo di mantenimento del drenaggio, oltre a orientare l'approccio alla frequenza dei drenaggi, procedendo in modo più o meno intensivo.

In questa prospettiva, lo studio ASAP rappresenta un riferimento importante, poiché dimostra come il drenaggio quotidiano del liquido consenta una maggiore incidenza di SP e un suo raggiungimento più precoce[82]. Pertanto, in un paziente che, secondo il nomogramma sopracitato, presenti una buona probabilità di pleurodesi, potrebbe essere indicato un drenaggio quotidiano volto a ricercare attivamente la SP; tale strategia potrebbe invece risultare meno utile nei casi in cui la probabilità di SP sia bassa.

In conclusione, il processo infiammatorio, sebbene possa correlare con un endpoint favorevole quale la pleurodesi spontanea, può indurre anche complicanze clinicamente rilevanti, come le loculazioni pleuriche. Queste si presentano con una frequenza pari a circa il 14% e sono definite dalla presenza di versamento pleurico residuo non evacuabile attraverso l'IPC, persistenza della sintomatologia e assenza di infezione. Il trattamento di riferimento è rappresentato dalla fibrinolisi intrapleurica, mediante somministrazione di alteplasi, streptochinasi o urochinasi, in grado di favorire un miglioramento del drenaggio e della sintomatologia; più raramente si ricorre a procedure toracoscopiche[70, 77]. Pur trattandosi di una complicanza classica, la sua collocazione in questo contesto consente di chiarire la contrapposizione tra l'effetto desiderato del meccanismo infiammatorio e le sue potenziali conseguenze cliniche.

3.7 Confronto con gli altri trattamenti standard secondo le evidenze

La pleurodesi chimica rappresenta il trattamento tradizionale nei pazienti con polmone espandibile. Lo studio TIME2 (2012) è stato il primo a confrontare l'utilizzo dell'IPC con la pleurodesi chimica mediante talco. I risultati hanno dimostrato una pari efficacia sull'endpoint primario, rappresentato dalla dispnea misurata con scala VAS nei primi giorni, con valori di 24,7 mm nel gruppo IPC e 24,4 mm nel gruppo talco, senza differenze statisticamente significative. Tuttavia, a 6 mesi, l'esito relativo alla dispnea risulta significativamente migliore nel gruppo IPC. Un ulteriore vantaggio rilevante dell'IPC è la marcata riduzione dei giorni di degenza ospedaliera, con una mediana di 0 giorni rispetto ai 4 giorni del gruppo trattato con talco. Di contro, l'IPC si associa a un maggior numero di eventi avversi, spesso responsabili di ulteriori accessi ospedalieri. Infine, va sottolineato che il 51% dei pazienti trattati con IPC ottiene una pleurodesi spontanea, consentendo la rimozione del dispositivo[17]. Questo studio dimostra quindi che l'IPC non deve essere considerato soltanto una strategia di riserva nel paziente con polmone espandibile, ma un'opzione terapeutica dotata di vantaggi specifici, soprattutto in termini di qualità di vita a lungo termine.

Uno studio successivo, AMPLE (2017), conferma i dati del TIME2, riportando, a un anno o fino al decesso, una mediana di ospedalizzazione inferiore nel gruppo IPC (10 giorni) rispetto al gruppo pleurodesi (12 giorni). Anche in questo caso non sono state osservate differenze significative in termini di dispnea o sopravvivenza. Lo studio aggiunge però che i pazienti trattati con IPC trascorrono in ospedale il 6,2% del tempo fino alla morte, rispetto all'11,1% dei pazienti sottoposti a pleurodesi. Inoltre, solo il 4,1% dei pazienti con IPC necessita di ulteriori manovre invasive, mentre il 22,5% dei pazienti sottoposti a pleurodesi presenta un fallimento della procedura, con necessità di nuovi drenaggi o ulteriori interventi[83]. Nel complesso, quindi, questo studio non solo pone le due procedure su un piano di efficacia comparabile, ma conferma come l'IPC possa risultare preferibile per la riduzione del tempo trascorso in ospedale e per il minor tasso di fallimento procedurale.

Un'ulteriore evoluzione è rappresentata dall'approccio combinato, descritto nello studio IPC Plus (2018), che evidenzia come le due tecniche non siano necessariamente alternative, ma possano essere integrate per massimizzare i benefici clinici. In particolare, lo studio ha dimostrato che la somministrazione ambulatoriale di talco tramite IPC aumenta in modo significativo il tasso di pleurodesi, pari al 43% nel gruppo trattato con talco rispetto al 23% del gruppo placebo. Inoltre, contrariamente a quanto ipotizzato inizialmente, nel gruppo trattato con talco è stato osservato anche un miglioramento della qualità di vita rispetto al solo IPC, misurato tramite i punteggi QLQ-C30 ai giorni 42 e 70, senza differenze significative in termini di dolore toracico, dispnea o giorni di degenza. Anche il numero di eventi avversi gravi è risultato simile tra i due gruppi. Lo studio IPC Plus supporta quindi l'utilizzo del talco tramite IPC come strategia più efficace rispetto al solo IPC[69].

Nel confronto tra le due procedure, l'aspetto economico rimane un fattore rilevante per la scelta della terapia più appropriata. I costi possono essere distinti in costi legati all'intervento iniziale, com-

prendenti materiali, ecografia, tempo del personale ed eventuale degenza ospedaliera; costi legati al drenaggio continuativo, che per gli IPC includono anche i flaconi; e costi correlati alle complicanze. Poiché l'efficacia clinica è paragonabile, come evidenziato dagli studi TIME2 e AMPLE, il costo può rappresentare una discriminante importante. In linea generale, lo studio di Penz et al. indica che la differenza di costo non è significativa, con 4993 \$ per l'IPC e 4581 \$ per la pleurodesi. Tuttavia, è opportuno distinguere i pazienti in base alla sopravvivenza stimata, possibilmente utilizzando strumenti come il PROMISE score[16]; in questo contesto, viene proposta una soglia di 14 settimane:

- sotto il cut-off, cioè con sopravvivenza inferiore a 14 settimane, l'uso dell'IPC risulta vantaggioso, poiché il costo del catetere è inferiore a quello di un ricovero per pleurodesi e, data la breve sopravvivenza, il costo dei flaconi rimane contenuto;
- sopra il cut-off, cioè oltre le 14 settimane, la pleurodesi con talco diventa competitiva o preferibile: pur avendo un costo iniziale più elevato, evita l'accumulo progressivo dei costi legati ai materiali di drenaggio[84].

Un ultimo aspetto, non meno rilevante, riguarda il carico ospedaliero. Sebbene l'IPC comporti in genere una degenza iniziale ridotta, può determinare un aumento delle visite successive e dei contatti ospedalieri post-inserimento. Oltre alle visite di follow-up raccomandate, circa il 24,3% dei pazienti con MPE richiede visite addizionali non programmate entro 250 giorni, con un tasso di infezioni correlate pari al 7,7%[85]. Da questa analisi emerge dunque come la scelta terapeutica nel paziente con polmone espandibile, tra pleurodesi medica e IPC, non sia così immediata come potrebbe apparire dagli studi AMPLE e TIME2, ma richieda una valutazione personalizzata che includa prognosi, costi, preferenze del paziente e carico assistenziale[86].

Nel MPE con polmone non espandibile (NEL), le linee guida BTS indicano l'IPC come opzione di prima linea; le alternative terapeutiche comprendono la pleurodesi con talco, mediante slurry o pou-drage, l'aspirazione pleurica e la chirurgia. Sebbene gli studi comparativi siano ancora limitati, è in corso un trial di fase 3, noto come MesoTRAP, volto a confrontare questi approcci[87]. Allo stato attuale, l'IPC sembra comunque rappresentare la soluzione più vantaggiosa in termini di ottimizzazione dei tempi[88].

Studi osservazionali, come quello di Grace et al., dimostrano che l'IPC garantisce un sollievo sintomatico quasi immediato, con miglioramento della tosse, della dispnea a riposo e della tolleranza allo sforzo[89]. Esiti analoghi sono riportati dallo studio di Efthymiou et al., che evidenzia una soddisfazione del 65% dei pazienti grazie alla possibilità di gestione domiciliare. Questo approccio viene descritto come quello associato al minor tempo di recupero, aspetto essenziale nei pazienti con aspettativa di vita limitata, poiché evita ricoveri ripetuti per toracentesi[90].

Un elemento importante a favore dell'IPC anche nel NEL è riportato dallo studio di Qureshi et al., che descrive un tasso di pleurodesi spontanea del 48%[91], valore particolarmente rilevante in pazienti

con polmone non espandibile.

In generale, tuttavia, le evidenze rimangono deboli. La BTS indica che la pleurodesi con sospensione di talco può migliorare sintomi, qualità della vita e tasso di pleurodesi nei casi in cui la quota di NEL sia inferiore al 25%. Nessuna evidenza supporta invece l'utilizzo della pleurodesi con talco nebulizzato. Dati clinici mostrano che nei pazienti con NEL il tasso di successo della pleurodesi con talco si riduce fino al 13,3%, a meno che non venga associata a decorticazione chirurgica in VATS, che ne aumenta l'efficacia fino al 96,6%^[92], a fronte però di maggiore morbidità e dolore per il paziente^[93]. In conclusione, anche in questo scenario è necessario informare adeguatamente il paziente sulle diverse opzioni terapeutiche, rendendolo consapevole della limitata solidità delle evidenze disponibili^[94].

La creazione di un Pleural Service rappresenta un ulteriore aspetto di particolare rilievo per la gestione ottimale di questi pazienti, soprattutto in relazione all'approccio ambulatoriale dei soggetti trattati con IPC. Negli ultimi anni l'incidenza delle patologie pleuriche è aumentata e questi pazienti sono spesso gestiti da personale senza esperienza specifica, con possibili ritardi nella diagnosi e nel trattamento che contribuiscono alla morbidità. Gli obiettivi principali di queste organizzazioni sono:

- Rapidità e qualità: ottenere diagnosi e sollievo sintomatologico in tempi brevi, minimizzando il numero di procedure invasive e i giorni di degenza, e favorendo le cure ambulatoriali;
- Sicurezza: ridurre il rischio di complicanze attraverso l'intervento di specialisti con maggiore esperienza procedurale;
- Innovazione: centralizzare i casi per favorire la ricerca clinica, l'accesso a nuove terapie e lo sviluppo di trial, soprattutto nelle condizioni in cui le evidenze sono ancora limitate, come il MPE con NEL.

Un elemento cruciale è lo sviluppo di cliniche ad accesso rapido, nelle quali il paziente possa ricevere, nello stesso contesto, valutazione clinica, ecografia e procedura, con un possibile risparmio economico per la struttura sanitaria^[95]. In questo modello deve comunque essere garantito un approccio multidisciplinare per i pazienti più complessi, attraverso la collaborazione tra chirurgia toracica, radiologia, oncologia, citologia, istologia e laboratorio^[95, 96].

CAPITOLO 4: STUDIO SPERIMENTALE

4.1 Razionale dello studio

La condizione di versamento pleurico maligno si associa sempre più frequentemente all'utilizzo del catetere pleurico tunnellizzato per il miglioramento della sintomatologia e della gestione domiciliare del paziente, con possibili benefici anche dal punto di vista psicologico.

Il presente studio presenta i seguenti obiettivi.

Outcome primario:

1. Valutare gli outcome clinici e di sicurezza dei pazienti affetti da polmone non espandibile (NEL), sottoposti a posizionamento di IPC, mediante analisi del tasso di autopleurodesi spontanea, del tempo di permanenza del dispositivo e dell'incidenza delle complicanze minori e maggiori.

Outcome secondari:

2. Fornire un quadro demografico dei pazienti sottoposti a posizionamento di IPC e delle caratteristiche della sottostante malattia oncologica.
3. Valutare l'esperienza real-life dei pazienti affetti da NEL sottoposti poi a posizionamento di IPC.
4. Analizzare l'applicazione delle differenti strategie gestionali e terapeutiche nel campione esaminato, valutando l'andamento clinico in relazione all'utilizzo o al mancato utilizzo di protocolli specifici quali l'IPC Plus (talcaggio pleurico tramite catetere) o il protocollo ASAP/AMPLE-2.
5. Valutare i predittori di necessità assistenziale nei pazienti portatori di IPC, ovvero:
 - Studio dell'associazione tra caratteristiche macroscopiche del liquido pleurico e frequenza delle evacuazioni domiciliari;
 - Studio dell'associazione tra carattere istologico della neoplasia e grado di supporto territoriale necessario.

4.2 Disegno dello studio e criteri di selezione

Questo lavoro si presenta come uno studio osservazionale retrospettivo condotto presso la SOD di Pneumologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche. Il periodo temporale di riferimento per il reclutamento dei pazienti inizia dal 1 gennaio 2019 fino al 20 maggio 2026. Sono stati presi in considerazione differenti criteri di inclusione:

- Diagnosi istologica o citologica confermata di neoplasia maligna primitiva o secondaria;
- Presenza di versamento pleurico recidivante sintomatico (dispnea da moderata a severa), che non risponde a terapie oncologiche sistemiche o alla pleurodesi chimica standard per mancanza di riespansione del polmone (i.e. NEL);
- Posizionamento di IPC presso la SOD di Pneumologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche.

I criteri di esclusione erano:

- Presenza di infezioni cutanee nel sito di potenziale inserzione;
- Severa coagulopatia non correggibile;
- Aspettativa di vita stimata inferiore ai 30 giorni;
- Dati clinici o follow-up assenti o non reperibili tali da non consentire una valutazione clinica del caso.

4.3 Procedura e gestione del dispositivo

I pazienti inclusi sono stati sottoposti alla stessa procedura di inserimento dell'IPC. Il posizionamento del dispositivo è stato fatto in regime di ricovero o di Day Hospital nella sala interventistica della Pneumologia, preceduto dall'esecuzione di un'ecografia toracica per l'identificazione del versamento e del punto ottimale di inserimento.

La tecnica è svolta in anestesia locale, in regime di asepsi. Prima viene infiltrato il tessuto cutaneo, sottocutaneo e pleurico con lidocaina al 2%, si procede con l'esecuzione di due incisioni a 5-10 cm di distanza lungo lo stesso emitorace, una inferiore/anteriore che rappresenterà il sito di uscita del presidio e una superiore/posteriore corrispondente al sito di ingresso in cavità pleurica. Si utilizza poi un tunnellizzatore, che viene fatto scorrere nel sottocute dall'incisione anteriore/inferiore verso quella posteriore/superiore. Al tunnellizzatore viene innestata l'estremità prossimale (fenestrata) del catetere, che viene così trascinato verso l'alto fino a fuoriuscire dall'incisione superiore. In questo modo, l'estremità distale (dotata di valvola) del catetere rimane all'esterno dell'incisione inferiore. Si fa in modo di posizionare la cuffia in Dacron all'interno del tunnel sottocutaneo a 1-2 cm dall'orifizio di uscita. A questo punto si procede all'accesso in cavità pleurica dall'incisione superiore: si punge con un ago da introduzione attraverso cui si fa passare una guida metallica a J sotto controllo ecografico, si svolge poi un processo di dilatazione del tragitto dalla parete tramite dilatatori di calibro crescente, inserendo infine l'introduttore peel-away. L'estremità prossimale del catetere è quindi inserita in cavità pleurica attraverso l'introduttore, la cui camicia viene infine sfilata e rimossa. Le incisioni sono poi suturate e protette con medicazioni sterili.

La gestione poi domiciliare è stata affidata a un caregiver familiare (adeguatamente addestrato prima della dimissione) o ai servizi di assistenza domiciliare integrata (ADI). L'evacuazione è stata svolta con personalizzazione del drenaggio in base alla tolleranza e alla compliance clinica, sono state utilizzate sia bottiglie sottovuoto fornite tra gli altri da Meditalia, sia sistemi di drenaggio passivo a caduta. Vengono sempre consigliate al paziente una frequenza di drenaggio settimanale e la quantità di liquido da rimuovere indicando l'interruzione in caso di insorgenza di sintomi, con una frequenza di controlli di follow-up ogni mese circa. Elemento importante della procedura è la scelta della monoterapia standard: all'interno della coorte si è valutato l'eventuale utilizzo del protocollo IPC Plus (con instillazione ambulatoriale o domiciliare di sostanze sclerosanti per indurre pleurodesi chimica).

4.4 Raccolta dati e fonti

La raccolta dei dati clinici è stata condotta in modo retrospettivo. La fonte di partenza è stata ottenuta da un file Excel interno di reparto, utilizzato dall'equipe della SOD Pneumologia dell'AOU delle Marche per il resoconto dei pazienti sottoposti a procedure attinenti alla pleura. Per assicurare la completezza e la correttezza dei dati, questi sono stati integrati con una ricerca eseguita tramite la consultazione dei referti digitali memorizzati nella rete informatica aziendale. Questo processo di controllo incrociato ha permesso di raccogliere la storia clinica di ciascun paziente, strutturando un database costruito su un file Excel, anonimizzato e finalizzato a valutare le seguenti variabili:

- Dati demografici e anagrafici: età al momento dell'intervento, sesso del paziente e stato del paziente al termine della raccolta dati.
- Profilo oncologico e aspetti correlati: istotipo della neoplasia responsabile del versamento e aspetto cromatico del liquido estratto.
- Procedure eseguite prima dell'impianto: numero di toracentesi evacuative eseguite sul paziente, limitatamente alle procedure effettuate presso l'Ospedale delle Marche.
- Strategie terapeutiche: aderenza al protocollo tradizionale piuttosto che all'IPC Plus o ASAP/AMPLE.
- Outcome clinici, complicanze e follow-up: valutazione del tasso di autopleurodesi spontanea, definita secondo i criteri delle linee guida BTS applicati in reparto come il raggiungimento di una riespansione polmonare stabile all'ecografia toracica, associata alla risoluzione della sintomatologia e a un drenaggio residuo minimo o nullo tale da permettere la rimozione programmata del dispositivo; insorgenza di complicanze minori (dislocazioni superficiali, ostruzioni transitorie o algie locali controllabili farmacologicamente) o complicanze maggiori (empiema pleurico, infezioni sistemiche, necessità di rimozione anticipata non programmata del catetere) e tempo di permanenza del catetere in situ, calcolato in giorni dalla data di impianto alla data di rimozione o, in caso di dispositivo rimasto in sede, alla data del decesso o dell'ultima visita documentata per i pazienti persi al follow-up. Ai fini della presente analisi, la definizione di autopleurodesi spontanea è stata applicata solo ai casi in cui il fenomeno è stato documentato mediante riscontro ecografico bedside o annotazione clinica; l'assenza di tale documentazione è stata interpretata come mancato raggiungimento dell'accollamento pleurico.
- Gestione territoriale: frequenza dei drenaggi a domicilio, distinta in frequenza alta (evacuazione quotidiana o 3 volte a settimana) o frequenza bassa (1-2 volte a settimana o al bisogno guidato dai sintomi).

4.5 Analisi statistica

Le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione ($n=18$) sono state valutate utilizzando la statistica descrittiva. Le variabili continue “età al posizionamento dell’IPC” e “tempo di permanenza del dispositivo” sono state sottoposte al test di Shapiro-Wilk per valutarne la distribuzione. In presenza di una distribuzione non gaussiana dei dati, è stato giustificato l’utilizzo di mediana e intervallo interquartile (IQR, espresso come 25° e 75° percentile). La popolazione è stata inoltre suddivisa in fasce d’età specifiche (≤ 70 anni, tra 70 e 80 anni, >80 anni) per una migliore comprensione del quadro di fragilità.

Le variabili qualitative (distribuzione delle fasce d’età, stato dei pazienti al follow-up, caratteristiche macroscopiche del liquido, neoplasia d’origine, tasso di autopleurodesi spontanea e complicanze maggiori e minori) sono state espresse in termini di frequenze assolute e percentuali. È stata svolta anche un’analisi descrittiva per quanto riguarda il numero di toracentesi evacuative svolte calcolando mediana e intervallo interquartile.

Per analizzare associazioni statisticamente significative tra le caratteristiche biologiche del versamento e la gestione del dispositivo, è stata applicata la statistica inferenziale con le tabelle di contingenza 2×2 e 3×2 . È stato poi applicato il Test esatto di Fisher per l’associazione tra “frequenza dei drenaggi” e, rispettivamente, “carattere macroscopico del liquido” e “neoplasia d’origine”. Tutti i test statistici sono stati considerati a due code e un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Le comparazioni con i principali studi presenti in letteratura non sono state sottoposte ad analisi inferenziale formale, considerando la differente metodologia, la numerosità campionaria e la mancanza di dati a livello individuale.

Invece, l’analisi della permanenza del dispositivo e il tempo intercorso fino al fallimento o allo sviluppo di complicanze sono stati stimati con il metodo di Kaplan-Meier. In questo modello, l’evento di interesse è stato definito come il fallimento del dispositivo o la rimozione anticipata per complicanze tecniche o intolleranza. I pazienti che non hanno manifestato l’evento a causa del decesso, quelli che presentavano il dispositivo ancora in sede al termine dello studio o coloro che sono stati persi al follow-up sono stati considerati come dati censurati all’epoca dell’ultima osservazione disponibile. Per i pazienti che non hanno effettuato controlli a causa di un decesso estremamente precoce o per la rimozione immediata del dispositivo per complicanze tecniche/intolleranza, il tempo di permanenza è stato considerato pari a 1 giorno, consentendo l’inclusione dell’intera popolazione.

L’analisi descrittiva e la costruzione dei database e dei grafici sono state effettuate con il software Microsoft Excel. L’analisi di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier, il test di normalità di Shapiro-Wilk, il calcolo dei parametri dell’età e l’applicazione del test esatto di Fisher sulle tabelle di contingenza sono stati effettuati con il software GraphPad Prism.

CAPITOLO 5: RISULTATI

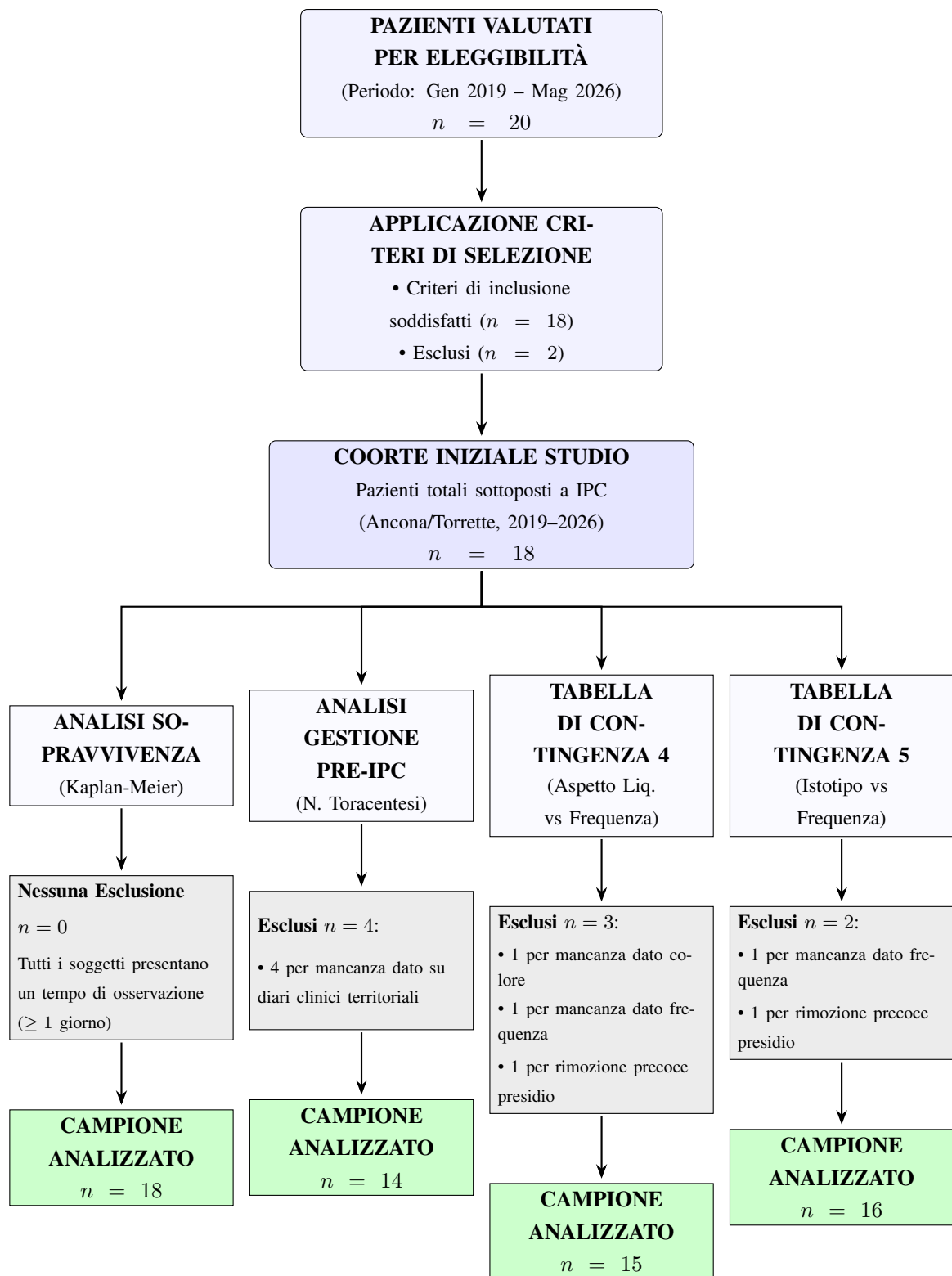


Figura 11: Flow-chart della selezione dei pazienti e dei sottocampioni analitici della coorte dello studio.

A partire da una popolazione iniziale di 20 pazienti valutati per l'eleggibilità, l'applicazione dei criteri di selezione ha portato all'inclusione di 18 soggetti e all'esclusione di 2. Va quindi precisato come questa prima coorte di 18 pazienti ($n = 18$) sia stata poi scomposta, mostrando la reale disponibilità dei dati presenti e l'andamento dei dispositivi nel periodo di follow-up. Per la curva di mantenimento del dispositivo sono stati considerati tutti i 18 pazienti, poiché tutti i soggetti presentavano un tempo di osservazione pari ad almeno un giorno. Per quanto riguarda invece l'analisi descrittiva della gestione territoriale pre-impianto, incentrata sul numero di toracentesi preventive eseguite, si registra una riduzione del sottocampione a 14 pazienti per la mancanza dei diari clinici territoriali in 4 soggetti. Per le tabelle di contingenza, invece, nella Tabella 4, in cui si incrociano le caratteristiche macroscopiche del liquido con la frequenza delle evacuazioni, si ha una riduzione del campione a 15 pazienti, per la mancanza del dato sull'aspetto del liquido in un paziente, del dato sulla frequenza in un altro paziente e per la rimozione precoce del presidio in un ulteriore soggetto. Per l'associazione presentata nella successiva Tabella 5 si ha invece una popolazione di 16 pazienti, per i dati mancanti relativi alla frequenza e per la rimozione precoce del presidio in un altro soggetto.

La popolazione in esame ($n = 18$) presenta un'età mediana al momento del posizionamento dell'IPC di 83 anni (IQR 74,75–86,25 anni, min 58 anni, max 92 anni), con una distribuzione di genere equamente ripartita tra soggetti di sesso maschile, pari a 9 pazienti (50%), e soggetti di sesso femminile, rappresentati da 9 pazienti (50%).

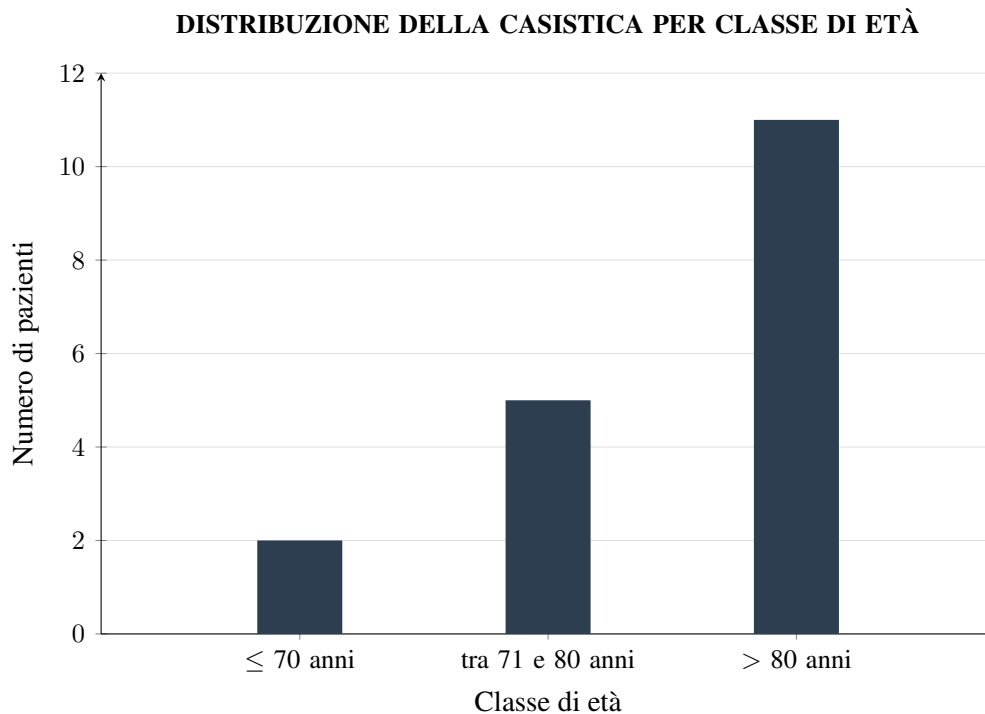


Figura 12: Distribuzione della casistica per classe di età.

Dall'analisi dei dati, 2 pazienti presentano un'età ≤ 70 anni (11,1%), 5 pazienti hanno un'età compresa tra 71 e 80 anni (27,8%) e 11 pazienti sono ultra-ottantenni (61,1%).

**DISTRIBUZIONE DELLA CASISTICA
PER NEOPLASIA DI ORIGINE**

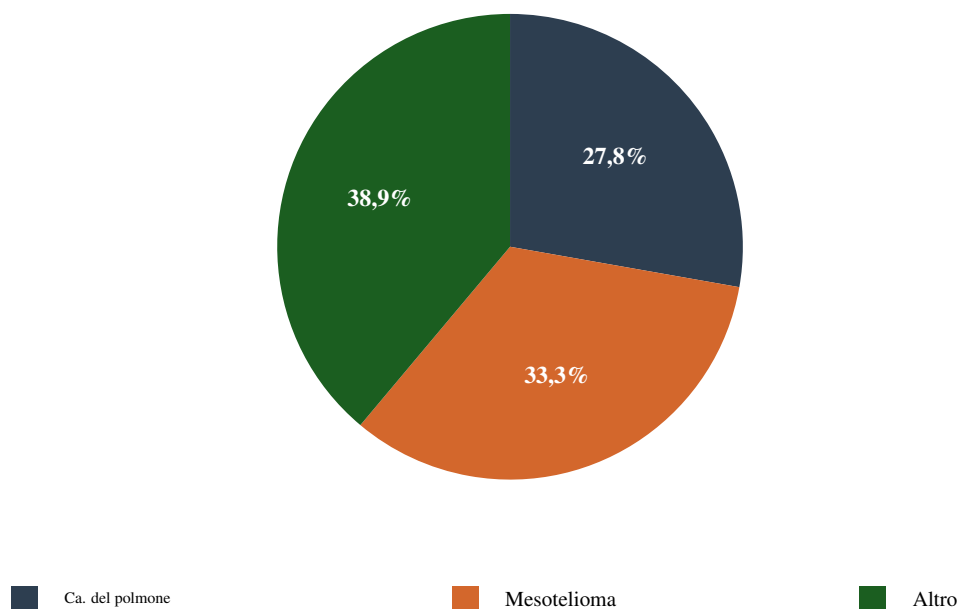


Figura 13: Distribuzione della casistica per neoplasia di origine.

Nella casistica analizzata, la causa del MPE è rappresentata dal carcinoma del polmone in 5 pazienti (27,8%), dal mesotelioma in 6 pazienti (33,3%) e da altri tumori in 7 pazienti (38,9%), comprendenti neoplasie del pancreas, della tiroide, della colecisti, della mammella e della tuba ovarica.

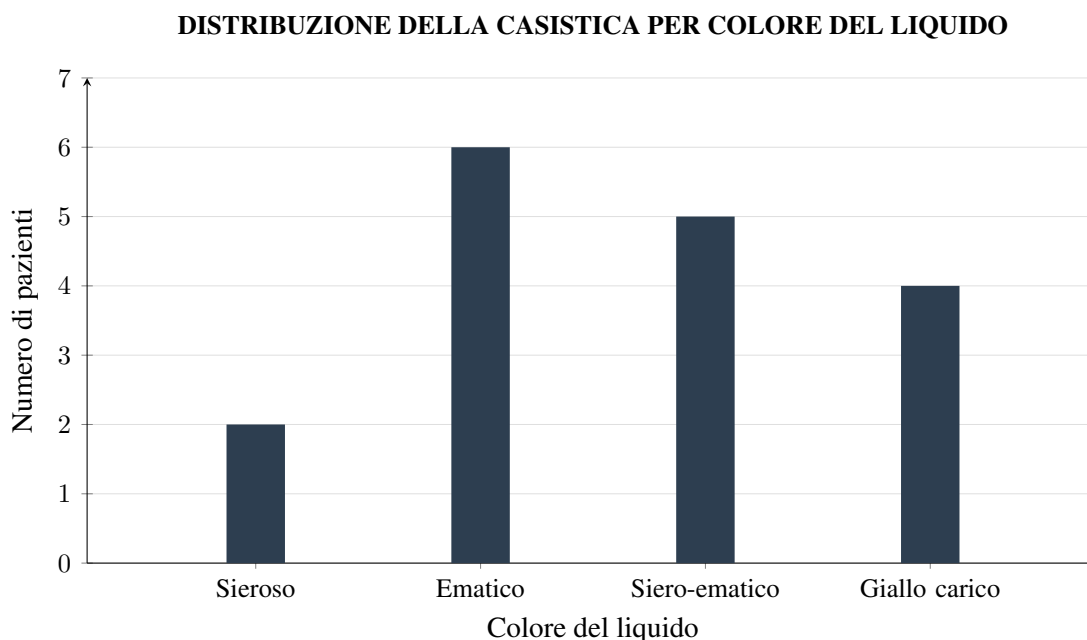


Figura 14: Distribuzione della casistica per colore del liquido.

Dalla valutazione delle caratteristiche macroscopiche del liquido pleurico è emerso che in 2 pazienti il liquido si presenta sieroso (11,8%), in 6 ematico (35,3%), in 5 siero-ematico (29,4%) e, infine, in 4 giallo carico (23,5%). È da evidenziare come la popolazione di riferimento in questo caso sia di 17 pazienti, per la mancanza di dati relativi a un soggetto della coorte.

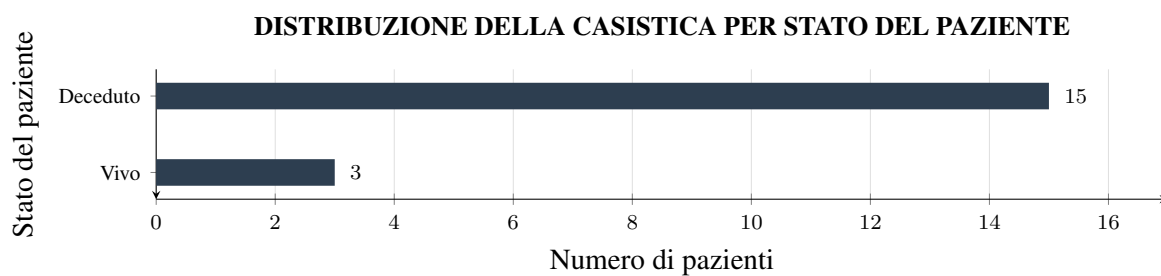


Figura 15: Distribuzione della casistica per stato del paziente.

Inoltre, lo stato dei pazienti al termine della raccolta dati è caratterizzato da 3 pazienti vivi (16,7%) e 15 deceduti (83,3%).

In linea con l'outcome primario dello studio, volto a valutare gli outcome clinici e di sicurezza del campione esaminato, si è analizzato in primo luogo il tasso di successo dell'autopleurodesi spontanea. Per quantificare l'efficacia clinica principale del presidio, è stato isolato il tasso di autopleurodesi spontanea, definita secondo i criteri clinico-ecografici BTS applicati in reparto. I risultati evidenziano che il fenomeno si è verificato con successo in 2 pazienti su 18, pari all'11,1% della coorte complessiva.

DISTRIBUZIONE DEL TASSO DI AUTOPLEURODESI SPONTANEA

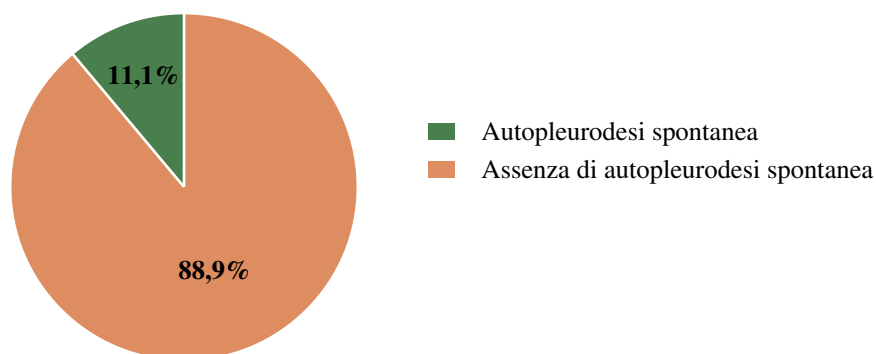
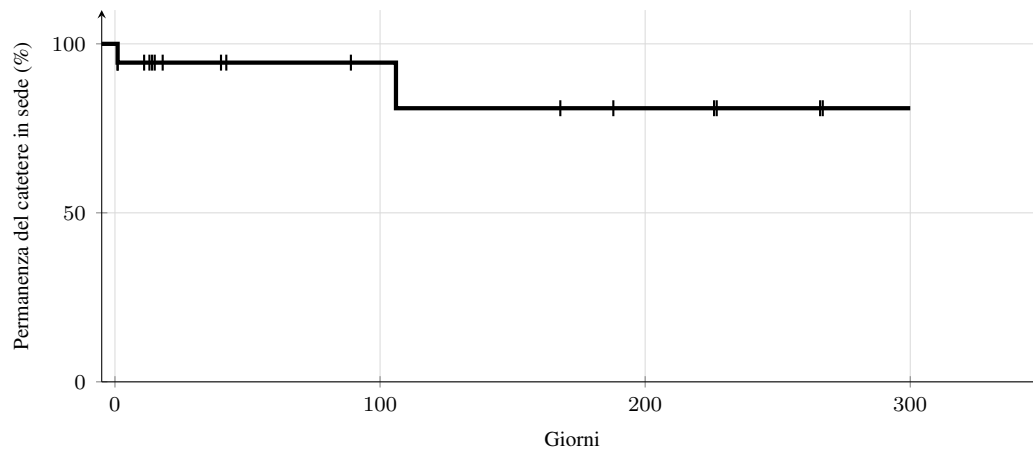


Figura 16: Distribuzione del tasso di autopleurodesi spontanea nella coorte studiata.

A completamento della valutazione dell'outcome clinico, per determinare il tempo reale di permanenza in situ del catetere prima del decesso o della rimozione, viene di seguito analizzata la curva di mantenimento del dispositivo tramite la metodologia di Kaplan-Meier.

CURVA DI MANTENIMENTO DEL CATETERE PLEURICO A PERMANENZA



Pazienti a rischio (dati censurati)

Pazienti totali	18 (0)	7 (10)	4 (12)	0 (16)
Tempo di permanenza	0	100	200	300

Figura 17: Curva di mantenimento del catetere pleurico.

L'analisi dei dispositivi impiantati è stata suddivisa in due valutazioni.

Per la durata del mantenimento in situ, il tempo mediano di permanenza del dispositivo è di 41 giorni (IQR 12,5–197,5 giorni), con un minimo di 1 giorno legato all'insorgenza di un mancato funzionamento del dispositivo al posizionamento e un massimo di 267 giorni.

Per la sopravvivenza del dispositivo fino al fallimento, espressa nella Figura 17, è stato analizzato il tempo intercorso tra la data di posizionamento dell'IPC e il fallimento del dispositivo. L'analisi ha incluso 18 pazienti, con 2 soggetti censurati al giorno 1. L'analisi ha mostrato lo sviluppo di 2 sole complicanze maggiori: la prima verificatasi nel giorno del posizionamento, per mancato funzionamento dell'IPC, e la seconda relativa all'ostruzione del catetere. Il tasso di sopravvivenza del dispositivo si è mantenuto stabile all'80,95%; questo non permette di definire statisticamente la sopravvivenza mediana.

Strettamente legata alla permanenza del dispositivo in sede e alla gestione quotidiana è l'analisi del profilo di sicurezza, volta a identificare l'incidenza e la tipologia degli eventi avversi registrati nel campione. Dal punto di vista delle complicanze, dallo studio emerge come le complicanze maggiori che hanno causato una rimozione dell'IPC si siano sviluppate solo in 2 pazienti. Per quanto riguarda le complicanze minori, è stata registrata una frequenza di un solo paziente per ciascuno dei seguenti eventi: rubor nella sede del catetere, perdita ematica dal drenaggio, tosse e scarsa tolleranza al drenaggio, dolore e parestesia emitoracica. Le prime tre complicanze minori sono state osservate nello

stesso paziente.

NUMERO DI PAZIENTI INTERESSATI DA CIASCUNA TIPOLOGIA DI COMPLICANZA

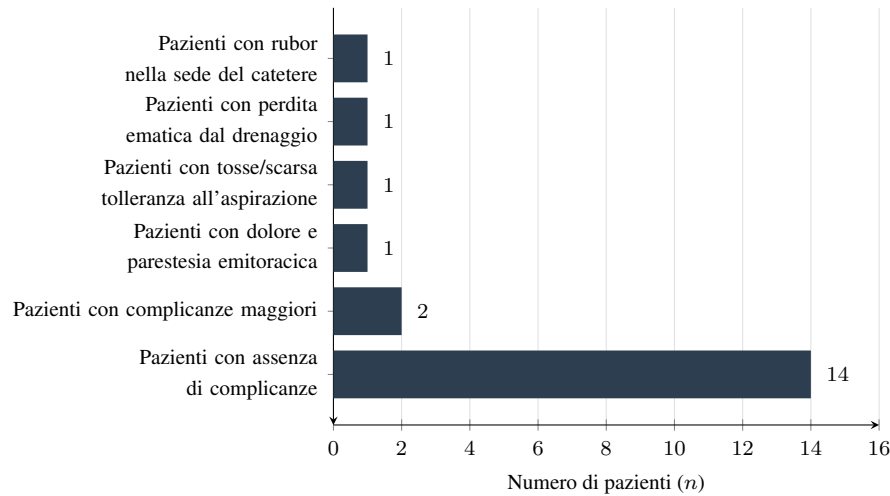


Figura 18: Frequenza assoluta dei pazienti in relazione alle diverse categorie di complicanze ed eventi avversi registrati ($n = 18$).

A conclusione dell'analisi dell'outcome primario, al fine di fornire un quadro completo dell'evoluzione clinica della casistica al termine del periodo di follow-up, la figura seguente mappa lo stato finale di tutti i dispositivi impiantati ($n = 18$), offrendo un bilancio visivo complessivo di tutti i pazienti trattati.

STATO FINALE DEI DISPOSITIVI IPC AL TERMINE DEL FOLLOW-UP

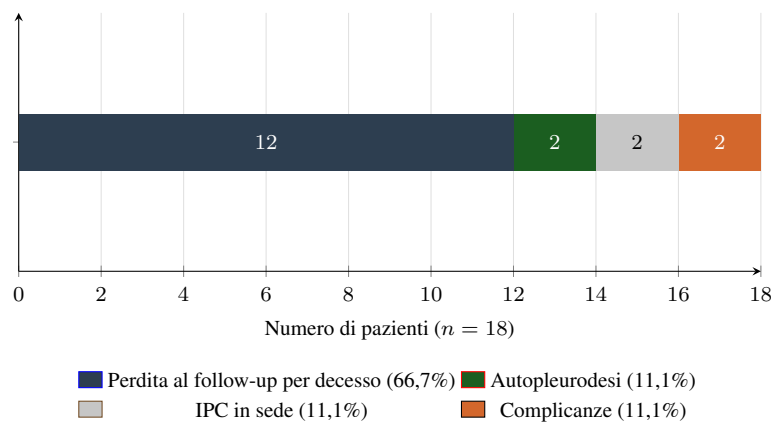


Figura 19: Stato finale dei dispositivi IPC al termine del follow-up ($n = 18$).

In 12 pazienti (66,7%) il dispositivo è rimasto in sede fino alla data dell'ultimo follow-up ambulatoriale, con perdita al follow-up dovuta al sopraggiungere del decesso del paziente. In 2 pazienti (11,1%), invece, si osserva un'azione risolutiva del quadro, con comparsa del fenomeno di autopleurodesi spontanea e successiva rimozione del dispositivo, mentre in altri 2 pazienti (11,1%) la rimozione è legata a complicanze maggiori che rendono inefficace il dispositivo. Infine, ulteriori 2 pazienti (11,1%) al termine del follow-up sono ancora portatori attivi del presidio.

Per quanto riguarda la storia clinica precedente all'impianto, l'analisi condotta su un sottocampione di soggetti con tracciabilità completa ($n = 14$, Figura 11) evidenzia un numero mediano di toracentesi pre-IPC pari a 1,5 per paziente (IQR 1–2,5; min 1, max 6), con la metà dei soggetti sottoposti a una singola procedura.

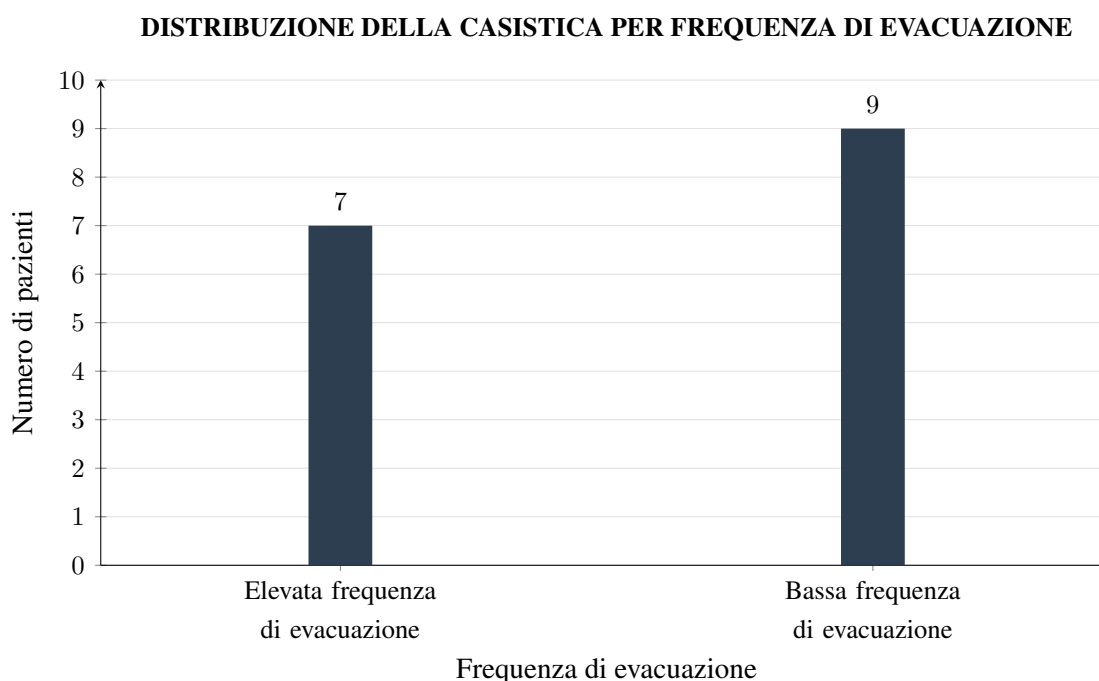


Figura 20: Distribuzione della casistica per frequenza di evacuazione del liquido pleurico.

In termini di gestione domiciliare, 7 pazienti (43,8%) sono stati gestiti con elevata frequenza di evacuazione (≥ 3 evacuazioni al giorno), mentre 9 soggetti (56,3%) sono stati gestiti con bassa frequenza (≤ 2 svuotamenti al giorno), per un totale di 16 pazienti analizzati. Si rimanda a quanto dettagliato in precedenza nella flow-chart per la specifica dei dati mancanti. In riferimento alla gestione, nel centro di riferimento si è osservata una frequenza dello 0% del protocollo IPC Plus. Alla stessa stregua, si è evidenziato in 1 solo paziente l'utilizzo del protocollo ASAP/AMPLE-2, e solo per un determinato periodo di tempo.

Tabella 4: Tabella di contingenza tra aspetto macroscopico del liquido pleurico all'esordio e regime di svuotamento dell'IPC ($n = 15$).

Aspetto macroscopico del liquido	Elevata frequenza di evacuazione (n , %)	Bassa frequenza di evacuazione (n , %)	Totale per aspetto del liquido
Ematico / siero-ematico	5 (45,5%)	6 (54,5%)	11 (100,0%)
Sieroso / giallo carico	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4 (100,0%)
Totale complessivo	7 (46,7%)	8 (53,3%)	15 (100,0%)

La Tabella 4 associa l'aspetto macroscopico del liquido pleurico e il regime di svuotamento dell'IPC. Si osserva come, tra i pazienti con liquido ematico o siero-ematico, 5 (45,5%) siano stati gestiti con un'elevata frequenza di evacuazione, mentre 6 (54,5%) con lo stesso aspetto del versamento abbiano seguito un regime a bassa intensità. Tra i pazienti con versamento sieroso o giallo carico, invece, 2 (50,0%) sono stati sottoposti a evacuazione ad alta frequenza, mentre 2 (50,0%) a bassa frequenza. Il test esatto di Fisher ha mostrato assenza di significatività statistica ($p > 0,99$), indicando come la presentazione macroscopica del liquido non rappresenti un fattore condizionante nella scelta del metodo di gestione.

Tabella 5: Tabella di contingenza tra neoplasia di origine e regime di svuotamento dell'IPC ($n = 16$).

Neoplasia	Elevata frequenza di evacuazione (n , %)	Bassa frequenza di evacuazione (n , %)	Totale per neoplasia
Mesotelioma	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (100,0%)
Carcinoma del polmone	2 (40,0%)	3 (60,0%)	5 (100,0%)
Altro	1 (20,0%)	4 (80,0%)	5 (100,0%)
Totale complessivo	7 (43,8%)	9 (56,3%)	16 (100,0%)

La Tabella 5 mostra come, nel mesotelioma, 4 pazienti (66,7%) siano stati trattati con un'elevata frequenza di evacuazione, mentre 2 con una frequenza più bassa (33,3%). Per il carcinoma del polmone, invece, in 2 pazienti (40,0%) è stata utilizzata una gestione più aggressiva, mentre in 3 (60,0%) sono stati adottati drenaggi meno aggressivi. Infine, negli altri tipi di neoplasia, gruppo in cui sono considerati tutti i secondarismi pleurici, si mantiene una frequenza elevata solo in 1 paziente (20,0%) e una ridotta frequenza in 4 (80,0%). Il test esatto di Fisher dimostra come non ci sia una correlazione significativa tra l'istologia e il management domiciliare ($p = 0,39$).

CAPITOLO 6: DISCUSSIONE, LIMITI DELLO STUDIO E CONCLUSIONI

6.1 Discussione

Per procedere a una valutazione rigorosa dei risultati, l'analisi si concentra in primo luogo sulle caratteristiche demografiche della coorte studiata. Dall'analisi dei dati del presente studio, il primo elemento di rilievo è rappresentato dalle caratteristiche della popolazione inclusa, caratterizzata da una mediana di età di 83 anni. Per quanto riguarda le singole patologie d'organo analizzate nel nostro campione, la causa principale del MPE è rappresentata dal mesotelioma nel 33,3% dei casi, seguito dal tumore del polmone con una frequenza del 27,8%. Si riscontra poi una serie di tumori raggruppati nella categoria "Altro" (38,9%), comprendente neoplasie del pancreas, della tiroide, della colecisti, della mammella e della tuba ovarica. Nella casistica analizzata prevalgono versamenti a componente ematica o siero-ematica, dato coerente con quanto riportato in altre popolazioni affette da MPE. Dal punto di vista dell'impatto clinico e della prognosi della popolazione in questa condizione, è evidente la fragilità dei soggetti, testimoniata dal fatto che la maggior parte dei pazienti sia deceduta al termine del periodo di follow-up, con soli 3 soggetti ancora in vita.

Spostando l'attenzione sull'outcome primario dello studio, ovvero l'efficacia del dispositivo in termini di successo dell'autopleurodesi, questo fenomeno emerge nell'11,1% dei pazienti, permettendo la risoluzione del quadro di versamento a lungo termine con la rimozione del presidio. L'analisi dell'efficacia a lungo termine, in coerenza con le curve di permanenza, mostra inoltre che il 66,7% dei pazienti ha mantenuto il presidio fino alla data dell'ultimo follow-up; questo dato suggerisce una buona efficacia dell'IPC come strumento palliativo nei pazienti con MPE, oltre a confermarne l'ottima tollerabilità. La curva di mantenimento dell'IPC mostra come, nell'80,95% della popolazione, il presidio sia rimasto funzionante, permettendo un buon controllo della sintomatologia e suggerendo una bassa incidenza di eventi in grado di determinarne il fallimento. Interessante è anche l'andamento della curva, che dopo il decremento iniziale correlato al mancato funzionamento del dispositivo nel giorno del posizionamento tende a mantenersi stabile nel tempo, indicando una buona affidabilità dell'IPC una volta superata la fase procedurale iniziale.

Considerando quindi sia le complicanze sia la risoluzione del quadro mediante pleurodesi spontanea, fino alla data dell'ultimo follow-up o del decesso, i pazienti hanno mantenuto il catetere per un tempo mediano di 41 giorni.

Questo quadro di prolungata permanenza del dispositivo in situ trova una spiegazione diretta nel favorevole profilo di sicurezza mostrato nella coorte, all'interno della quale gli eventi avversi sono stati analizzati distinguendo tra complicanze minori e maggiori. Si è osservato un numero modesto di complicanze nei soggetti della coorte; per la maggior parte si tratta di complicanze minori, di carattere prevalentemente episodico e facilmente gestibili senza la rimozione del dispositivo. Si è assistito alla

comparsa di rubor nella sede di uscita del catetere, in assenza di dolor e calor, oltre a perdite ematiche dal drenaggio. Ulteriori complicanze rilevate includono scarsa tolleranza all'aspirazione, che ha costretto a una riduzione della quantità di liquido evacuato per ogni singola seduta, oltre a dolore e parestesia dell'emitorece corrispondente alla sede di inserzione dell'IPC.

È interessante notare anche come la maggior parte di queste complicanze si sia sviluppata in un unico paziente, suggerendo come gli eventi non siano distribuiti in modo uniforme ma possano essere influenzati anche da caratteristiche cliniche individuali.

Più rilevante è sicuramente il tema delle complicanze maggiori, che hanno reso necessaria la rimozione del catetere. Non risultano comunque particolarmente frequenti, riguardano 2 pazienti (11,1%) e sono principalmente correlate a un mancato funzionamento meccanico del catetere.

Inquadrata la sicurezza del presidio, è essenziale contestualizzare il carico procedurale sostenuto dai pazienti prima del posizionamento del dispositivo. L'analisi condotta sul campione ($n = 14$) evidenzia un numero mediano di toracentesi pre-IPC pari a 1,5 per paziente (IQR 1–2,5; min 1, max 6), con la metà dei soggetti sottoposti a una singola procedura. Tale dato, considerando anche le possibili procedure eseguite presso altri centri, sottolinea l'elevata tendenza alle recidive del versamento e la necessità di interventi ripetuti per il controllo della sintomatologia; questo giustifica il ricorso all'IPC per offrire una gestione più stabile e meno invasiva rispetto a cicli di toracentesi seriali.

Successivamente l'attenzione viene posta sulle strategie di gestione territoriale e sui regimi di evacuazione dell'IPC adottati per ottimizzare l'efficacia del dispositivo. L'IPC a livello domiciliare è stato gestito con una frequenza di evacuazione variabile, con una lieve predominanza della bassa frequenza di drenaggio (56,2%) rispetto all'elevata frequenza evacuativa (43,8%). Si è preferito evitare un approccio di evacuazione giornaliera, utilizzato in un solo paziente per un breve periodo di tempo. Dai dati emerge inoltre che il protocollo IPC Plus non è mai stato adottato[69].

All'interno di questo modello gestionale, si è cercato di verificare tramite l'analisi inferenziale delle tabelle di contingenza se la frequenza dei drenaggi sul territorio fosse condizionata da precisi fattori biologici o macroscopici del versamento. In particolare, si è ipotizzata un'eventuale correlazione tra la frequenza del drenaggio e alcune caratteristiche del versamento, come l'aspetto macroscopico del liquido e la neoplasia d'origine del MPE. Dal punto di vista fisiopatologico, tale analisi si basa sull'ipotesi che un versamento ematico o siero-ematico possa riflettere un più esteso coinvolgimento pleurico da parte della neoplasia e una conseguente iperproduzione di fluido, con possibile peggioramento della dispnea. Analogamente, la biologia del tumore, e in particolare la crescita diffusa tipica del mesotelioma lungo la superficie pleurica[97], è stata ipotizzata come possibile determinante di un'attività secretoria aumentata. Tale ipotesi trova un razionale nel fatto che l'effusione associata al mesotelioma è correlata a un'aumentata permeabilità vascolare e a un'inadeguatezza del drenaggio linfatico pleurico[98], meccanismi che potrebbero risultare accentuati in presenza di un interessamento pleurico esteso.

Dai dati in nostro possesso, per quanto riguarda l'aspetto macroscopico del liquido, la distribuzione dei pazienti con versamento ematico o siero-ematico è bilanciata tra alta (45,5%) e bassa (54,5%) frequenza, mentre per i versamenti sierosi o giallo carico si osserva una distribuzione paritaria (50% alta vs 50% bassa frequenza), suggerendo l'assenza di un orientamento gestionale univoco legato solamente a questa caratteristica macroscopica ($p > 0,99$). Parallelamente, osservando la neoplasia di origine, si nota come nel mesotelioma il 66,7% dei pazienti abbia richiesto un'elevata frequenza di drenaggio a fronte di una frequenza ridotta del 33,3%; nel carcinoma del polmone il trend si inverte, con il 60% dei soggetti gestiti a bassa frequenza, mentre per il gruppo delle "altre neoplasie" la gestione a bassa frequenza è predominante (80%). Questi dati, pur non raggiungendo la significatività statistica ($p = 0,39$), delineano una variabilità gestionale che riflette la complessità e l'eterogeneità della coorte.

Una volta definiti i riscontri della nostra coorte, i risultati sono stati confrontati con la letteratura internazionale. Sul piano demografico, l'età osservata nella nostra casistica è nettamente superiore rispetto a quella descritta in alcuni tra i più autorevoli studi che hanno validato l'utilizzo dell'IPC. A tal proposito, il trial clinico TIME2 evidenzia un'età media di 67 anni ($SD=11$)[\[17\]](#). Questa marcata discrepanza supporta l'evidenza per cui la popolazione real-world sia caratterizzata da una maggiore fragilità e da un'età più avanzata rispetto ai pazienti selezionati nei trial clinici controllati. Anche sul piano eziologico, l'elevata incidenza di mesotelioma nella nostra casistica si pone in contrasto con lo studio TIME2, nel quale solo l'11,5% dei pazienti presentava questo istotipo, a fronte di una quota preponderante di neoplasie della mammella (30,7%) e del polmone (17,3%)[\[17\]](#). Questo aspetto può essere giustificato dalla maggiore prevalenza di mesotelioma nel territorio locale, storicamente correlata all'attività di cantieristica navale e alla conseguente esposizione all'amianto, come riportato dal Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM)[\[99\]](#). Il dato relativo ai versamenti ematici risulta invece coerente con quanto riportato in altre popolazioni affette da MPE[\[100\]](#).

Rispetto all'outcome di efficacia, il tasso di autopleurodesi dell'11,1% si attesta su un valore inferiore rispetto a quello dello studio di Frost et al., nel quale viene riportato un tasso del 44,5%; nello stesso lavoro, tuttavia, l'autopleurodesi risulta più frequente nei pazienti con età inferiore a 60 anni, suggerendo che la riduzione osservata nella nostra coorte possa essere correlata soprattutto all'età avanzata della popolazione studiata[\[101\]](#). Per quanto concerne il profilo di sicurezza, il tasso di complicanze maggiori nel nostro studio appare più elevato rispetto a quanto riportato nei trial internazionali, dove si attesta intorno al 5,4%[\[60\]](#). Oltre alle complicanze indagate in questo studio, la letteratura descrive altri eventi avversi, seppure con bassa frequenza, prevalentemente rappresentati da infezioni profonde o empiema pleurico[\[70\]](#). Questo scostamento dai dati internazionali deve essere interpretato considerando sia la ridotta numerosità campionaria sia le caratteristiche cliniche della popolazione inclusa.

Infine, anche le strategie di gestione territoriale mostrano discrepanze rispetto alla letteratura. Il nostro orientamento si discosta dagli studi ASAP e AMPLE-2, che prevedono protocolli standardizzati

di drenaggio[82, 69]; nei casi inclusi nello studio si è preferito evitare un approccio di evacuazione giornaliera e dai dati emerge inoltre che il protocollo IPC Plus non è mai stato adottato[69]. Tale divergenza rispetto a questi trial è ascrivibile all'eterogeneità della nostra coorte, rappresentativa della pratica clinica quotidiana, e alla natura stessa dell'IPC, volto a una gestione basata sui sintomi. Lo stesso vale per l'analisi inferenziale e per i trend sopracitati: sebbene in letteratura non vi siano evidenze definitive di un'associazione tra istotipo tumorale e frequenza dei drenaggi, è possibile ipotizzare che differenti caratteristiche biologiche della neoplasia influenzino la fisiopatologia del versamento pleurico, attraverso differenti modalità di coinvolgimento pleurico e alterazione dei meccanismi di drenaggio del liquido pleurico[97, 98]. I nostri test non hanno raggiunto la significatività statistica, ma suggeriscono trend clinici potenzialmente rilevanti, che in popolazioni più ampie potrebbero assumere maggiore solidità interpretativa.

6.2 Limiti dello studio

Alla conclusione dell'analisi vanno comunque chiariti i limiti dello studio, relativi soprattutto all'esiguo numero del campione e alla natura retrospettiva dei dati, fattori che limitano la potenza statistica delle osservazioni. L'interpretazione dei test di significatività statistica applicati deve essere effettuata con cautela: il valore di p ottenuto non deve essere considerato un indicatore definitivo di assenza di correlazione, quanto piuttosto un dato indicativo. Anche in presenza di $p > 0,05$, infatti, non è possibile escludere l'esistenza di trend clinicamente rilevanti, come quello tra istotipo e frequenza del drenaggio. Un altro aspetto da sottolineare riguarda la frammentarietà dei dati, particolarmente marcata per le procedure effettuate prima del posizionamento dell'IPC: tale lacuna è dovuta alla natura multicentrica dei percorsi di cura dei pazienti, che ha impedito un tracciamento degli eventi eseguiti al di fuori del centro di riferimento.

6.3 Conclusione

In conclusione, il presente studio ha evidenziato come, nel contesto di una popolazione affetta da MPE e caratterizzata da condizioni di fragilità, l'IPC rappresenti un'opzione terapeutica efficace per il controllo sintomatico e la gestione domiciliare. L'analisi ha permesso di documentare una quota di autopleurodesi e un tasso complessivamente contenuto di complicanze maggiori e minori. Pur nei limiti dello studio, i risultati confermano la validità dell'IPC come strumento di gestione palliativa che permette di ottimizzare il percorso assistenziale del paziente.

CAPITOLO 7: BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] Charalampidis C and others. “Physiology of the pleural space”. In: *J Thorac Dis* 7.Suppl 1 (2015), S33.
- [2] Anastasi, Giuseppe and others. *Anatomia Umana: Splancnologia*. Edi.Ermes, 2020.
- [3] Akulian J and Yarmus L and Feller-Kopman D. “The evaluation and clinical application of pleural physiology”. In: *Clin Chest Med* 34.1 (2013), pp. 11–19.
- [4] Feller-Kopman D, Light R. “Pleural disease”. In: *N Engl J Med* 378.8 (2018), pp. 740–751.
- [5] Ferreiro, Lucía and Toubes, María E. and Suárez-Antelo, Juan and Rodríguez-Núñez, Nuria and Valdés, Luis. “Clinical overview of the physiology and pathophysiology of pleural fluid movement: a narrative review”. In: *ERJ Open Research* 10.5 (2024), pp. 00050–2024.
- [6] Miserocchi, G. “Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover”. In: *European Respiratory Journal* 10.1 (1997), pp. 219–225.
- [7] Na, Moon Jun. “Diagnostic Tools of Pleural Effusion”. In: *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 76.5 (2014), pp. 199–210.
- [8] Light, Richard W. and Macgregor, M. Ian and Luchsinger, Peter C. and Ball, W. Carrington. “Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates”. In: *Annals of Internal Medicine* 77.4 (1972), pp. 507–513.
- [9] Light, Richard W. “Pleural effusion”. In: *N Engl J Med* 346.25 (2002), pp. 1971–1977.
- [10] Antony VB and others. “Management of malignant pleural effusions”. In: *Eur Respir J* 18.2 (2001), pp. 402–419.
- [11] Petrov D and Mihalova T and Valchev D. “Malignant pleural effusions and trapped lung”. In: *AME Med J* 5 (2020).
- [12] Khaleeq G, Musani AI. “Emerging paradigms in the management of malignant pleural effusions”. In: *Respir Med* 102.7 (2008), pp. 939–948.
- [13] Gonnelli F and others. “Malignant pleural effusion: current understanding and therapeutic approach”. In: *Respir Res* 25.1 (2024), p. 47.
- [14] S. I. Bashour, B. J. Mankidy e D. R. Lazarus. “Update on the diagnosis and management of malignant pleural effusions”. In: *Respir Med* 196 (2022), p. 106802.
- [15] Clive AO and others. “Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score”. In: *Thorax* 69.12 (2014), pp. 1098–1104.
- [16] Psallidas I and others. “Development and validation of response markers to predict survival and pleurodesis success in patients with malignant pleural effusion (PROMISE): a multicohort analysis”. In: *Lancet Oncol* 19.7 (2018), pp. 930–939.

- [17] Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A and others. "Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: The TIME2 randomized controlled trial". In: *JAMA* 307.22 (2012), pp. 2383–2389.
- [18] Heffner JE. "Diagnosis and management of malignant pleural effusions". In: *Respirology* 13.1 (2008), pp. 5–20.
- [19] Dixit, Ramakant and others. "Diagnosis and management options in malignant pleural effusions". In: *Lung India* 34.2 (2017), pp. 160–166.
- [20] Porcel, José M. and others. *Derivation and validation of a CT scan scoring system for discriminating malignant from benign pleural effusions.* *Chest*. 2015;147(2):513–519. 2015.
- [21] Hooper, Clare and Lee, YC Gary and Maskell, Nick. "Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010". In: *Thorax* 65.Suppl 2 (2010), pp. ii4–ii17.
- [22] Loddenkemper R. "Thoracoscopy–state of the art". In: *European Respiratory Journal* 11.1 (1998), pp. 213–221.
- [23] Orlandi, Riccardo and others. "Malignant pleural effusion: Diagnosis and treatment–Up-to-date perspective". In: *Current Oncology* 31.11 (2024), pp. 6867–6878.
- [24] Huggins, John T. and others. "Unexpandable lung from pleural disease". In: *Respirology* 23.2 (2018), pp. 160–167.
- [25] Huggins, John T and others. "Characteristics of trapped lung: pleural fluid analysis, manometry, and air-contrast chest CT". In: *Chest* 131.1 (2007), pp. 206–213.
- [26] Huggins, John T. and Doelken, Peter and Sahn, Steven A. "The unexpandable lung". In: *F1000 Medicine Reports* 2 (2010), p. 77.
- [27] Lan, Ray-Shee and others. "Elastance of the pleural space: a predictor for the outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion". In: *Annals of Internal Medicine* 126.10 (1997), pp. 768–774.
- [28] Roberts ME and others. "Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010". In: *Thorax* 65.Suppl 2 (2010), pp. ii32–ii40.
- [29] Yang, Liangliang and Wang, Yue. "Malignant pleural effusion diagnosis and therapy". In: *Open Life Sciences* 18.1 (2023), p. 20220575.
- [30] Nicholson, Michael J. and Manley, Christopher and Ahmad, Danish. "Thoracentesis for the Diagnosis and Management of Pleural Effusions: The Current State of a Centuries-Old Procedure". In: *Journal of Respiration* 3.4 (2023), pp. 208–222.
- [31] Feller-Kopman D. "Point: should pleural manometry be performed routinely during thoracentesis? Yes". In: *Chest* 141.4 (2012), pp. 844–845.

- [32] Feller-Kopman D and Berkowitz D and Boisselle P and Ernst A. “Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema”. In: *Ann Thorac Surg* 84.5 (2007), pp. 1656–1661.
- [33] Penz, Erika and others. “Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions”. In: *Cancer Management and Research* (2017), pp. 229–241.
- [34] Rodriguez-Panadero, Francisco and Montes-Worboys, Ana. “Mechanisms of pleurodesis”. In: *Respiration* 83.2 (2012), pp. 91–98.
- [35] Rodriguez-Panadero, Francisco and Antony, V. B. “Pleurodesis: state of the art”. In: *European Respiratory Journal* 10.7 (1997), pp. 1648–1654.
- [36] Steven A. Sahn e James T. Good Jr. “Pleural fluid pH in malignant effusions: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications”. In: *Annals of Internal Medicine* 108.3 (1988), pp. 345–349.
- [37] Roberts ME and others. “British Thoracic Society guideline for pleural disease”. In: *Thorax* 78.Suppl 3 (2023), s1–s42.
- [38] Martinez-Moragon, E. and Aparicio, J. and Sanchis, J. and Menendez, R. and Cruz Rogado, M. and Sanchis, F. “Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases”. In: *Respiration* 65 (1998), pp. 108–113.
- [39] Shaw, Paul HS and Agarwal, Roshan. “Pleurodesis for malignant pleural effusions”. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1 (2004).
- [40] Dresler, Carolyn M. and others. “Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion”. In: *Chest* 127.3 (2005), pp. 909–915.
- [41] Beltsios, Eleftherios T. and Mavrovounis, Georgios and Adamou, Antonis and Panagiotopoulos, Nikolaos. “Talc pleurodesis in malignant pleural effusion: a systematic review and meta-analysis”. In: *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* 69.5 (2021), pp. 832–842.
- [42] Banka, Radhika and Terrington, Dayle and Mishra, Eleanor K. “Management of septated malignant pleural effusions”. In: *Current Pulmonology Reports* 7.1 (2018), pp. 1–5.
- [43] Hsu, Li-Han and Soong, Thomas C. and Feng, An-Chih and Liu, Ming-Shyan. “Intrapleural urokinase for the treatment of loculated malignant pleural effusions and trapped lungs in medically inoperable cancer patients”. In: *Journal of Thoracic Oncology* 1.5 (2006), pp. 460–467.
- [44] Mishra, Eleanor K. and Clive, Amelia O. and Wills, Genevieve and Davies, Helen E. and Rehal, Sunita and Walker, Steve P. and Psallidas, Ioannis and Pepperell, Justin and Rahman, Najib M. and Maskell, Nick A. “The Third Therapeutic Intervention in Malignant Effusion Trial (TIME3): A Randomised Controlled Trial to Assess Dyspnea Relief and Pleurodesis Success Following Intrapleural Urokinase in Patients with Non-Draining Malignant Pleural Effusion”. In:

- American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 193.MeetingAbstracts (2016), A7937.
- [45] British Thoracic Society. *Online Appendix D8: BTS Guideline for Pleural Disease*. Thorax, BMJ Journals. 2023. URL: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/guidelines/pleural-disease/online-appendix-d8-bts-guideline-for-pleural-disease-malignancy-intrapleural-enzymes/> (visitato il giorno 15/05/2026).
- [46] Martin-Ucar, A. E. and Edwards, J. G. and Rengajaran, A. and Muller, S. and Waller, D. A. “Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma: Predictors of survival and symptom control”. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 20.6 (2001), pp. 1117–1121.
- [47] Nael Martini, Manjit S. Bains e Edward J. Beattie Jr. “Indications for pleurectomy in malignant effusion”. In: *Cancer* 35.3 (1975), pp. 734–738.
- [48] Soysal, Ö. and Karaoğluoğlu, N. and Demiracan, S. and Topçu, S. and Taştepe, I. and Kaya, S. and Unlü, M. and Çetin, G. “Pleurectomy/decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma: results of surgery”. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 11.2 (1997), pp. 210–213.
- [49] Waller, David A. and Morritt, Graham N. and Forty, Jonathan. “Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion”. In: *Chest* 107.5 (1995), pp. 1454–1456.
- [50] Rathinam, Sridhar and Waller, David A. “Pleurectomy decortication in the treatment of the “trapped lung” in benign and malignant pleural effusions”. In: *Thoracic Surgery Clinics* 23.1 (2013), pp. 51–61.
- [51] Rintoul, Robert C. and Ritchie, Andrew J. and Edwards, John G. and Waller, David A. and Coonar, Aman S. and Bennett, Maxine and Lovato, Eleonora and Hughes, Victoria and Fox-Rushby, Julia A. and Sharples, Linda D. and MesoVATS Collaborators. “Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial”. In: *The Lancet* 384.9948 (2014), pp. 1118–1127.
- [52] Porcel JM. “Chest Tube Drainage of the Pleural Space: A Concise Review for Pulmonologists”. In: *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 81.2 (2018), pp. 106–115.
- [53] Zisis C and Tsirgogianni K and Lazaridis G and Lampaki S and Baka S and Mpoukovinas I and Karavasilis V and Kioumis I and Pitsiou G and Katsikogiannis N and Tsakiridis K and Rapti A and Trakada G and Karapantzos I and Karapantzou C and Zissimopoulos A and Zarogoulidis K and Zarogoulidis P. “Chest drainage systems in use”. In: *Ann Transl Med* 3.3 (2015), p. 43.

- [54] Sorino C and Feller-Kopman D and Mei F and Mondoni M and Agati S and Marchetti G and Rahman NM. “Chest Tubes and Pleural Drainage: History and Current Status in Pleural Disease Management”. In: *J Clin Med* 13.21 (2024), p. 6331.
- [55] Sivagnaname Y and Krishnamurthy D and Radhakrishnan P and Maria Selvam A. Indwelling Pleural Catheters. “Pleura - A Surgical Perspective”. In: London: IntechOpen; 2021. doi: 10.5772/intechopen.100645. 2021.
- [56] Mei F. “Drenaggio toracico in pneumologia: aspetti tecnici e applicazioni cliniche”. In: *Pneumorama* (1) (2019).
- [57] Rajendran SS and Ashokan V and Narasimhan RA. “Review Article on Indwelling Pleural Catheter”. In: *J Assoc Pulmonol Tamil Nadu* (2022). 2022 May–Aug;5(2):71–76. doi: 10.4103/japt.japt-22-22.
- [58] Baguneid A and Wijayaratne T and Aujayeb A and Panchal R. “The Evolution of the Indwelling Pleural Catheter”. In: *Pulm Ther* 11.3 (2025), pp. 519–533.
- [59] Bertolaccini L and Viti A and Terzi A. “Management of malignant pleural effusions in patients with trapped lung with indwelling pleural catheter: how to do it”. In: *J Vis Surg* 2 (2016), p. 44.
- [60] Delaca GB and Titu IM and Teterea F and Ciulic SA and Palade E. “Indwelling pleural catheter insertion technique”. In: *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2023. doi (2023), 10.1510/mmcts.2023.045.
- [61] Asciak R and others. “British thoracic society clinical statement on pleural procedures”. In: *Thorax* 78.Suppl 3 (2023), s43–s68.
- [62] British Thoracic Society. *Online Appendix 5 (Pleural Procedures): IPC Insertion Technique*. July 2023. 2023.
- [63] Bibby, Anna C. and Maskell, Nick A. “Pleural procedures: intercostal chest drains and indwelling pleural catheters”. In: *British Journal of Hospital Medicine* 72.6 (2011), pp. 331–335.
- [64] British Thoracic Society. *Online Appendix 9 (Pleural Procedures): Drain IPC with Vacuum Bottle*. July 2023. 2023.
- [65] Mei F and others. “Management of malignant pleural effusion in Italian clinical practice: a nationwide survey”. In: *BMC Pulm Med* 23.1 (2023), p. 252.
- [66] British Thoracic Society. *Online Appendix 13 (Pleural Procedures): IPC Patient Information Leaflet*. July 2023. 2023.
- [67] Young SL, Chua BLW, Tan QL, Leong CK, Phua IGCS, Wong JJY and others. “Impact of educational videos and user guide on indwelling pleural catheter caregiver training and unplanned healthcare encounters”. In: *BMJ Open Qual* 14 (2025), e003108.

- [68] Muruganandan, Sanjeevan and others. *Aggressive versus symptom-guided drainage of malignant pleural effusion via indwelling pleural catheters (AMPLE-2): an open-label randomised trial.* *The Lancet Respiratory Medicine* 6.9 (2018): 671–680. 2018.
- [69] Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, Kahan BC, Stanton AE, Haris M and others. “Outpatient Talc Administration by Indwelling Pleural Catheter for Malignant Effusion”. In: *N Engl J Med* 378.14 (2018), pp. 1313–1322.
- [70] Lui MM and Thomas R and Lee YCG. “Complications of indwelling pleural catheter use and their management”. In: *BMJ Open Respir Res* 3.1 (2016), e000123.
- [71] John P. Corcoran et al. “Pleural procedural complications: prevention and management”. In: *Journal of Thoracic Disease* 7.6 (2015), pp. 1058–1067.
- [72] Williams JG, Lerner AD. “Managing complications of pleural procedures”. In: *J Thorac Dis* 13.8 (2021), p. 5242.
- [73] Salamonsen MR and Lo AKC and Ng ACT and Bashirzadeh F and Wang WYS and Fielding DIK. “Novel use of pleural ultrasound can identify malignant entrapped lung prior to effusion drainage”. In: *Chest* 146.5 (2014), pp. 1286–1293.
- [74] Sundaralingam A and others. “The frequency, risk factors, and management of complications from pleural procedures”. In: *Chest* 161.5 (2022), pp. 1407–1425.
- [75] Fysh ETH, Tremblay A, Feller-Kopman D, Mishra EK, Slade M, Garske L and others. “Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: an international multicenter study”. In: *Chest* 144.5 (2013), pp. 1597–1602.
- [76] Rahman NM, Pepperell J, Rehal S, Roberts ME, Harvey JE, Bintcliffe O and others. “Use of lipoteichoic acid-T for pleurodesis in malignant pleural effusion: a phase I toxicity and dose-escalation study”. In: *Lancet Oncol* 9.10 (2008), pp. 946–952.
- [77] Chalhoub M and Saqib A and Castellano M. “Indwelling pleural catheters: complications and management strategies”. In: *J Thorac Dis* 10.7 (2018), p. 4659.
- [78] Wrightson JM and others. “Risk reduction in pleural procedures: sonography, simulation and supervision”. In: *Curr Opin Pulm Med* 16.4 (2010), pp. 340–350.
- [79] Castaldo N and others. “Exploring the efficacy and advancements of medical pleurodesis: a comprehensive review of current research”. In: *Breathe* 20(2) (2024).
- [80] Grosu HB and Lu W and Ost DE and Vial MR and Hernandez M and Ghosh N and Noor L and Hasan AM and Bashoura L and Faiz S and Balachandran D and Casal R and Eapen G and Shannon V and Sheshadri A and Tang X and Rahman N and Wistuba II. “Pleural Fluid Cytokine Levels at Baseline and over Time are Associated with Time to IPC Removal: An Exploratory Study”. In: *J Bronchology Interv Pulmonol* 27.1 (2020), pp. 4–13.

- [81] Tan S and others. “Development a predictive nomogram for spontaneous pleurodesis in patients with non-small cell lung cancer and malignant pleural effusion”. In: *J Thorac Dis* 17.2 (2025), pp. 1013–1027.
- [82] Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L, Feller-Kopman D, Musani A, Shepherd RW and others. “Randomized trial of pleural fluid drainage frequency in patients with malignant pleural effusions: The ASAP trial”. In: *Am J Respir Crit Care Med* 195.8 (2017), pp. 1050–1057.
- [83] Thomas R and others. “Effect of an indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis on hospitalization days in patients with malignant pleural effusion: The AMPLE randomized clinical trial”. In: *JAMA* 318.19 (2017), pp. 1903–1912.
- [84] Penz, Erika D. and others. *Comparing cost of indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis for malignant pleural effusion.* *Chest* 146.4 (2014): 991-1000. 2014.
- [85] Asciak, Rachelle and others. “The Hospital and Patient Burden of Indwelling Pleural Catheters: A Retrospective Case Series of 210 Indwelling Pleural Catheter Insertions.” *Respiration; international review of thoracic diseases vol*. In: 97,1 (2019): 70–77 (2019). doi:10.1159/000491934.
- [86] Walker SP and others. “Randomised trial of indwelling pleural catheters for refractory transudative pleural effusions”. In: *Eur Respir J* 59(2) (2022).
- [87] Matthews, Claire and Freeman, Carol and Sharples, Linda D. and Fox-Rushby, Julia and Tod, Angela and Maskell, Nicholas A. and Edwards, John G. and Coonar, Aman S. and Sivasothy, Pasupathy and Hughes, Victoria and Rahman, Najib M. and Waller, David A. and Rintoul, Robert C. “MesoTRAP: a feasibility study that includes a pilot clinical trial comparing video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy decortication with indwelling pleural catheter in patients with trapped lung due to malignant pleural mesothelioma designed to address recruitment and randomisation uncertainties and sample size requirements for a phase III trial”. In: *BMJ Open Respiratory Research* 6.1 (2019), e000368.
- [88] Bibby AC and Dorn P and Psallidas I and Porcel JM and Janssen J and Froudarakis M and Subotic D and Astoul P and Licht P and Schmid R and Scherpereel A and Rahman NM and Maskell NA and Cardillo G. “ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions”. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 55.1 (2019), pp. 116–132.
- [89] Pien GW and Gant MJ and Washam CL and Sterman DH. “Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion”. In: *Chest* 119.6 (2001), pp. 1641–1646.
- [90] Efthymiou CA and Masudi T and Thorpe JAC and Papagiannopoulos K. “Malignant pleural effusion in the presence of trapped lung”. In: *Five-year experience of PleurX tunnelled catheters* (2009). Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009;9(6):961–964.

- [91] Qureshi, Rizwan A. and Collinson, Stuart L. and Powell, Richard J. and Froeschle, Peter O. and Berrisford, Richard G. "Management of malignant pleural effusion associated with trapped lung syndrome". In: *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 16.2 (2008), pp. 120–123.
- [92] Cardillo, Giuseppe and Facciolo, Francesco and Carbone, Luca and Regal, Mario and Corzani, Federico and Ricci, Alessandro and Di Martino, Marco and Martelli, Maurizio. "Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions". In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 21.2 (2002), pp. 302–306.
- [93] Sivabalah, Kavita and others. "The 2023 British Thoracic Society guideline for pleural disease Update on malignant pleural effusion". In: *Journal of Respiration* 4.4 (2024), pp. 210–222.
- [94] British Thoracic Society. *Online Appendix D7 (Pleural Disease): Pleural malignancy non-expandable lung*. July 2023. 2023.
- [95] Bhatnagar R, Maskell N. "Developing a 'pleural team' to run a reactive pleural service". In: *Clin Med (Lond)* 13.5 (2013), pp. 452–456.
- [96] Hooper, Clare E. and Lee, YC Gary and Maskell, Nick A. "Setting up a specialist pleural disease service". In: *Respirology* 15.7 (2010), pp. 1028–1036.
- [97] Pisani, Richard J. and Colby, Thomas V. and Williams, David E. "Malignant mesothelioma of the pleura". In: *Mayo Clinic Proceedings* 63.12 (1988).
- [98] Musso, Valeria and others. "Management of Pleural Effusion Secondary to Malignant Mesothelioma". In: *Journal of Clinical Medicine* 10.18 (19 set. 2021), p. 4247.
- [99] INAIL. *Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM)*. INAIL. 2026. URL: <https://www.inail.it/portale/ricerca-e-tecnologia/it/ambiti-di-ricerca/area-salute-sul-lavoro/epidemiologia-occupazionale-e-ambientale/registro-nazionale-dei-mesoteliomi-Renam-.html> (visitato il giorno 24/05/2026).
- [100] Lending, Gadi and others. "Hemorrhagic Malignant Pleural Effusion: Diagnosis, Survival Rate, and Response to Talc Pleurodesis". In: *Indian Journal of Surgical Oncology* 12.1 (2021), pp. 54–60.
- [101] Frost, Nikolaj and Br"unger, Martin and Ruwwe-Gl"osenkamp, Christoph and Raspe, Matthias and Tessmer, Antje and Temmesfeld-Wollbr"uck, Bettina and Sch"urmann, Dirk and Sutorp, Norbert and Witzenrath, Martin. "Indwelling pleural catheters for malignancy-associated pleural effusion: report on a single centre's ten years of experience". In: *BMC Pulmonary Medicine* 19.1 (2019), p. 232.

