

In collaborazione con:

 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia

 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Arcispedale S. Maria Nuova



IL MESOTELIOMA MALIGNO NELLA PROVINCIA DI REGGIO EMILIA: INCONTRO TRA PROFESSIONISTI, PAZIENTI E CITTADINI


CIRCOLO PIGAL
Via Enrico Petrella, 2
Reggio Emilia

Sabato, 25 Ottobre 2014
ore 8.30 – 13.30

La terapia nel mesotelioma:

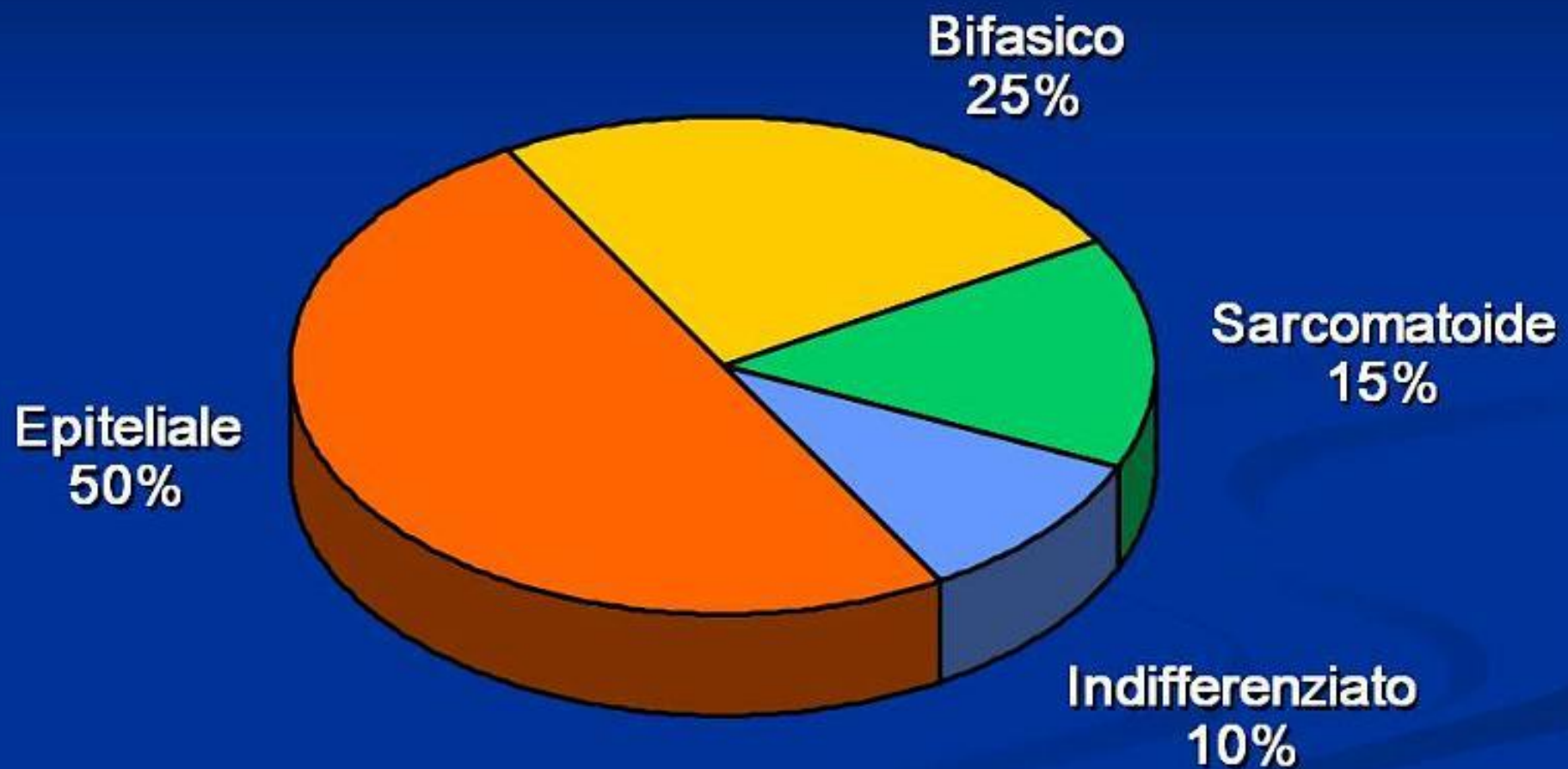
novità e prospettive future

Francesca Zanelli

Oncologia Medica
IRCCS Santa Maria Nuova
Reggio Emilia

MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO

TIPI ISTOLOGICI E FREQUENZA



Storia naturale e fattori prognostici

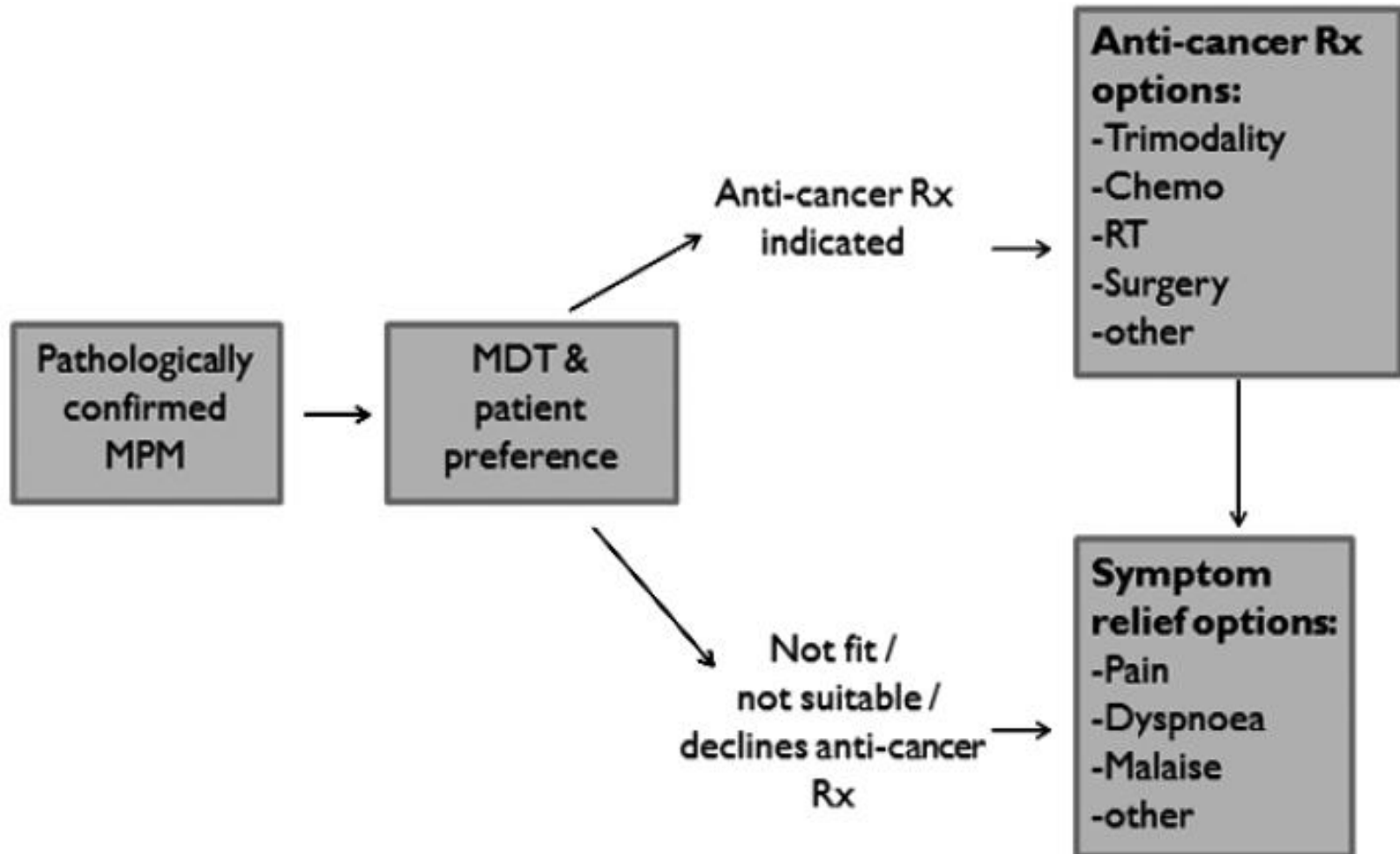
- Neoplasia a prognosi infausta
- Sopravvivenza mediana (BSC) circa 7-8 mesi (?)
- Tendenza a propagarsi lungo i mesoteli
- Fattori prognostici negativi:
 - istotipo non epitelioide
 - stadio avanzato
 - sesso maschile
 - trombocitosi
- Metastasi ematogene solo in fase terminale

MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO

- NON MODALITA' DI SCREENING VALIDATE
- NUOVI MARKERS SIERICI (sperimentali):
 - **MESOTHELIN RELATED PEPTIDE** (elevata nel MPM epitelioido o bifasico. Potrebbe essere predittivo di recidiva dopo exeresi chirurgica)
 - **OSTEOPONTINA** (potrebbe differenziare il MPM da placche pleuriche benigne secondarie a esposizione all'asbesto)
 - **FATTORE POTENZIANTE I MEGACARIOCITI**

QUALE SCELTA TERAPEUTICA?

Scenario D: Treatment choices



MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO

TERAPIA

- MALATTIA NON RESECABILE

- CHEMIOTERAPIA
- TERAPIE BIOLOGICHE

- MALATTIA RESECABILE

- CHIRURGIA
- RADIOTERAPIA ADIUVANTE
- CHEMIOTERAPIA (neoadiuvante e/o adiuvante)
- TERAPIA "TRIMODALE"

RUOLO DELLA CHIRURGIA

- Diagnostica (toracoscopica)
- Palliativa (pleurectomia/decorticazione)
- Radicale (pleuropneumonectomia extrapleurica)

DIAGNOSI

- Biopsia percutanea con ago (40 – 69 %)
- Biopsia combinata con citologia (80 – 90 %)
- Biopsia pleurica toracoscopica (80 – 100% +/- talcaggio)

PLEURECTOMIA-DECORTICAZIONE (P/D): indicazioni cliniche

- Pazienti con comorbidità o condizioni cliniche compromesse (basso PS) che non consentono una chirurgia aggressiva
- Malattia avanzata o clinicamente non resecabile
- Drenare e/o prevenire le recidive di versamento pleurico
- Ruolo citoriduttivo

PLEURECTOMIA-DECORTICAZIONE (P/D): finalità

- Risparmiare parenchima polmonare
- Rimuovere la massa neoplastica clinicamente evidente
- Risparmiare il pericardio e il diaframma se possono essere separati dalla pleura
- Consentire al parenchima polmonare la massima riespansione
- Ruolo nella palliazione e nella cura

PLEURECTOMIA-DECORTICAZIONE (P/D): efficacia

- Non disponiamo di studi clinici randomizzati
- 8 serie di casi selezionati pubblicate
- Sopravvivenza mediana 5-17 mesi
- Mortalità 0 - 7.8 % e morbidità 16-22%

PLEUROPNEUMONECTOMIA EXTRAPLEURICA

- Resezione “en bloc” di pleura ipsilaterale, polmone, emidiaframma, pericardio
- Mortalità e morbidità elevate
- Riservata a pazienti in buone condizioni generali o malattia in stadio precoce

PLEUROPNEUMONECTOMIA EXTRAPLEURICA: selezione dei pazienti

- Istotipo epitelioide e assenza noduli extrapleurici: INDICAZIONE POSITIVA
- Istotipo sarcomatoide e presenza di noduli extrapleurici: INDICAZIONE NEGATIVA

PLEUROPNEUMONECTOMIA EXTRAPLEURICA (EPP) efficacia

- Assenza di ampi studi clinici randomizzati
- Solo serie cliniche che mostrano un possibile beneficio in sopravvivenza in sottogruppi selezionati di pazienti
- Mortalità 3.8 - 30% e morbidità 20 - 60%
- Sopravvivenza a 2 anni superiore al 48% (Sugarbaker)

CONCLUSIONI

- Sono necessarie ulteriori evidenze per confermare approcci chirurgici aggressivi
- Necessario un cambiamento culturale per cui trattamenti chirurgici palliativi possono essere considerati curativi
- Chirurgia come parte di un trattamento multimodale

RADIOTERAPIA

Razionale

- Elevata frequenza di recidive locali, anche dopo chirurgia aggressiva (30% - 60 %)
- Difficoltà ad ottenere una radicalità sui margini chirurgici anche per ragioni anatomiche
- La cavità toracica ipsilaterale è la prima sede di recidiva dopo EPP in 1/3 dei pazienti e in 2/3 dei pazienti dopo P/D

RADIOTERAPIA

Indicazioni cliniche

- Ridurre le recidive sulle sedi dei drenaggi pleurici
- Ridurre le recidive nel trattamento trimodale (malattia in fase iniziale)
- Palliazione dei sintomi (malattia in fase avanzata)

TRATTAMENTO TRIMODALE

Razionale (I)

- Prevede la combinazione di chemioterapia, chirurgia e radioterapia nel tentativo di migliorare il controllo locale e sistemico di malattia
- Generalmente prevede: Chemioterapia preoperatoria con 2-3 cicli di Cisplatino/Pemetrexed seguita da chirurgia (EPP) poi RT adiuvante (3D 54 Gy)

TRATTAMENTO TRIMODALE

Razionale (II)

E' considerato ancora un trattamento sperimentale che dovrebbe essere eseguito nell'ambito di studi clinici perchè:

- Non esistono dati da ampi studi randomizzati
- Quando viene completato dai pazienti ha un impatto positivo sulla sopravvivenza ma la compliance è ridotta ed è elevato il rischio di complicanze

MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

- Concomitante a RT adjuvante
- Elevata tossicità – Pochi studi disponibili
- Sugarbaker* (1999):
 - 183 → EPP (176) → CHT → RT/CHT → CHT
 - Sopravvivenza a 2 anni 38%
 - Sopravvivenza a 5 anni 15%
 - Sopravvivenza Media: 19 mesi
 - SM se R0, Epitelioide e N0-N1 51 mesi

*Sugarbaker DJ. J Thorac Cardiovasc Surg 117:54-63, 1999

MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

- Pazienti selezionati con MPM resecabile
- In associazione a RT (“Trimodale”)
- Polichemioterapia a base Cisplatino e Pemetrexed
- Sopravvivenza mediana: 19 – 25 mesi

CHEMIOTERAPIA NEOADUVANTE: Rationale

- Buona efficacia della chemioterapia pre-operatoria con Cisplatino/Pemetrexed e Cisplatino/Gemcitabina
- Aumentata compliance, con ridotta morbidità chirurgica, rispetto ai trattamenti adiuvanti (post-operatori)
- Migliori risposte obiettive e radicalità chirurgica
- Miglioramento della sopravvivenza mediana

CHEMIOTERAPIA NEOADUVANTE

Selezione dei pazienti e terapia

- Pazienti con malattia potenzialmente operabile, giovani, senza comorbidità, buone condizioni generali
- **Trattamento standard:** 3-4 cicli di chemioterapia con Cisplatino/Pemetrexed seguiti da chirurgia con intento radicale e radioterapia post-operatoria
- Assenza di chiara utilità del trattamento medico adiuvante (se non in casi selezionati)
- Necessità di nuovi studi clinici

MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO

MONO CHEMIOTERAPIA

- Doxorubicina
- Epirubicina
- Mitomicina
- Ciclofosfamide
- Ifosfamide
- Cisplatino
- Carboplatino



RISPOSTA

10 – 20%

CHEMIOTERAPIA di prima linea (I)

- Alla diagnosi oltre l'80% dei pazienti si presenta con malattia non resecabile quindi candidabile a trattamento palliativo
- Efficacia della chemioterapia in passato era basata solo sull'utilizzo di singoli farmaci o combinazioni di vecchi farmaci (ridotte risposte cliniche)
- Chemioterapici di nuova generazione: Taxani, Gemcitabina, Vinorelbina, Pemetrexed e Raltitrexed con miglior profilo di attività e di efficacia con minore tossicità
- **Standard di cura:** polichemioterapia con Sali di Platino e chemioterapici di nuova generazione (Pemetrexed)

CHEMIOTERAPIA di prima linea (II): Pemetrexed

- Pemetrexed è un inibitore multitarget del metabolismo dei folati, viene somministrato per via endovenosa e richiede un adeguato supporto vitaminico (Ac. Folico e Vit. B 12) per controllarne la potenziale tossicità
- In associazione con Sali di Platino ha dimostrato di ridurre i sintomi legati alla malattia, aumentare le risposte cliniche e la sopravvivenza globale dei pazienti rispetto ai trattamenti con solo Platino (OS: 12 mesi)
- Trattamento chemioterapico alternativo: Sali di Platino e Raltitrexed o Gemcitabina

CHEMIOTERAPIA di prima linea (III)

- Nel paziente anziano in buone condizioni generali e senza copatologie significative il trattamento chemioterapico resta basato sulla chemioterapia di combinazione con Carboplatino e Pemetrexed
- Il paziente in condizioni generali buone e stazionarie dovrebbe iniziare il trattamento nel minor tempo possibile
- Il numero medio di cicli è di 4-6 totali ogni 21 giorni
- Valutare in casi selezionati i trattamenti di mantenimento

CHEMIOTERAPIA di seconda linea (I)

- Il ruolo del trattamento chemioterapico di seconda linea resta controverso
- Piccoli studi retrospettivi hanno dimostrato che il trattamento di seconda linea può aumentare la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale
- I farmaci più comunemente utilizzati sono: Gemcitabina, Vinorelbina, Raltitrexed e rechallenge con Carboplatino/Pemetrexed (solo in casi selezionati)

NUOVI FARMACI E TARGET THERAPY

- **ANTIANGIOGENETICI:** farmaci che agiscono attraverso il blocco della via del VEGF, del VEGFR e del PDGFR. Sono anticorpi monoclonali o inibitori della Tirosina Kinasi (TKIs) I più noti sono: **Bevacizumab**, **Cediranib**. Risultati DELUDENTI
- **IMMUNOTERAPIA:** farmaci che agiscono attraverso la via dell'apoptosi delle cellule endoteliali come il **h-TNFalfa coniugato** con un peptide ciclico **NGR** (risultati PROMETTENTI).
SSP1: immunotossina che agisce come un anticorpo antimesotelina (risultati PROMETTENTI).
Amatuximab (MORAb 009): anticorpo monoclonale ad alta affinità contro la mesotelina (risultati PROMETTENTI).

CONCLUSIONI (I)

- Il mesotelioma pleurico resta una malattia a prognosi severa ma, correttamente gestito dai professionisti in campo, è possibile migliorarne la prognosi
- Elemento fondamentale nella programmazione della cura è la collegialità con l'integrazione di tutti i professionisti coinvolti nel percorso diagnostico e terapeutico (pneumologo, chirurgo, radioterapista, oncologo e palliativista) fin dalle fasi precoci di malattia
- L'insieme delle cure impiegate ha il ruolo di controllare la malattia per il maggior tempo possibile e di migliorare la qualità di vita dei pazienti

CONCLUSIONI (II)

- Da un lato è necessario evitare trattamenti troppo aggressivi, dall'altro va evitato un atteggiamento a priori rinunciatario
- Ruolo fondamentale del trattamento trimodale che deve prevedere sempre una attenta selezione dei pazienti (età, condizioni generali, copatologie, etc...)
- Pochi nuovi farmaci a bersaglio molecolare efficaci, per questo i pazienti andrebbero inseriti all'interno di studi clinici e gestiti in pochi centri selezionati

**Un ringraziamento a tutti i colleghi che partecipano al percorso
diagnostico e terapeutico
per la cura del Mesotelioma Pleurico
e in particolar modo il Dr. Piro, il Dr. Lococo e il Dr. De Liguoro**

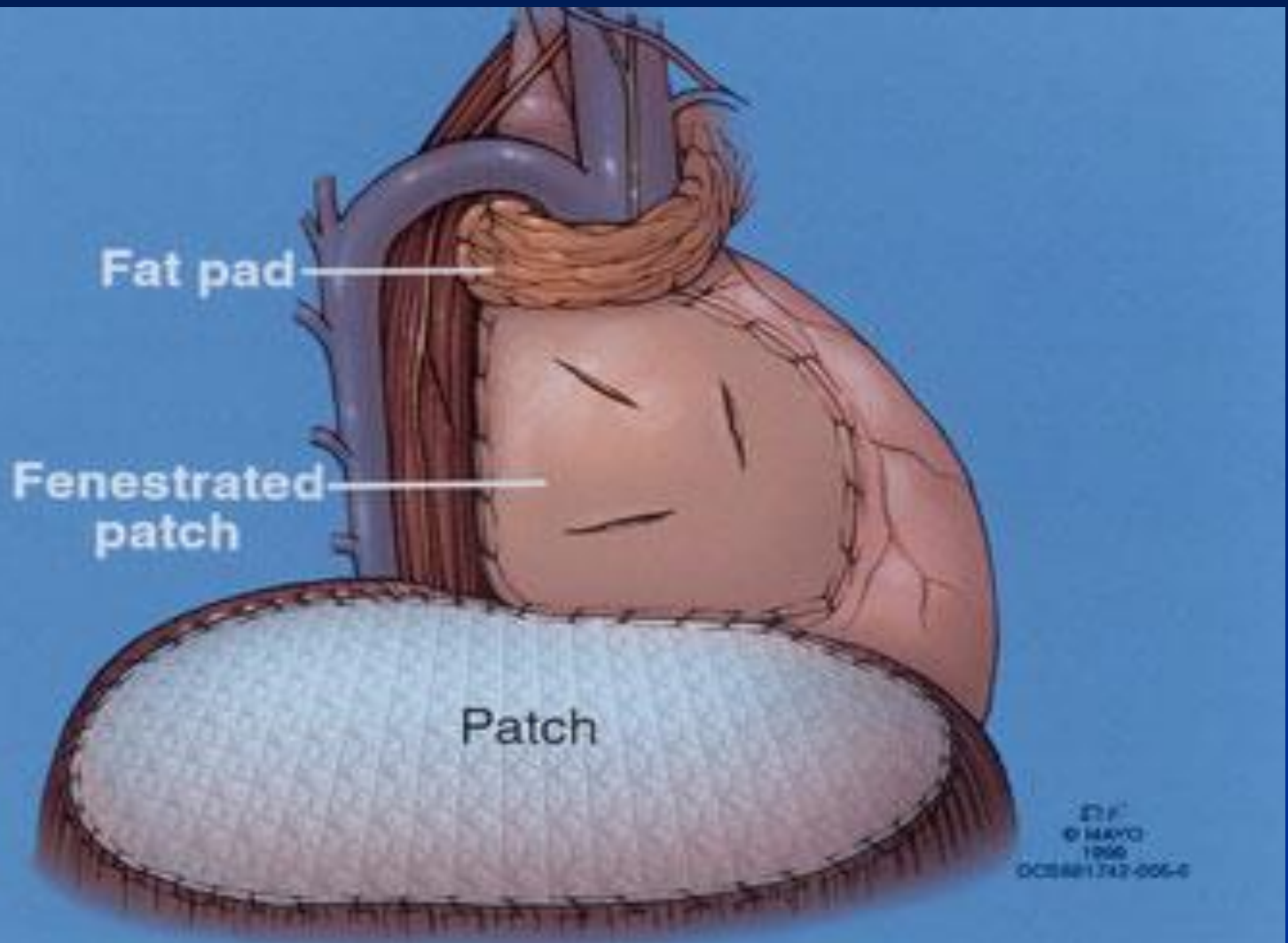
**Un ringraziamento alle associazioni di volontariato e in particolar
modo alla Melagrana e alla Dr.ssa Tromellini**

**Un ringraziamento al Registro Tumori della Provincia di Reggio
Emilia e al Registro Mesoteliomi in particolar modo al Dr.
Romanelli e alla Dr.ssa Mangone**

**Un ringraziamento
a tutti Voi
per l'attenzione**

zanelli.francesca@asmn.re.it

PLEUROPNEUMONECTOMIA EXTRAPLEURICA



PLEUROPNEUMONECTOMIA EXTRAPLEURICA

