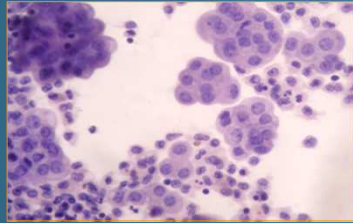


Il Mesotelioma Pleurico



Prof. Fabrizio Zanconati
Con la collaborazione di Maurizio Pinamonti



Prof. Fabrizio Zanconati – 2016 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



PUNTI SALIENTI

1. Terminologia
2. Epidemiologia
3. L'Asbesto
4. Latenza
5. Varianti morfologiche
6. Diagnosi
7. Immunoistochimica
8. Stadiazione e prognosi
9. Implicazioni medico-legali



Prof. Fabrizio Zanconati – 2016 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

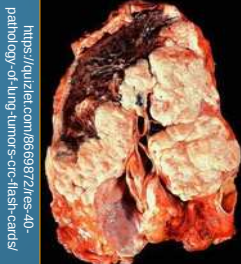


Terminologia

Mesotelioma “Maligno” ...

➤ Non esistono mesoteliomi *benigni*!!

- Comunemente, quando si parla di mesotelioma, si intende un **tumore maligno primitivo della pleura**, che nella stragrande maggioranza dei casi è legato a una **esposizione ambientale o lavorativa nota all'asbesto**.



<https://quizlet.com/86698721/res-40-pathology-of-lung-tumors-circ-flash-cards/>



Prof. Fabrizio Zanconati – 2016 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Epidemiologia

- Negli USA, sono diagnosticati 2000 nuovi casi di mesotelioma maligno all'anno.
- Negli USA, in Gran Bretagna e in Sud Africa, l'80% dei pazienti ha una storia di **esposizione all'asbesto**.
- Si stima che **senza esposizione all'asbesto**, l'incidenza del mesotelioma si aggiri intorno a 1-2 casi per milione di abitanti per anno.

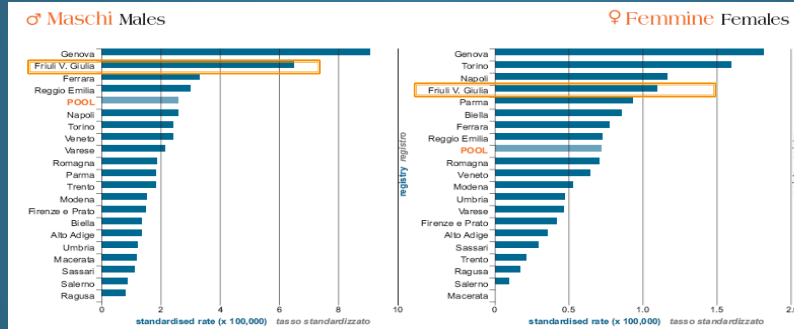
McDonald JC, McDonald AD (1996) The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Resp J* 9: 1932–1942



Prof. Fabrizio Zanconati – 2016 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Incidenza in Italia



- Nell'area dell'AIRTUM sono stati diagnosticati in media 3,4 casi ogni 100.000 uomini e 1,1 ogni 100.000 donne.
- Notevole variabilità geografica (varia di 10-20 volte)

www.registri-tumori.it



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Esposizione e Latenza

- Non esiste una soglia di esposizione riconosciuta come «sicura», anche se sembra che una esposizione prolungata aumenti il rischio di sviluppare il mesotelioma.
- Il periodo di latenza medio per lo sviluppo del mesotelioma è di circa 40 anni.

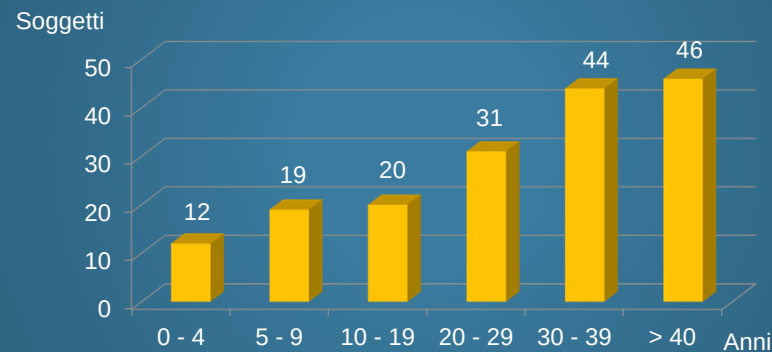
McDonald JC (1985) Health implications of environmental exposure to asbestos.
Environ Health Perspect 62: 319-328.



Prof. Fabrizio Zancanati – 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



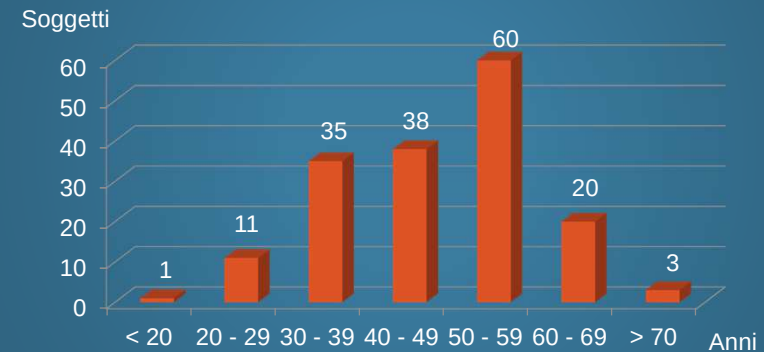
Durata dell'esposizione



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Tempo di latenza



Prof. Fabrizio Zancanati – 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Anatomia Patologica

Classificazione istologica W.H.O. dei tumori della pleura e del peritoneo

- Mesotelioma maligno diffuso
 - Epiteloide
 - Sarcomatoide
 - Bifasico
 - Desmoplastico
- Mesotelioma papillare ben differenziato
- Mesotelioma cistico (o multicistico)
- Tumore adenomatoide (ex «mesotelioma benigno»)
- Tumore mesenchimale sub-mesoteliale (tumore fibroso solitario)
- Tumori epiteliali primitivi del peritoneo

Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HW, et al. *Pathology and genetics of tumors of the lungs, pleura, mediastinum and hearth*. Lyon, France: WHO IARC; 2004



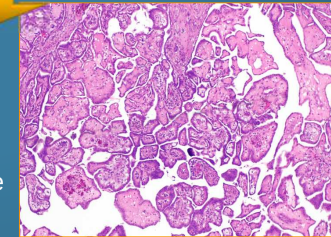
Prof. Fabrizio Zancanati – 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Tumori mesoteliali meno frequenti

- Mesotelioma papillare ben differenziato
- Mesotelioma cistico
- Tumore adenomatoide

- Neoplasie rare
- Prevalente localizzazione peritoneale
- Nessuna correlazione con l'esposizione all'asbesto
- Importanti per la diagnosi differenziale con il mesotelioma diffuso maligno



Mesotelioma papillare ben differenziato

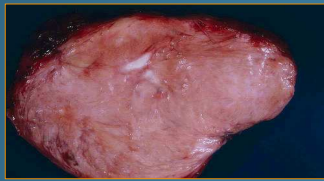
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Well-differentiated_papillary_mesothelioma_-_low_mag.jpg



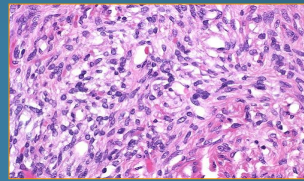
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Tumore fibroso solitario della pleura

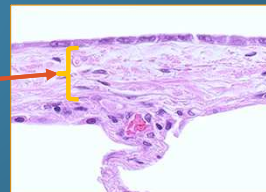


<https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Pleura>



<http://www.webpathology.com/image.asp?case=72&n=57>

- Rara neoplasia pleurica, prevalentemente localizzata alla pleura *viscerale* (80%)
- Origina dal **tessuto connettivo sub-mesoteliale**
- Nella maggior parte dei casi benigno e non correlato all'esposizione all'asbesto



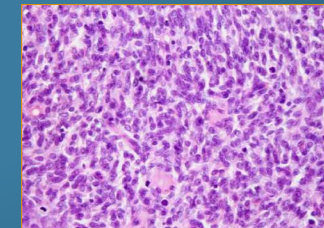
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



- Aspetto macroscopico: massa pedunculata spesso di grosse dimensioni (fino a 40 cm)
- Pattern istologico caotico («senza pattern»): aree sclerotiche coesistono con aspetti leiomiomatosi, neurofibromatosi, storiformi, etc.

- Alta cellularità
- Polimorfismo citologico
- Necrosi
- Mitosi

Queste caratteristiche possono deporre per una eventuale **malignità** della lesione



Prof. Fabrizio Zancanati – 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Mesotelioma maligno diffuso

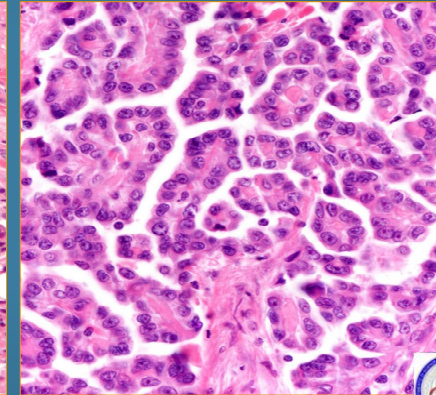
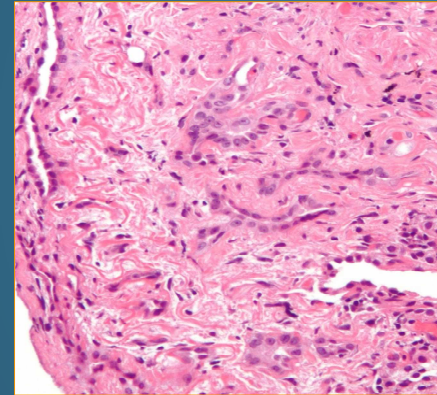
- La maggior parte dei casi insorge nella pleura
- 10-20% primitivo peritoneale
- 1% tonaca vaginale del testicolo, ovaio o pericardio
- Varianti morfologiche riconosciute (WHO 2004):
 - Epiteloide
 - Sarcomatoide
 - Bifasico
 - Desmoplastico



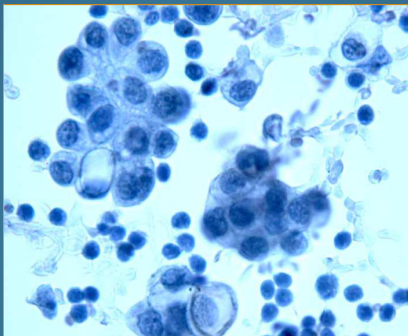
Prof. Fabrizio Zancanati - 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



La variante epiteloide del mesotelioma è la più frequente e mostra di solito un'architettura ghiandolare o papillare.



Prof. Fabrizio Zancanati - 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



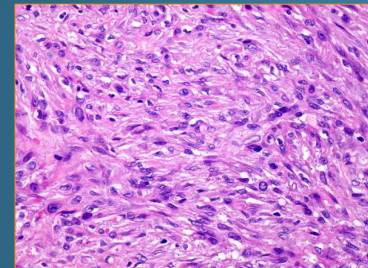
Le cellule di un mesotelioma epiteloide tendono facilmente ad esfoliare e sono spesso riscontrabili nel versamento pleurico (DD con adenocarcinoma)



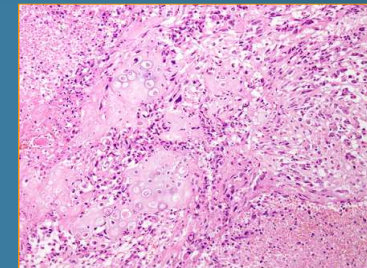
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



- Il mesotelioma sarcomatoide è composto da cellule simil-fibroblastiche, allungate e disperse in un connettivo compatto o formanti masse solide.



<http://www.webpathology.com/image.asp?n=16&Case=606>



<http://www.webpathology.com/image.asp?n=20&Case=606>

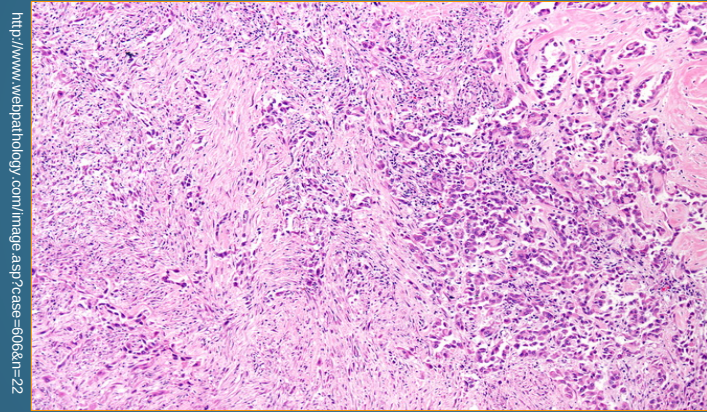
- Difficilmente tali cellule esfoliano nel liquido pleurico e la diagnosi citologica della forma sarcomatoide pura è molto rara.



Prof. Fabrizio Zancanati - 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



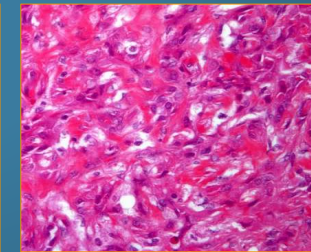
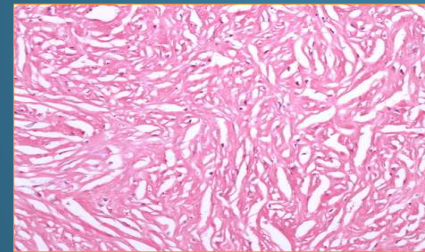
- I sottotipi epitelioide e sarcomatoide possono coesistere nella forma bifasica (mista)



Prof. Fabrizio Zanonati -2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



- Il riconoscimento del mesotelioma diffuso **desmoplastico** come un sottotipo distinto è controverso.
- Si tratta probabilmente di una variante del mesotelioma sarcomatoide con una predominante (>50%) componente di denso stroma collageno con rare cellule atipiche.

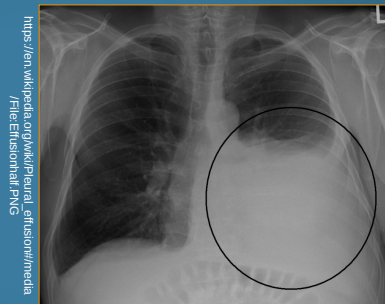


Prof. Fabrizio Zanonati -2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Diagnosi di mesotelioma

- I pazienti con sospetto mesotelioma giungono all'attenzione del medico solitamente per la comparsa di dispnea, dolore toracico, tosse, calo di peso.
- Il riscontro più frequente è quello di un versamento pleurico con o senza ispessimento della pleura.
- Spesso, conducendo un'anamnesi accurata, è possibile evidenziare la possibile esposizione all'asbesto.



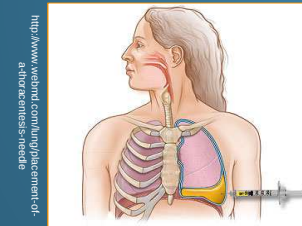
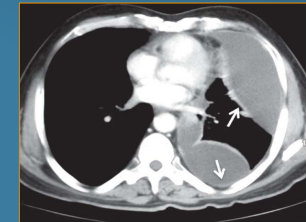
Prof. Fabrizio Zanonati -2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Churg A, et al. Pathology & Genetics: Tumors of the Lung Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2004. p. 128-36.

Indagini di primo livello

- TC torace con m.d.c.
 - Versamento pleurico monolaterale
 - Ispessimento pleurico diffuso e/o noduli pleurici solidi
 - Coinvolgimento della pleura diaframmatica e/o scissurale



- Toracentesi per esame citologico
- Biopsia pleurica preferibilmente in corso di torascopia



Prof. Fabrizio Zanonati -2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Indagini di secondo livello

1. Broncoscopia nei casi sospetti di primitività polmonare o per il campionamento di eventuali linfonodi mediastinici sospetti
2. PET
3. RMN, più accurata della TC per valutare l'invasione del diaframma, della fascia toracica e della parete
4. Ecocardiogramma per una valutazione dell'interessamento cardiaco
5. Spirometria per i criteri di ammissibilità all'intervento chirurgico



Prof. Fabrizio Zanconati - 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Diagnosi citologica

«L'evidenza di mesotelioma maligno all'esame citologico del versamento pleurico dovrebbe essere confermata da un esame istologico o, se la biopsia è considerata sconsigliabile, poco pratica o non necessaria, la diagnosi citologica dovrebbe essere supportata da dati clinici e radiologici.»

- La diagnosi di mesotelioma deve comunque essere supportata da indagini immuno-isto (o -cito) chimiche

Linee Guida ADRI 2013

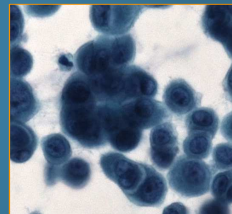
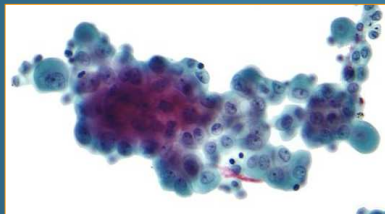


Prof. Fabrizio Zanconati - 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



- I criteri citologici più utili per la diagnosi di mesotelioma includono:

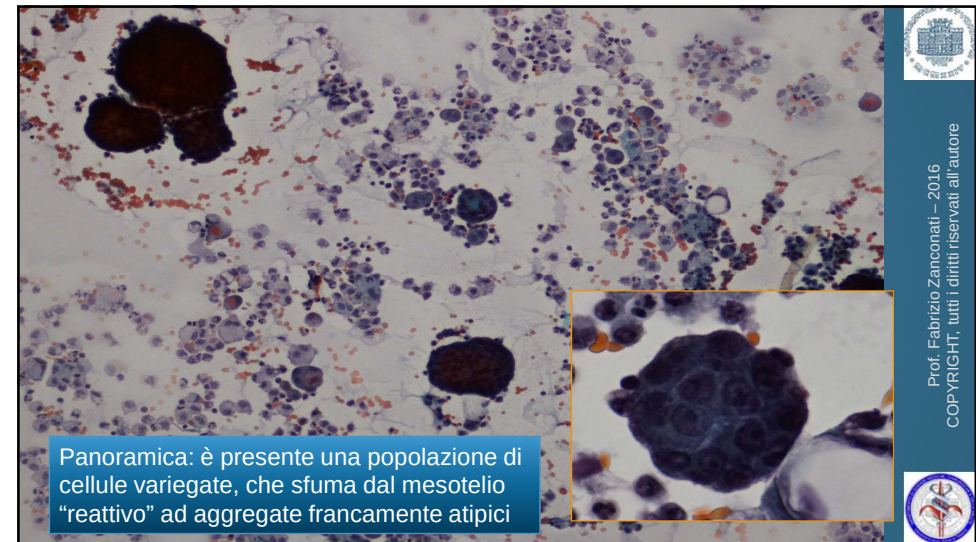
- Numerose cellule di grandi dimensioni con rapporto nucleo/citoplasma aumentato
- Disposte in aggregati tridimensionali relativamente grandi (>50 cellule) con contorni «a grappolo»
- Atipia nucleare con macronucleoli



Husain AN et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: A consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2009;133 (8):1317-31.



Prof. Fabrizio Zanconati - 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Panoramica: è presente una popolazione di cellule variegata, che sfuma dal mesotelio "reattivo" ad aggregate francamente atipici



Prof. Fabrizio Zanconati - 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Indagini immunoistochimiche

- L'immunoistochimica è parte integrante della diagnostica del mesotelioma ed è al momento la procedura ancillare più utile per la diagnosi differenziale con altre neoplasie.

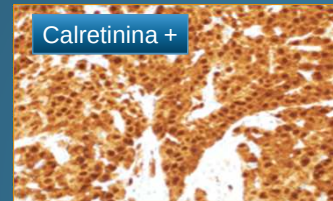
Prima tra tutte: DD con adenocarcinoma polmonare infiltrante la pleura

Marcatore	Mesotelioma	Adenocarcinoma
Calretinina	+	-
WT-1	+	-
CK 5/6	+	-
CEA	-	+
TTF-1	-	+
EMA	+ (membrane)	+ (citoplasma)

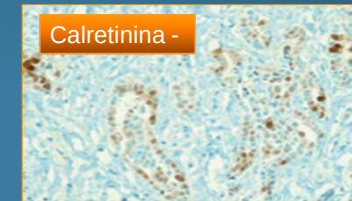
Linee Guida ADRI 2013



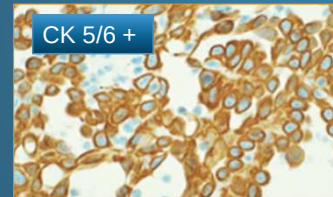
Prof. Fabrizio Zancanati - 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Calretinina +



Calretinina -



CK 5/6 +



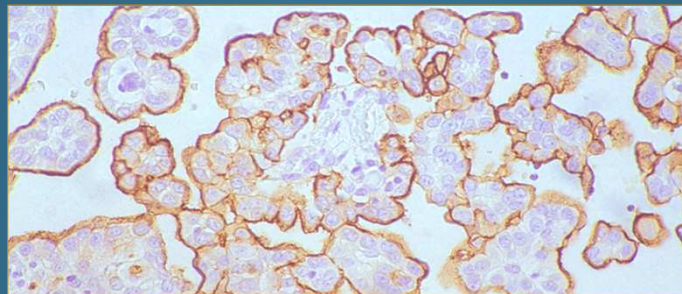
CK 5/6 -

Mesotelioma

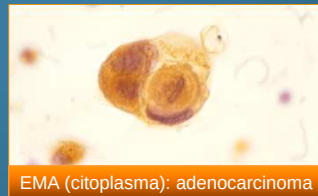
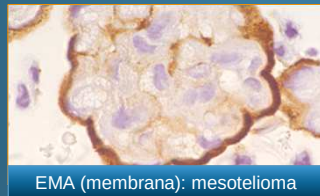
Adenocarcinoma



Prof. Fabrizio Zancanati - 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



EMA (membrana): mesotelioma



EMA (citoplasma): adenocarcinoma

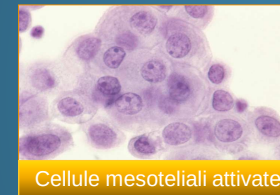


Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

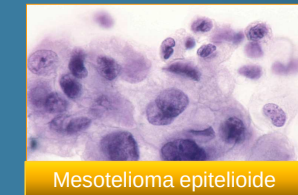


Iperplasia del mesotelio

- Un'altra importante diagnosi differenziale da tenere sempre in considerazione



Cellule mesoteliali attivate



Mesotelioma epitelioido

Marcatore	Mesotelio normale	Mesotelio attivato	Mesotelioma
EMA	-	+	+
Desmina	+	+	-

Attanoos R, Allen TC. Advances in surgical pathology: Mesothelioma. 2014



Prof. Fabrizio Zancanati - 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Stadiazione e prognosi

- Stadiazione redatta inizialmente dall'IMIG (*International Mesothelioma Interest Group*) nel 1997 e poi accettato dall'AJCC e dall'UICC.
- La stadiazione riflette la potenziale resecabilità della malattia:
 - o T1a – coinvolgimento della sola pleura parietale
 - o T1b/T2 – coinvolgimento della pleura viscerale (*ridotta efficacia della pleurectomia/decorticazione, indicazione alla pleuro-pneumonectomia extrapleurica*)
 - o T3 – tumore localmente avanzato
 - o T4 – tumore estesamente avanzato (*non resecabile*)
- Il coinvolgimento linfonodale (N1/N2) non è infrequente, ma le conseguenze sulla sopravvivenza sono ancora discusse.
- La malattia raramente metastatizza a distanza e la mortalità è essenzialmente legata alle complicanze locali.

Attanoos R, Allen TC. Advances in surgical pathology: Mesothelioma. 2014



Prof. Fabrizio Zancanati - 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



- La stadiazione è effettuata tipicamente mediante TC o RMN; la biopsia pleurica può fornire indicazioni sul coinvolgimento della pleura viscerale e del parenchima polmonare.

- Il significato della stadiazione nel mesotelioma non è assoluto, in quanto altri fattori sono implicati nella prognosi:
 - Performance status
 - Presenza/assenza di sintomi
 - Età e sesso
 - Tipo istologico (sarcomatoso -> peggiore prognosi)
 - Trombocitosi

T1	Tumor limited to ipsilateral parietal pleura
T1a	No involvement of visceral pleura
T1b	Some scattered foci involving visceral pleura
T2	Tumor involving entire ipsilateral pleura, both visceral and parietal
	Plus, invasion of diaphragmatic muscle
	Or, confluent involvement of visceral pleura, including the fissures
	Or, invasion from visceral pleura into pulmonary parenchyma
T3	Tumor locally advanced but potentially resectable
T4	Tumor locally advanced but technically unresectable
NX	Regional nodes cannot be assessed
N0	No lymph node metastasis
N1	Metastasis to ipsilateral bronchopulmonary or hilar lymph nodes
N2	Metastasis to subcarinal or ipsilateral mediastinal nodes
N3	Metastasis to contralateral mediastinal or internal mammary nodes, or to any supraclavicular node
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis present
Stage:	Description:
Stage I	
Ia	T1aN0M0
Ib	T1bN0M0
Stage II	T2N0M0
Stage III	Any T3M0
	Any N1M0
	Any N2M0
Stage IV	Any T4
	Any N3
	Any M1
From [1]	

Attanoos R, Allen TC. Advances in surgical pathology: Mesothelioma. 2014

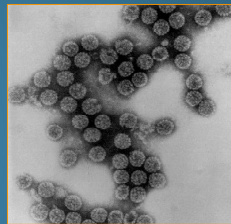


Prof. Fabrizio Zancanati - 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Associazione con SV-40

- Polyomavirus a DNA riscontrato nelle colture cellulari di rene di scimmia utilizzate per produrre vaccini.
- Introdotto accidentalmente nella popolazione umana tra il 1955 e il 1963 tramite vaccini Salk e Sabin contro la poliomielite.



<https://www.youtube.com/watch?v=49ckRAIxVwk>

➤ *Possibile associazione tra l'infezione virale e lo sviluppo del mesotelioma pleurico*

Sweet BH, Hilleman MR. The vacuolating virus, SV40. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960; 105:420-427



Prof. Fabrizio Zancanati - 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Asserzioni a favore dell'associazione SV40-tumore

- Studi in vitro hanno dimostrato che SV40 induce trasformazione cellulare in cellule umane.
- Studi in vivo hanno dimostrato che SV40 può generare tumori (sarcomi, ependimomi, linfomi e mesoteliomi) nei criceti.
- SV40 è stato riscontrato in tumori umani in più di 40 laboratori

Asserzioni contro l'associazione SV40-tumore

- L'associazione tra l'identificazione di SV40 e i mesoteliomi pleurici è incostante.
- SV40 è riscontrabile sia in tessuti sani che in tessuti neoplastici con frequenze simili
- Non esistono ancora associazioni epidemiologiche tra SV40 e il mesotelioma negli esseri umani

Attanoos R, Allen TC. Advances in surgical pathology: Mesothelioma. 2014

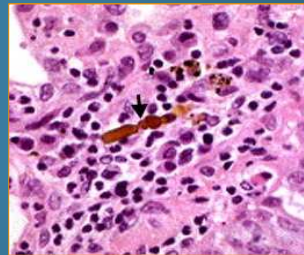


Prof. Fabrizio Zancanati - 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Implicazioni medicolegali

- La diagnosi di mesotelioma nei paesi occidentali ha quasi sempre delle ripercussioni legali-assicurative.
- È necessario evidenziare istologicamente i corpi dell'asbesto nel polmone dell'individuo affetto affinché sia provata l'associazione causale tra l'esposizione e l'insorgenza della malattia



Attanoos R, Allen TC. Advances in surgical pathology: Mesothelioma. 2014



Prof. Fabrizio Zanconati - 2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

