

---

**FONDAZIONE**  
**Buzzi Unicem**

ONLUS



Revisione Bibliografica Secondo semestre 2013

Luglio 2013

Elisa Roca (elisaroca@gmail.com)

## Mesotelioma: che c'è di nuovo?

### Introduzione

Seconda revisione della letteratura scientifica relativa al Mesotelioma Pleurico Maligno.

Quali nuove scoperte, nuovi studi, nuovi protocolli di ricerca sono stati messi a punto in questi ultimi mesi?

Come procede la ricerca degli scienziati sull'argomento che a noi sta a cuore, il Mesotelioma?

PubMed, il database di libero accesso che contiene articoli, referenze, abstract, revisioni...relative ad argomenti legati alla scienza ed alla medicina è sicuramente il punto di partenza per questa nuova revisione.

Consulteremo, quindi, tutte le pubblicazioni scientifiche dal 01 Gennaio 2013 al 30 Giugno 2013.

Ora, sotto la voce generica di "Mesotelioma", in questo periodo, ritroviamo:

- 345 pubblicazioni totali.
- Se poi filtriamo la nostra ricerca e ci concentriamo solamente sugli studi effettuati sull'uomo, abbiamo ben 75 studi negli ultimi 6 mesi. (Non male per una patologia considerate da alcuni "rara"!)

La nostra revisione non ha la pretesa di una review scientifica, ma si propone di offrire ai pazienti, ai parenti dei pazienti, ai medici di medicina generale un'idea concisa delle ultime ricerche scientifiche sul mesotelioma. Non si tratta di un'analisi critica dei singoli articoli, ma si propone una fotografia recente della biblioteca scientifica più famosa al mondo. Tutti coloro che saranno interessati in maniera più specifica agli argomenti trattati, potranno autonomamente approfondirli, analizzando nel dettaglio le referenze che forniremo al termine di questa breve revisione.

### Diagnosi

Riguardo agli approcci diagnostici relativi al mesotelioma pleurico maligno, diversi gruppi di ricerca si stanno muovendo per cercare di fornire nuovi marcatori utili a questo scopo.

Per esempio, la Claudina-4 è una proteina implicata nelle giunzioni cellulari, è considerata un marcatore immunistochimico utile, in quanto sembrerebbe distinguere il mesotelioma epitelioide dalle metastasi di carcinoma<sup>i</sup>.

Un altro marcatore studiato è BAP1: si tratta di una deubiquitilasi implicata nel ciclo cellulare, nella gluconeogenesi, nella risposta al danno a livello del DNA e nella differenziazione e morte cellulare. I ricercatori hanno scoperto che una mutazione germinale di BAP1 sembrerebbe associata ad una "sindrome" che nei giovani causa melanoma e negli anziani, invece, potrà allo sviluppo di mesotelioma, melanoma uveale e cutaneo, e forse anche ad altre neoplasie<sup>ii</sup>. Sicuramente sono da menzionare altri marcatori protagonisti di ricerche attuali ed associati al mesotelioma: la mesotelina<sup>iii</sup>, la fibulina<sup>iv v vi</sup>, PTEN<sup>vii</sup>, GLUT, MCT-1 e MCT-4<sup>viii</sup>, IMP3<sup>ix</sup>.

Nuove tecnologie e nuove metodiche sono attualmente in corso di definizione per arrivare identificare prima e meglio questa patologia<sup>x</sup>, altre potrebbero essere sviluppate a quelle già esistenti per fornire eventualmente informazioni aggiuntive<sup>xi</sup>.

E' necessario differenziare il mesotelioma da altre patologie benigne come la pleurite fibrosa. Alcuni ricercatori hanno posto la loro attenzione a questo argomento ed hanno valutato un marcatore che sembrerebbe in grado di distinguere queste due entità patologiche<sup>xii</sup>.

Inoltre, la distinzione tra mesotelioma e tumore polmonare è di rilievo, soprattutto perché conduce a differenti approcci terapeutici; anche questo argomento è in corso di studio<sup>xiii</sup>.

Oltre ai marcatori biomolecolari non bisogna dimenticare l'importanza dell'analisi delle diagnosi differenziali<sup>xiv</sup>

e di una accurata anamnesi per indagare un'eventuale esposizione ambientale<sup>xv xvi xvii xviii xix</sup> per ottenere una diagnosi che sia la più corretta e precoce possibile.

## Terapia

Nonostante i miglioramenti in termini di sopravvivenza, ottenuti tramite la terapia multimodale basata sulla combinazione di chirurgia e chemioterapia, sono necessari nuovi trattamenti, per ottenere risultati sempre più allettanti.

A questo proposito, nuovi approcci terapeutici si stanno affacciando sul futuro del trattamento del mesotelioma pleurico maligno. Alcuni ricercatori hanno studiato l'istillazione diretta nella cavità toracica di chemioterapici o agenti terapeutici introdotti nello spazio pleurico<sup>xx xxi xxii</sup>. Tuttavia, non si sono raggiunti risultati sufficienti.

Sono stati descritti pochi casi riguardanti la remissione spontanea di malattia, dopo infiltrazione intratumorale linfocitica, che avrebbe comportato un incremento dei tassi di sopravvivenza media.

Sulla base di questi reports alcuni ricercatori stanno procedendo all'approfondimento di questi risultati. Sono in corso, per esempio, alcune ricerche che riguardano approcci immunoterapici per il mesotelioma pleurico maligno, con lo scopo di ottenere dei risultati migliori di quelli offerti dalla terapia standard<sup>xxiii</sup>.

Diversi studi dimostrano che i pazienti che sviluppano empiema come complicanza post operatoria, dopo essere stati sottoposti a resezione di neoplasia polmonare, hanno una sopravvivenza migliore.

Sulla base di questi dati, si ipotizza l'importanza del sistema immunitario contro il tumore e la necessita di trovare dei farmaci che possano incrementare questa risposta immune contro il cancro<sup>xxiv xxv xxvi</sup>. A questo proposito, sono stati attuati protocolli di ricerca che riguardano l'iniezione intrapleurica del bacillo di Calmette-Guerin come terapia chirurgica adiuvante, ma non si sono notati dei benefici clinici significativi<sup>xxvii</sup>.

Diversi studi hanno indagato anche la somministrazione di immunoterapia sistemica; per esempio, sono stati testati l'interleuchina e l'interferone gamma. Tuttavia, non vi sono risultati più efficaci rispetto alla terapia attuale ed è importante valutare anche gli eventuali effetti collaterali per definire l'equilibrio tra il rischio e il beneficio di questi trattamenti<sup>xxviii xxix</sup>.

Alcuni ricercatori hanno analizzato la possibilità di introdurre citochine immunostimolatrici nello spazio intrapleurico per trattare il mesotelioma pleurico maligno. Le loro ricerche hanno dimostrato una risposta tumorale significativa sia utilizzando l'istillazione di IL2 che di IFN gamma. Il trattamento studiato sembra più efficace soprattutto nei pazienti con stadio precoce e questi risultati potrebbero essere davvero promettenti<sup>xxx xxxi xxxii xxxiii xxxiv</sup>.

La ricerca di un trattamento adeguato ed efficace per il mesotelioma pleurico maligno non si ferma e attualmente si stanno indagando anche nuove vie, per ottenere nuovi approcci sempre più efficaci e poco tossici.

La terapia genica ed in particolare le nuove tecnologie nascenti, stanno approfondendo l'utilizzo dei "transfert" genici come potenziali trasportatori di farmaci antitumorali. I vettori genici sono stati studiati in ricerche sia cliniche che precliniche e sono caratterizzati da complessi liposomiali/DNA o da virus modificati, tra i quali: l'herpes, il vaccinia e gli adenovirus<sup>xxxv xxxvi</sup>.

I dati di questi studi sono eterogenei e sicuramente necessitano di ulteriori ricerche, tuttavia i risultati sono allettanti e offrono molte speranze per il futuro.

Infatti, alcuni studiosi<sup>xxxvii</sup> hanno documentato una risposta dose dipendente, rispetto alla somministrazione intrapleurica effettuata. Qualche anno dopo, è stato riportato il caso di due pazienti "lungo-sopravvivenenti" che avevano una stabilita' di malattia anche dopo sei mesi<sup>xxxviii</sup>. Sono state riportate<sup>xxxix</sup>, inoltre, alcune risposte complete al trattamento, risposte parziali e valutazioni di malattia stabile dopo terapia<sup>xl xli xlii xliii</sup>.

Spesso si parla di "suicide gene therapy" e di "cytokine gene therapy".



## Referenze

- i. Value of claudin-4 immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. Ordóñez NG. Am J Clin Pathol. 2013 May;139(5):611-9. doi: 10.1309/AJCP0B3YJBXWXJII.
- ii. BAP1 and cancer. Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G. Nat Rev Cancer. 2013 Mar;13(3):153-9.
- iii. Eur Respir J. 2013 Jan;41(1):18-24. doi: 10.1183/09031936.00148211. Epub 2012 Jul 12. A prospective trial evaluating the role of mesothelin in undiagnosed pleural effusions. Hooper CE, Morley AJ, Virgo P, Harvey JE, Kahan B, Maskell NA.
- iv. Select item 2330174433. Fibulin-3 as a biomarker for pleural mesothelioma. Hollevoet K, Sharon E. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):189. doi: 10.1056/NEJMc1213514#SA1. No abstract available.
- v. Fibulin-3 as a biomarker for pleural mesothelioma. Lamote K, Baas P, van Meerbeeck JP. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):189-90. doi: 10.1056/NEJMc1213514#SA2. No abstract available.
- vi. Fibulin-3 as a biomarker for pleural mesothelioma. Pass HI, Goparaju C. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):190. doi: 10.1056/NEJMc1213514. No abstract available.
- vii. Tumour Biol. 2013 Apr;34(2):847-51. doi: 10.1007/s13277-012-0615-9. Epub 2012 Dec 15. PTEN protein expression in malignant pleural mesothelioma. Agarwal V, Campbell A, Beaumont KL, Cawkwell L, Lind MJ.
- viii. Virchows Arch. 2013 Jan;462(1):83-93. doi: 10.1007/s00428-012-1344-6. Epub 2012 Nov 28. Expression and role of GLUT-1, MCT-1, and MCT-4 in malignant pleural mesothelioma. Mogi A, Koga K, Aoki M, Hamasaki M, Uesugi N, Iwasaki A, Shirakusa T, Tamura K, Nabeshima K.
- ix. IMP3 and GLUT-1 immunohistochemistry for distinguishing benign from malignant mesothelial proliferations. Lee AF, Gown AM, Chung A. Am J Surg Pathol. 2013 Mar;37(3):421-6. doi: 10.1097/PAS.0b013e31826ab1c0.
- x. Morphologic and immunocytochemical performances of effusion cell blocks prepared using 3 different methods. Jing X, Li QK, Bedrossian U, Michael CW. Am J Clin Pathol. 2013 Feb;139(2):177-82. doi: 10.1309/AJCP83ADULCXMAIX.
- xi. Evaluation of soluble mesothelin-related peptide as a diagnostic marker of malignant pleural mesothelioma effusions: its contribution to cytology. Canessa PA, Franceschini MC, Ferro P, Battolla E, Dessanti P, Manta C, Sivori M, Pezzi R, Fontana V, Fedeli F, Pistillo MP, Roncella S. Cancer Invest. 2013 Jan;31(1):43-50. doi: 10.3109/07357907.2012.749265. Epub 2012 Dec 18.
- xii. Diagnostic usefulness of p16/CDKN2A FISH in distinguishing between sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis. Wu D, Hiroshima K, Matsumoto S, Nabeshima K, Yusa T, Ozaki D, Fujino M, Yamakawa H, Nakatani Y, Tada Y, Shimada H, Tagawa M. Am J Clin Pathol. 2013 Jan;139(1):39-46. doi: 10.1309/AJCP94JVWIHBKRD.
- xiii. J Clin Pathol. 2013 Mar;66(3):256-9. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201020. Epub 2012 Oct 19.
- xiv. Extrapulmonary small cell carcinoma mimicking malignant pleural mesothelioma. Noguchi K, Fujimoto N, Asano M, Fuchimoto Y, Ono K, Ozaki S, Hotta K, Kato K, Toda H, Taguchi K, Kishimoto T. J Clin Pathol. 2013 May;66(5):450-1. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201401. Epub 2013 Feb 15. No abstract available.
- xv. Int J Cancer. 2013 Mar 15;132(6):1423-8. doi: 10.1002/ijc.27758. Epub 2012 Aug 16. Familial aggregation of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom, Western Australia. de Klerk N, Alfonso H, Olsen N, Reid A, Sleith J, Palmer L, Berry G, Musk AB.
- xvi. Autopsy findings and pleural plaques in the Malignant Mesothelioma (MM) Regional Register of Friuli-Venezia-Giulia. De Zotti R, Barbati G, Negro C. Med Lav. 2013 Jan-Feb;104(1):55-66. Italian.
- xvii. Analyses of radiation and mesothelioma in the US Transuranium and Uranium Registries. Gibb H, Fulcher K, Nagarajan S, McCord S, Fallahian NA, Hoffman HJ, Haver C, Tolmachev S. Am J Public Health. 2013 Apr;103(4):710-6. doi: 10.2105/AJPH.2012.300928. Epub 2013 Feb 14.
- xviii. Researchers explore possible link between mesothelioma and dust emissions in southern Nevada. O'Hanlon LH. J Natl Cancer Inst. 2013 Mar 6;105(5):312-4. doi: 10.1093/jnci/djt033. Epub 2013 Feb 12. No abstract available.
- xix. High risk of malignant mesothelioma and pleural plaques in subjects born close to ophiolites. Bayram M, Dongel I, Bakan ND, Yalçın H, Cevit R, Dumortier P, Nemery B. Chest. 2013 Jan;143(1):164-71. Erratum in: Chest. 2013 Mar;143(3):880.
- xx. Monneuse O, Beaujard AC, Guibert B, et al. Longterm results of intrathoracic chemohyperthermia (ITCH) for the treatment of pleural malignancies. Br J Cancer 2003;88:1839.
- xxi. Ike O, Shimizu V, Hitomi S, et al. Treatment of malignant pleural effusions with doxorubicin hydrochloride containing poly (L-lactic acid) microspheres. Chest 1991;99:911.
- xxii. van Ruth S, Baas P, Haas RL, et al. Cyto-reductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma. Ann Surg Oncol 2003;10: 176.
- xxiii. Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. Chest 1993;103:373S.
- xxiv. Lawaetz O, Halkier E. The relationship between postoperative empyema and long-term survival after pneumonectomy. Results of surgical treatment of bronchogenic carcinoma. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1980;14(1):113-7.
- xxv. Minasian H, Lewis CT, Evans SJ. Influence of postoperative empyema on survival after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. Br Med J 1978;2(6148):1329-31.
- xxvi. Bone G. Postoperative empyema and survival in lung cancer. Br Med J 1973;2(5859):178.
- xxvii. Bakker W, Nijhuis-Heddes JM, van der Velde EA. Post-operative intrapleural BCG in lung cancer: a 5-year follow-up report. Cancer Immunol Immunother 1986;22(2):155-9.
- xxviii. Robinson BW, Manning LS, Bowman RV, et al. The scientific basis for the immunotherapy of human malignant mesothelioma. Eur Respir Rev 1993;3:195.
- xxix. Astoul P, Picat-Joossen D, Viallat JR, et al. Intrapleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. Cancer 1998;83:2099
- xxx. Davidson JA, Musk AW, Wood BR, et al. Intralesional cytokine therapy in cancer: a pilot study of GM-CSF infusion in mesothelioma. J Immunother 1998;21(5): 389-98
- xxxi. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I, et al. Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early stage malignant mesothelioma. Cancer 1994; 74:2460.
- xxxii. Boutin C, Viallat JR, Van Zandwijk N, et al. Activity of intrapleural recombinant gamma-interferon in malignant mesothelioma. Cancer 1991;67:2033.
- xxxiii. Goey SH, Eggermont AM, Punt CJ, et al. Intrapleural administration of interleukin 2 in pleural mesothelioma: a phase I-II study. Br J Cancer 1995;72:1283.
- xxxiv. Nowak AK, Lake RA, Kindler HL, et al. New approaches for mesothelioma: biologics, vaccines, gene therapy, and other novel agents. Semin Oncol 2002;29:82.
- xxxv. Robinson BW, Mukherjee SA, Davidson A, et al. Cytokine gene therapy or infusion as treatment for solid human cancer. J Immunother 1998;21:211
- xxxvi. Vachani A, Moon E, Wakeam E, et al. Gene therapy for mesothelioma and lung cancer. Am J Respir Cell Mol Biol 2010;42(4):385-93..
- xxxvii. Sterman D, Treat J, Litzky LA, et al. Adenovirus-mediated herpes simplex virus thymidine kinase/ ganciclovir gene therapy in patients with localized malignancy: results of a phase I clinical trial in malignant mesothelioma. Hum Gene Ther 1998;9:1083.
- xxxviii. Sterman DH, Molnar-Kimber K, Iyengar T, et al. A pilot study of systemic corticosteroid administration in conjunction with intrapleural adenoviral vector administration in patients with malignant pleural mesothelioma. Cancer Gene Ther 2000;7:1511.
- xxxix. Sterman DH, Recio A, Carroll RG, et al. A phase I clinical trial of single-dose intrapleural IFN-beta gene transfer for malignant pleural mesothelioma and metastatic

- pleural effusions: high rate of antitumor immune responses. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4456–66.
- xl. Serman DH, Recio A, Haas AR, et al. A phase I trial of repeated intrapleural adenoviral-mediated interferon- beta gene transfer for mesothelioma and metastatic pleural effusions. *Mol Ther* 2010;18(4): 852–60.
  - xli. Serman DH, Haas AR, Moon E, et al. A trial of intrapleural adenoviral-mediated interferon-alpha2b gene transfer for malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1395–9.
  - xlii. Dong M, Li X, Hong LJ, et al. Advanced malignant pleural or peritoneal effusion in patients treated with recombinant adenovirus p53 injection plus cisplatin. *J Int Med Res* 2008;36:1273–8.
  - xliii. Schwarzenberger P, Byrne P, Gaumer R, et al. Treatment of mesothelioma with gene-modified PA1STK cells and ganciclovir: a phase I study. *Cancer Gene Ther* 2011;18(12):906–12.
  - xliv. Hwang HC, Smythe WR, Elshami AA, et al. Gene therapy using adenovirus carrying the herpes simplex-thymidine kinase gene to treat in vivo models of human malignant mesothelioma and lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:7.
  - xlv. Smythe WR, Hwang HC, Amin KM, et al. Successful treatment of experimental human mesothelioma using adenovirus transfer of the herpes simplex thymidine kinase gene. *Ann Surg* 1995;222:78.
  - xlvi. Serman D, Treat J, Litzky LA, et al. Adenovirus-mediated herpes simplex virus thymidine kinase/ ganciclovir gene therapy in patients with localized malignancy: results of a phase I clinical trial in malignant mesothelioma. *Hum Gene Ther* 1998;9:1083.
  - xlvii. Serman DH, Molnar-Kimber K, Iyengar T, et al. A pilot study of systemic corticosteroid administration in conjunction with intrapleural adenoviral vector administration in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer Gene Ther* 2000;7:1511.
  - xlviii. Serman DH, Recio A, Vachani A, et al. Long-term follow-up of patients with malignant pleural mesothelioma receiving high-dose adenovirus herpes simplex thymidine kinase/ganciclovir suicide gene therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(20):7444–53.
  - xlix. Schwarzenberger P, Lei DH, Freeman SM, et al. Antitumor activity with the HSV-tk-gene-modified cell line PA-1-STK in malignant mesothelioma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:333.
  - I. Schwarzenberger P, Byrne P, Gaumer R, et al. Treatment of mesothelioma with gene-modified PA1STK cells and ganciclovir: a phase I study. *Cancer Gene Ther* 2011;18(12):906–12.
  - II. Serman DH, Recio A, Haas AR, et al. A phase I trial of repeated intrapleural adenoviral-mediated interferon- beta gene transfer for mesothelioma and metastatic pleural effusions. *Mol Ther* 2010;18(4): 852–60.
  - III. Serman DH, Recio A, Carroll RG, et al. A phase I clinical trial of single-dose intrapleural IFN-beta gene transfer for malignant pleural mesothelioma and metastatic pleural effusions: high rate of antitumor immune responses. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4456–66.
  - IIII. Serman DH, Haas AR, Moon E, et al. A trial of intrapleural adenoviral-mediated interferon-alpha2b gene transfer for malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1395–9.
  - liv. Zhao Y, Moon E, Carpenito C, et al. Multiple injections of electroporated autologous T cells expressing a chimeric antigen receptor mediated regression of human disseminated tumor. *Cancer Res* 2010; 70(22):9053–61.
  - lv. Vachani A, Moon E, Wakeam E, et al. Gene therapy for mesothelioma and lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;42(4):385–93.
  - lvi. Robinson BW, Mukherjee SA, Davidson A, et al. Cytokine gene therapy or infusion as treatment for solid human cancer. *J Immunother* 1998;21:211.
  - lvii. Mukherjee S, Haenel T, Himbeck R, et al. Replication- restricted vaccinia as a cytokine gene therapy vector in cancer: persistent transgene expression despite antibody generation. *Cancer Gene Ther* 2000;7:663.
  - lviii. Odaka M, Serman D, Wiewrodt R, et al. Eradication of intraperitoneal and distant tumor by adenovirus-mediated interferon-beta gene therapy due to induction of systemic immunity. *Cancer Res* 2001; 61:6201–12.
  - lix. Vachani A, Serman DH, Albelda SM. Cytokine gene therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2007;2(4):265–7.
  - lx. Second Italian consensus conference on malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations. Pinto C, Novello S, Torri V, Ardizzoni A, Betta PG, Bertazzi PA, Casalini GA, Fava C, Fubini B, Magnani C, Mirabelli D, Papotti M, Ricardi U, Rocco G, Pastorino U, Tassi G, Trodella L, Zompatori M, Scagliotti G. *Cancer Treat Rev*. 2013 Jun;39(4):328–39. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.11.004. Epub 2012 Dec 12. Review.