



*Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria*

Working Paper of Public Health

Nr. 11/2016



La serie di *Working Paper of Public Health* (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni *online* ed *Open Access*, *progressiva* e *multi disciplinare* in *Public Health* (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: [Directory of Open Access Journals \(DOAJ\)](#); [Google Scholar](#); [Academic Journals Database](#);

Comitato Scientifico:

Prof. Balduzzi Renato	Dr.ssa Baraldi Giovanna
Prof. Bellomo Giorgio	Dr. Bertetto Oscar
Dr. Cappelletti Mauro	Dr. Casagrande Ivo
Dr. Coccia Mario	Dr.ssa Corbascio Caterina
Dr.ssa Cosimi Maria Flavia	Dr.ssa Costanzo Paola
Dr.ssa Degiovanni Daniela	Dr. D'Incalci Maurizio
Dr.ssa Falavigna Greta	Dr. Ferretti Gabriele
Dr.ssa Franzone Paola	Dr.ssa Gambarini Lorella
Dr. Gazzolo Diego	Dr. Guaschino Roberto
Dr. Ladetto Marco	Dr. Lera Riccardo
Dr. Levis Alessandro	Dr. Musante Francesco
Dr. Numico Gianmauro	Dr. Petrozzino Salvatore
Dr. Spinoglio Giuseppe	

Comitato di Direzione:

Dr. Antonio Maconi
Dr.ssa Federica Grosso
Dr. Ennio Piantato

Responsabile:

Dr. Antonio Maconi
telefono: +39.0131.206818
email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Roberto Ippoliti, Ph.D.
telefono: +39.0131.206819
email: rippoliti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Responsabile Scientifico di redazione verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Responsabile valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per il WP (i.e. *peer*

review). L'utilizzo del *peer review* costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori *standard* di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Responsabile Scientifico su cosa fare del manoscritto (i.e. *accepted* o *rejected*).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. *double blinded*).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata *on line* in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato (i.e. rippoliti@ospedale.al.it);
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, se applicabile, i codici di classificazione JEL (scaricabili al sito: http://www.econlit.org/subject_descriptors.html) e le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia; Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: *Original Articles* (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); *Brief Reports* (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure *Research Reviews* (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo *et al*; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.



Titolo: Il mesotelioma pleurico maligno nel paziente anziano. Studio retrospettivo nei centri di Alessandria e Casale Monferrato

Autore: Grosso, F.;¹ * Kasa, A.;² Gallizzi, G.;¹ Crivellari, S.;¹ Degiovanni, D.;³ Ponte, E.;² Zai, S.;¹

Tipo: Articolo originale

Keywords: mesotelioma, anziano, oncologia geriatrica

¹ Unità Funzionale Interaziendale Mesotelioma – S.C. Oncologia
ASO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria
E-mail: fgrosso@ospedale.al.it

² S.O.C. Oncologia
ASL AL Ospedale Santo Spirito, Casale Monferrato

³ Hospice Monsignor Zaccheo
ASL AL, Casale Monferrato



ABSTRACT

Introduzione: Questo studio si propone di valutare retrospettivamente la gestione dell'iter diagnostico e terapeutico e dell'outcome clinico di una casistica di pazienti anziani seguiti presso gli Ospedali di Alessandria e di Casale Monferrato.

Metodologia: Da un totale di 343 pazienti affetti da MPM, trattati tra gennaio 2005 a novembre 2011 presso l'Ospedale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria e l'Ospedale SS. Spirito di Casale Monferrato, ne sono stati selezionati 124 aventi età ≥ 70 anni. Per ogni paziente sono stati analizzati: età, esposizione all'amianto, sesso, istologia, stadio, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), Charlson Comorbidity Index (CCI) e trattamento eseguito.

Risultati: La sopravvivenza globale (OS) mediana è stata di 9 mesi. L'istotipo più frequente è risultato quello epitelioide (59%). L'esposizione all'amianto è stata documentata nel 96% dei casi. La diagnosi di MPM è stata documentata mediante esame istologico nel 91% dei pazienti (tasso di diagnosi istologica dai dati del Registro Italiano Mesotelioma decisamente minore). Lo stadio alla diagnosi nella maggior parte dei casi (60%) è riportato come I-II. L'ECOG-PS di questa casistica è risultato tra 0 e 1 nella quasi totalità dei casi, confermando come l'età anziana non sia sinonimo di scarso performance status. Non si sono osservate comorbidity maggiori nel 64% dei casi, mentre uno score medio di 4 e 5 è stato riscontrato rispettivamente nel 18% e nel 10% dei casi. L'analisi di sopravvivenza ha mostrato un impatto negativo sulla OS mediana in presenza di un CCI ≥ 4 . Una chemioterapia basata su pemetrexed in questa popolazione anziana è risultata fattibile e con profilo di tossicità più che accettabile.

Conclusione: Questo studio ha dimostrato l'influenza anche nella popolazione anziana di alcuni fattori prognostici come il sottotipo istologico, lo stadio IMIG, la presenza di comorbidity secondo CCI, la terapia con regimi pemetrexed-based o non pemetrexed-based. Sulla base di queste analisi è necessaria una maggiore attenzione verso questa categoria di pazienti, auspicando la possibilità di condurre studi prospettici rivolti anche alla popolazione anziana.



Introduzione

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) dal punto di vista anatomopatologico deriva dalla superficie mesoteliale delle cavità pleuriche e peritoneali, ma può insorgere anche dalla superficie sierosa del pericardio e della tunica vaginale (Price et al., 2009).

La relazione eziologica diretta con l'esposizione all'amianto è stata descritta per la prima volta nel 1960 dal dottor Wagner (Wagner et al., 1960); attualmente il MPM non può più essere considerato come una neoplasia rara propriamente detta, in quanto il massiccio utilizzo di amianto effettuato dagli anni '50 ha determinato un rilevante aumento sia della sua incidenza che della sua mortalità.

Nei Paesi industrializzati l'incidenza continua ad aumentare costantemente e si attende un picco nei prossimi 10 anni.

L'approccio a questa patologia è difficoltoso e complesso, in ogni fase del suo percorso diagnostico e terapeutico. In questo contesto sono pochi i riferimenti al caso particolare del paziente anziano.

La cura del MPM nel paziente anziano deve infatti necessariamente prendere in considerazione una serie di fattori relativi alle condizioni generali dell'organismo, all'età, alle comorbidità, alla funzionalità d'organo. Le comorbidità in particolare sono patologie coesistenti alla patologia di interesse, in questo caso il MPM, che possono influire direttamente sulla prognosi della malattia o influenzare indirettamente la scelta dei trattamenti. Il Charlson comorbidity index (CCI) è stato sviluppato per predire la mortalità ad un anno in 604 pazienti basandosi sulle informazioni relative alle comorbidità (Charlson et al., 1987). Contiene 19 voci inclusi diabete con complicazioni, patologie vascolari, leucemia, linfoma, tumori metastatici, AIDS; ciascuna di esse ha un peso associato alla loro potenziale influenza sulla mortalità. Il CCI è stato adattato e verificato come applicabile e valido per predire gli outcomes ed il rischio di mortalità di molte patologie (You-qun et al., 2014).

L'indice di comorbidità di Charlson è infatti una delle misure per lo stato di salute, usato per valutare gli outcomes in molti settings clinici. La compromessa funzionalità degli organi influenza i piani terapeutici e i risultati del trattamento. Studi precedenti su varie patologie benigne e maligne hanno mostrato outcomes e sopravvivenze a breve ed a lungo termine significativamente inferiori per i pazienti presentanti alti livelli di comorbidità.



L'età è determinante come fattore significativo per la sopravvivenza ed è stato quindi conseguentemente incorporato nel punteggio di Charlson per consentire una valutazione più completa che includesse sia l'età che le comorbidità: l'indice di comorbidità di Charlson adattato per età (ACCI) (Chung-Ming et al., 2016).

Frequentemente questi fattori guidano le scelte terapeutiche verso un approccio meno invasivo, una riduzione del dosaggio dei farmaci fino alla decisione di non eseguire trattamenti specifici ma solo terapia di supporto.

Va considerato anche che l'età anziana è spesso un criterio di esclusione dai protocolli clinici sperimentali, per cui i dati prospettici e retrospettivi riguardanti i fattori prognostici, l'efficacia e la tollerabilità dei trattamenti antitumorali in questo subset di pazienti affetti da MPM, rimangono assai carenti.

Come anticipato, l'incidenza del MPM sta aumentando in diverse parti del mondo come conseguenza del diffuso inquinamento da amianto (Park et al., 2011; Robinson 2012; Diandini et al., 2013). Data la lunga latenza in seguito all'esposizione all'amianto, la diagnosi di MPM viene spesso fatta in età anziana. Negli studi epidemiologici viene infatti registrato un numero sempre maggiore di pazienti anziani affetti da MPM (Hodgson et al., 2005; Clements et al., 2007; Price and Ware, 2009; Myojin et al., 2012; Marinaccio et al., 2012; Magnani et al., 2013). Nonostante questa evidenza, non vi sono ancora specifiche linee guida sulla gestione del paziente anziano con MPM. Conseguentemente questa carenza conoscitiva porta ad effettuare sul paziente anziano trattamenti sub ottimali o con tossicità eccessiva, determinando outcomes peggiori rispetto ai pazienti più giovani (Dale, 2003; de Magalhaes, 2013). Sebbene l'oncologia geriatrica sia sempre più un campo definito di attività e di ricerca clinica (Lichtman et al., 2007; Hamaker et al., 2012), i pazienti anziani con tumori relativamente rari come il MPM sono poco rappresentati nei trials clinici.

Nello studio registrativo della terapia standard di prima linea con cisplatino e pemetrexed, l'età media dei pazienti arruolati era 61 anni; i pazienti con età > 70 anni rappresentavano circa il 19% della casistica (Vogelzang et al., 2003). Per ovviare al profilo di tossicità del cisplatino che limitava la possibilità di trattamento nei pazienti unfit, sono state implementate schedule contenenti al suo posto il carboplatino; tuttavia, anche in questi trials, la percentuale di pazienti anziani rimane bassa, variando dal 21% al 34%, con un'età media della popolazione valutata di 65-67 anni (Ceresoli et al., 2006; Castagneto et al., 2008). I dati prospettici così come quelli retrospettivi, riguardanti i fattori prognostici, l'efficacia e la



tollerabilità dei trattamenti antitumorali nei pazienti anziani affetti da MPM, rimangono carenti.

Questo studio si propone di valutare retrospettivamente la gestione dell'iter diagnostico e terapeutico di una casistica di pazienti anziani seguiti presso l'Ospedale di Alessandria e di Casale Monferrato, durante un arco di tempo di 7 anni, focalizzando l'attenzione sulla sopravvivenza e sui fattori che la influenzano, incluse le comorbidità. Questa casistica è stata estrapolata da serie più numerosa di pazienti anziani analizzati nello studio retrospettivo "*Prognostic factors in elderly patients with malignant mesothelioma: results of a multicenter survey*", che ha coinvolto altri 5 centri italiani.

Metodologia

Da un totale di 343 pazienti affetti da MPM, trattati tra gennaio 2005 a novembre 2011 presso l'Ospedale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria e l'Ospedale SS. Spirito di Casale Monferrato, ne sono stati selezionati 124 aventi età ≥ 70 anni. Per ogni paziente sono stati analizzati: età, esposizione all'amianto, sesso, istologia, stadio, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), Charlson Comorbidity Index (CCI) e trattamento eseguito. L'esposizione all'asbesto è stata rilevata in base alle informazioni anamnestiche delle cartelle cliniche e classificata in esposizione professionale, ambientale, incerta, non documentata. La stadiazione è stata eseguita secondo l'International Mesothelioma Interest Group (IMIG) staging system (Rush, 1995). La valutazione radiologica della risposta ai trattamenti è stata effettuata secondo i criteri RECIST modificati per MPM (Byrne and Nowak, 2004). Il Charlson Comorbidity Index è stato calcolato mediante un sistema Microsoft disponibile sul web (Hall et al., 2004). Ogni paziente ha firmato un consenso informato prima di essere sottoposto a procedure diagnostiche e terapeutiche e tutti i dati sono stati resi anonimi.

Risultati

I pazienti valutati nello studio sono stati 124: 74 maschi (60%), 50 femmine (40%). L'esposizione all'amianto è stata documentata nel 96% dei casi: ambientale in 81 pazienti (65%), professionale certa in 39 pazienti (31%), ignota nei restanti 4 pazienti (3%). La diagnosi di MPM è stata documentata mediante esame istologico in 113 pazienti (91%),



citologico in 4 pazienti (3%), sulla base delle indagini clinico-radiologiche nei restanti 7 pazienti (6%). L'istotipo è risultato epitelioide in 73 pazienti (59%), bifasico o misto in 18 pazienti (14%), sarcomatoide in 21 pazienti (17%), non noto in 7 pazienti (6%), non specificato in 5 pazienti (4%). In 49 pazienti (40%) lo stadio IMIG era I-II, mentre nei restanti 75 pazienti (60%) lo stadio IMIG alla presentazione di malattia era III-IV. L'età media alla diagnosi è stata 77 anni, la mediana 76 anni, con un range tra 70 e 92 anni. Settantacinque pazienti avevano un'età ≥ 75 anni (61%), 35 un'età ≥ 80 anni (28%). L'ECOG-PS era 0 in 95 pazienti (76%), 1 in 23 pazienti (19%), 2 in 6 pazienti (5%).

Caratteristiche dei pazienti (N=124)		
Variabili	Numero di pazienti	% di pazienti
Età		
Età mediana 76 (range 70-92)		
≥ 75 years	75	61%
≥ 80 years	35	28%
Sesso		
Maschio	74	60%
Femmina	50	40%
Esposizione all'amianto		
Occupazionale	39	31%
Ambientale	81	65%
Non certa	4	3%
ECOG performance status		
0	95	76%
1	23	19%
2	6	5%
Diagnosi		
Istologica	113	91%
Citologica	4	3%
Clinica-radiologica	7	6%
Istologia		
Epitelioide	73	59%
Mista	18	14%
Sarcomatoide	21	17%
Non nota	7	6%
Non specificata	5	4%
IMIG		
Precoce (I-II)	49	40%
Avanzato (III-IV)	75	60%



Nella valutazione del Charlson comorbidity index (CCI) non si sono osservate comorbidità maggiori (score CCI=0) in 79 pazienti (64%); uno score CCI di 4 è stato riscontrato in 23 pazienti (18%); CCI 5 in 12 pazienti (10%); CCI 6 in 2 pazienti (2%), CCI 9 in 4 pazienti (3%), CCI 10 in 1 paziente (1%), CCI non noto in 3 pazienti (2%). Le comorbidità più frequenti sono state vasculopatia periferica, diabete ed epatopatie croniche.

Indice di comorbidità di Charlson (N=124)		
CCI Score	Numero di pazienti	% di pazienti
0	79	64%
1	0	0%
2	0	0%
3	0	0%
4	23	18%
5	12	10%
6	2	2%
7	0	0%
8	0	0%
9	4	3%
10	1	1%
Non noto	3	2%

Per quanto riguarda il trattamento, 91 pazienti (73%) sono stati sottoposti a trattamento attivo con chemioterapia (CT) mentre 33 pazienti (27%) hanno ricevuto solo best supportive care (BSC). Nessun paziente è stato trattato mediante approccio multimodale (che avrebbe incluso oltre alla chemioterapia, anche la chirurgia e la radioterapia). La chemioterapia di prima linea è consistita principalmente in regimi contenenti pemetrexed (60%): 54 pazienti (43%) hanno ricevuto la combinazione pemetrexed + carboplatino, 14 pazienti (11%) hanno ricevuto pemetrexed in monoterapia, 6 pazienti (5%) hanno ricevuto la combinazione pemetrexed + cisplatino, 1 paziente (1%) è stato sottoposto a pemetrexed + carboplatino in associazione all'anticorpo monoclonale bevacizumab. I rimanenti 4 pazienti (3%) hanno ricevuto chemioterapia di prima linea non contenente pemetrexed. Un trattamento di seconda linea è stato somministrato a 33 pazienti (27%): in 11 pazienti (9%) sono stati scelti regimi contenenti gemcitabina, 4 pazienti (11%) hanno ricevuto vinorelbina, 1 paziente rechallenge con pemetrexed (1%), 5 pazienti (4%) sono stati arruolati in trial sperimentali.



Trattamento dei pazienti (N=124)		
Trattamento	Numero di pazienti	% di pazienti
Chemioterapia (CT)	91	73%
Best supportive care (BSC)	33	27%
Chemioterapia di prima linea	91	73%
Pemetrexed-based CT	75	60%
Pemetrexed+carboplatino	54	43%
Pemetrexed agente singolo	14	11%
Pemetrexed+cisplatino	6	5%
Pemetrexed+carboplatino+bevacizumab	1	1%
Altre	4	3%
Chemioterapia di seconda linea	33	27%
Pemetrexed-based CT	1	1%
Gemcitabina-based CT	11	9%
Vinorelbina	4	3%
Trials sperimentali	5	4%

La sopravvivenza globale (OS) mediana è stata di 9 mesi (95% CI: 7,5-11).

Analizzando in base al trattamento chemioterapico, è emerso che i pazienti che avevano ricevuto regimi contenenti pemetrexed mostravano una OS mediana di 11 mesi (range:9,7-13,4), nel caso di regimi non contenenti pemetrexed la OS mediana è stata 7,5 mesi (range: 3,8-12,2), in assenza di trattamenti attivi la OS mediana è stata 4,2 (range: 2,4-5,7). Il trend a favore del trattamento con pemetrexed è risultato non statisticamente significativo (p 0,3).

Suddividendo per stadio l'analisi di sopravvivenza è stata la seguente: stadio I OS mediana di 13,1 mesi (95% CI: 7,5-15,8), stadio II OS mediana di 11 mesi (95% CI: 8-18,1), stadio III OS mediana di 9,1 mesi (95% CI: 6,8-13), stadio IV OS mediana 5,7 mesi (95% CI: 4,2-8,5). Il trend a favore degli stadi precoci non è risultato statisticamente significativo (p>0,5).

Analizzando in base all'istotipo, per l'istologia epitelioide è stata riscontrata una OS mediana di 11,6 mesi (95% CI: 9,1-14,5), per l'istologia bifasica una OS mediana di 7,5 mesi (95% CI: 5,7-13,4), per l'istologia sarcomatoide una OS mediana di 5,7 mesi (95% CI: 4,9-8,6), nei casi in cui l'istologia non era nota la OS mediana è stata di 2,4 mesi (95% CI: 1,7-8). La comparazione delle curve mediante Logrank test ha rilevato una significatività statistica (p=0,0021).

Nella valutazione della sopravvivenza correlata al CCI, sono stati creati tre gruppi di pazienti: il gruppo 0 ha compreso pazienti con uno score CCI tra 0 e 3, il gruppo 1 pazienti con uno score CCI tra 4 e 6, il gruppo 2 pazienti con uno score CCI tra 7 e 10. Per il gruppo 0 la OS



mediana è stata 10,7 mesi (CI 95%: 6,9-13,5), per il gruppo 1 la OS mediana è stata 8,5 mesi (CI 95%: 5,9-9,5), per il gruppo 2 la OS mediana è stata di 8,4 mesi (CI 95%: 7,5-11).

Discussione

L'incidenza del MPM nei pazienti anziani è in costante aumento nei paesi industrializzati. In Italia l'età media alla diagnosi, secondo il Registro Italiano Mesotelioma, è di 69.2 anni, con un periodo di latenza medio di 46 anni dalla prima esposizione all'amianto. I pazienti con età superiore ai 65 anni rappresentano il 67.4% dei casi registrati di MPM, con un 26.1% di casi diagnosticati in soggetti con età compresa tra 75 ed 84 anni (Marinaccio et al., 2012). Dati simili sono riportati anche da altri studi epidemiologici e di registro (Hodgson et al., 2005; Clements et al., 2007; Price and Ware, 2009). Nonostante questi dati, gli studi prospettici e retrospettivi nella popolazione anziana affetta da MPM sono carenti. Uno degli sforzi volti a colmare questa mancanza è lo studio di Ceresoli del 2008, nel quale sono stati analizzati due trials di fase II che valutavano la chemioterapia di prima linea con carboplatino e pemetrexed in 178 pazienti affetti da MPM, comparando i dati retrospettivamente per gruppi di età. I due trials clinici in questione sono stati condotti tra il 2002 ed il 2005, in pazienti chemo-naive e diagnosi istologica di MPM non candidabili a trattamento chirurgico. Anziani erano considerati i pazienti con età ≥ 70 anni. Da questa analisi combinata è emerso come non vi siano significative differenze tra i pazienti anziani e la controparte più giovane per quanto riguarda il tasso di controllo di malattia, il tempo alla progressione e la sopravvivenza globale. Anche la tossicità ai trattamenti è risultata simile, con un grado leggermente più alto di tossicità ematologica nei soggetti più anziani (Ceresoli et al., 2008). In questo lavoro, tuttavia, i pazienti con età superiore ai 75 anni sono stati poco rappresentati e i dati sulle comorbidità non erano disponibili.

Nel presente studio sono stati registrati ed analizzati i dati clinici di 124 pazienti anziani affetti da MPM, trattati in un arco di tempo di 7 anni tra inizio 2005 e fine 2011. La popolazione selezionata è stata effettivamente rappresentativa della quota anziana che si voleva valutare, come confermato dall'età mediana di 76 anni. I dati sono risultati comparabili con quelli del Registro Italiano Mesotelioma (Marinaccio et al., 2012), seppur in presenza, nella nostra casistica, di una maggior percentuale di pazienti di sesso femminile (40% vs 28%).



La sopravvivenza globale (OS) mediana è stata di 9 mesi (vs i 12 mesi circa per la popolazione generale secondo i dati di Registro).

L'istotipo più frequente, come atteso, è risultato quello epitelioide (59%), mentre bifasico e sarcomatoide sono stati riscontrati in analogia percentuale (rispettivamente 14 e 17%). Dalla letteratura l'istotipo bifasico si ritrova in circa il 30% dei casi, ma va segnalato che in questa casistica, nel 10% dei casi, l'istotipo non era noto. Anche dal punto di vista istologico quindi, questa popolazione di pazienti anziani rispecchia la frequenza attesa.

L'esposizione all'amianto è stata documentata nel 96% dei casi, per la maggior parte correlata all'inquinamento ambientale che caratterizza la zona di Casale Monferrato e Alessandria, dove questa problematica ha assunto anche importanti aspetti di carattere politico-sociale e psicologico.

Un dato molto positivo risiede nel fatto che la diagnosi di MPM è stata documentata mediante esame istologico nel 91% dei pazienti, mentre dai dati di Registro si evince che il tasso di diagnosi istologica di mesotelioma nel paziente anziano è decisamente minore (68,8% nella coorte tra i 75 e gli 84 anni e 37,1% nei pazienti al di sopra degli 85 anni). Questo dato conferma la possibilità di eseguire questo tipo di manovra, per quanto più invasiva di una semplice indagine radiologica, anche in età avanzata in assenza di particolari complicazioni post-procedura.

Lo stadio alla diagnosi nella maggior parte dei casi (60%) è riportato come I-II. Lo stadio precoce ha un valore prognostico positivo come confermato dall'analisi di sopravvivenza, dove però il trend a favore degli stadi precoci (13,1 e 11 mesi di OS mediana rispettivamente per gli stadi I e II vs 9,1 e 5,7 mesi per gli stadi III e IV) non è risultato statisticamente significativo. Vanno inoltre considerati i limiti che ha la stadiazione IMIG nel paziente non candidabile a chirurgia (Rusch et al., 2012).

Analizzando in base all'istotipo, nel nostro studio si sottolinea, anche nella popolazione anziana, il valore prognostico favorevole dell'istologia epitelioide vs quella non epitelioide (Curran et al., 1998; Sugarbaker et al., 1999; Ceresoli et al., 2001; Rusch et al., 2012), dove il vantaggio di sopravvivenza raggiunge la significatività statica (OS mediana di 11,6 mesi per l'istotipo epitelioide vs 7,5 mesi e 5,7 mesi rispettivamente per l'istotipo bifasico e sarcomatoide).

L'ECOG-PS di questa casistica, avente una percentuale di ultraottantenni del 28%, è risultato tra 0 e 1 nella quasi totalità dei casi, confermando come l'età anziana non sia sinonimo di scarso performance status. Tuttavia l'analisi del solo performance status è spesso



insufficiente per avere una valutazione completa del paziente anziano. Negli ultimi anni sono entrate in uso scale di valutazione geriatrica che includono lo studio dello stato cognitivo e funzionale, oltre che delle comorbidità, nell'ottica di fornire uno strumento volto a pianificare al meglio gli interventi terapeutici (Extermann, 2012). In particolare, diversi studi hanno mostrato una correlazione significativa tra le comorbidità e l'outcome dei pazienti (Brunello et al., 2009; Chen et al., 2012). Sono state proposte diverse metodiche di analisi, ma ad oggi nessuna è impiegata come standard (Hall, 2006). Il Charlson Comorbidity Index (CCI) è la metodica più utilizzata e validata nell'analisi di comorbidità nel paziente oncologico (Charlson et al., 1987). Comprende una serie di elementi indicativi delle comorbidità, a cui viene assegnato un punteggio in caso di presenza/assenza; si tratta di una valutazione riproducibile ed applicabile anche in setting retrospettivi (Hall et al., 2004). The European Organization for Research and Treatment of Cancer ha incluso il CCI all'interno della valutazione essenziale relativa allo stato di salute generale e funzionale del paziente anziano (Pallis et al., 2011). Nel calcolo del CCI della nostra casistica, non si sono osservate comorbidità maggiori nel 64% dei casi, mentre uno score medio di 4 e 5 è stato riscontrato rispettivamente nel 18% e nel 10% dei casi. Come previsto, le comorbidità più frequenti sono state le malattie cardiovascolari e il diabete, oltre alle epatopatie croniche. L'analisi di sopravvivenza ha mostrato un impatto negativo sulla OS mediana in presenza di un $CCI \geq 4$. Per quanto riguarda il trattamento effettuato, l'analisi di sopravvivenza ha mostrato un vantaggio in chi ha ricevuto un trattamento attivo rispetto a BSC e un trend a favore della presenza di pemetrexed nel regime chemioterapico (OS mediana 11 vs 7,5 mesi), seppur non statisticamente significativo ($p=0,3$). Non si sono potute estrapolare informazioni dettagliate per quanto riguarda la tossicità, tuttavia il trattamento con pemetrexed in questa popolazione anziana, è risultato fattibile e con profilo di tossicità più che accettabile, confermando quanto già riscontrato in altri studi sul paziente anziano, sia per il MPM che per altri tumori (Ceresoli et al., 2008; Gridelli et al., 2012; Gervais et al., 2013; Kim et al., 2013).

In conclusione, questo studio ha dimostrato l'influenza anche nella popolazione anziana, di alcuni fattori prognostici come il sottotipo istologico, lo stadio IMIG, la presenza di comorbidità secondo CCI, la terapia con regimi pemetrexed-based o non pemetrexed-based. Sulla base di queste analisi e alla luce della sempre maggior percentuale di pazienti anziani all'interno delle nostre casistiche, è necessaria una maggiore attenzione verso questa categoria di pazienti superando l'atteggiamento nichilista troppo spesso perpetrato e



auspicando la possibilità di condurre studi prospettici rivolti alla popolazione anziana stratificando per fattori prognostici incluse le comorbidità.



Bibliografia

- Brunello A., Sandri R., Extermann M. (2009) Multidimensional geriatric evaluation for older cancer patients as a clinical and research tool. *Cancer Treat Rev* 35:467-492.
- Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2004 Feb;15(2):257-60.
- Castagneto B., Botta M., Aitini E., Spigno F., Degiovanni D., Alabiso O., Serra M., Muzio A., Carbone R., Buosi R., Galbusera V., Piccolini E., Giaretto L., Rebella R., Mencoboni M (2008) Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 19:370-373.
- Ceresoli GL., Castagneto B., Zucali PA., Favaretto A., Mencoboni M., Grossi F., Cortinovis D., Del Conte G., Ceribelli A., Bearz A., Salamina S., De Vincenzo F., Cappuzzo F., Marangolo M., Torri V., Santoro A. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *British Journal of Cancer* (2008) 99, 51-56.
- Ceresoli GL., Zucali PA., Favaretto AG., Grossi F., Bidoli P., Del Conte G., Ceribelli A., Bearz A., Morengi E., Cavina R., Marangolo M., Soto Parra HJ., Santoro A. (2006) Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 24: 1443-1448.
- Ceresoli GL., Locati LD., Ferreri AJM. et al. (2001) Therapeutic outcome according to histologic subtype in 121 patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 34: 279-287.
- Charlson ME., Pompei P., Ales KL., Mackenzie CR. (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40:373-383.
- Chen RC., Royce TJ., Extermann M., Reeve BB. (2012) Impact of age and comorbidity on treatment and outcomes in elderly cancer patients. *Semin Radiat Oncol* 22:265-271.
- Chun-Ming C., Wen-Yao Y., Chang-Kao W., Chin-Chia W., Yu-Chieh S., Chia-Hui Y., Ching-Chih L. Adjusted Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index Score as a Risk Measure of Perioperative Mortality before Cancer Surgery. *Plos One* February 5, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0148076



- Clements M, Berry G, Shi J, Ware S, Yates D, Johnson A. Projected mesothelioma incidence in men in New South Wales. *Occup Environ Med*. 2007 Nov;64(11):747-52. Epub 2007 Apr 20.
- Curran D., Sahnoud T., Therasse P. (1998) Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 16:145-152.
- Dale DC. Poor prognosis in elderly patients with cancer: the role of bias and undertreatment. *J Support Oncol*. 2003 Nov-Dec;1(4 Suppl 2):11-7. Review.
- de Magalhães JP. (2013) How ageing processes influence cancer. *Nature Rev Cancer* 13:357-365.
- Diandini R., Takahashi K., Prak EK., Jiang Y., Movahed M., Le GV., Lee LJ., Delgermaa V., Kim R. (2013) Potential years of life lost (PYLL) caused by asbestos-related diseases in the world. *Am J Ind Med* 56:993-1000.
- Extermann M. Integrating a geriatric evaluation in the clinical setting. *Semin Radiat Oncol*. 2012 Oct;22(4):272-6. doi: 10.1016/j.semradonc.2012.05.003. Review.
- Gervais R, Robinet G, Clément-Duchêne C, Denis F, El Kouri C, Martin P, Chouaki N, Bourayou N, Morère JF. Pemetrexed and carboplatin, an active option in first-line treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II trial. *Lung Cancer*. 2013 May;80(2):185-90. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.01.008. Epub 2013 Feb 21.
- Gridelli C, Brodowicz T, Langer CJ, Peterson P, Islam M, Guba SC, Moore P, Visseren-Grul CM, Scagliotti G. Pemetrexed therapy in elderly patients with good performance status: analysis of two phase III trials of patients with nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2012 Sep;13(5):340-6. doi: 10.1016/j.clc.2011.12.002. Epub 2012 Jan 23.
- Hall SF. A user's guide to selecting a comorbidity index for clinical research. *J Clin Epidemiol*. 2006 Aug;59(8):849-55. Epub 2006 May 23.
- Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*. 2004 Dec 20;4:94. Review.
- Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):e437-44. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70259-0. Review.



- Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer*. 2005 Feb 14;92(3):587-93.
- Kim YH, Hirabayashi M, Kosaka S, Nikaidoh J, Yamamoto Y, Shimada M, Toyazaki T, Nagai H, Sakamori Y, Mishima M. Phase II study of pemetrexed as first-line treatment in elderly (≥ 75) non-squamous non-small-cell lung cancer: Kyoto Thoracic Oncology Research Group Trial 0901. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Jun;71(6):1445-51. doi: 10.1007/s00280-013-2142-9. Epub 2013 Mar 27.
- Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, Steer C, Budman D, Morrison VA, Tranchand B, Shapira I, Aapro M; International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients--an analysis of the medical literature. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce. *J Clin Oncol*. 2007 May 10;25(14):1832-43. Review.
- Magnani C, Mirabelli D, Fubini B, Bertazzi PA, Chellini E, Marinaccio A, Menegozzo M, Merler E, Merletti F, Musti M, Romanelli A, Terracini B, [Consensus Conference on Pleural Mesothelioma: response of the authors]. *Zona A. Med Lav*. 2013 Nov-Dec;104(6):479-83.
- Marinaccio A., Binazzi A., Marzio DD., Scarselli A., Verardo M. et al. (2012). Pleural Malignant Mesothelioma epidemic: incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register. *Int J Cancer* 130:2146-2154.
- Myojin T, Azuma K, Okumura J, Uchiyama I. Future trends of mesothelioma mortality in Japan based on a risk function. *Ind Health*. 2012;50(3):197-204. Epub 2012 Mar 28.
- Pallis AG, Ring A, Fortpied C, Penninckx B, Van Nes MC, Wedding U, Vonminckwitz G, Johnson CD, Wyld L, Timmer-Bonte A, Bonnetain F, Repetto L, Aapro M, Luciani A, Wildiers H; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Elderly Task Force. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Ann Oncol*. 2011 Aug;22(8):1922-6. doi: 10.1093/annonc/mdq687. Epub 2011 Jan 25.
- Park E-K, Takahashi K, Hoshuyama T, Cheng T-J, Delgermaa V, Le GV, et al. Global magnitude of reported and unreported mesothelioma. *Environ Health Perspect* 2011;2011(119):514-8.
- Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005. *Crit Rev Toxicol* 2009;39:576 - 588.



- Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012 Nov;1(4):491-6. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.04.
- Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995 Oct;108(4):1122-8.
- Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, Pass H, Asamura H, Waller D, Edwards J, Weder W, Hoffmann H, van Meerbeeck JP Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database.; IASLC Staging Committee. *J Thorac Oncol*. 2012 Nov;7(11):1631-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e31826915f1.
- Sugarbaker DJ., Flores RM., Jaklitsch MT. et al. (1999) Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:54-65.
- Vogelzang NJ., Rusthoven JJ., Symanowski J. et al. (2003) Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21:2636-2644.
- Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the north Western Cape province. *Br J Ind Med* 1960; 17: 260-71.
- You-qun H., Rong G., Yong-shu D., Qing-hua Y., Wen-xing F., Ya-ping L., Yi C., Min Wu., Li Z., Ling Li., Jing Z., Lu C., Ping Fu., and Fang L. Charlson comorbidity index helps predict the risk of mortality for patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014 Jan; 15(1): 58–66. doi: 10.1631/jzus.B1300109.