

## Analisi della sopravvivenza dei mesoteliomi maligni trattati a Brescia dal 1982 al 2000

## Survival analysis of malignant mesothelioma treated in Brescia, northern Italy, 1982-2000

Pietro Gino Barbieri,<sup>1</sup> Alessandro Marinaccio,<sup>2</sup> Roberto Festa,<sup>1</sup> Massimo Nesti,<sup>2</sup> Giampietro Marchetti,<sup>3</sup> Marco Trigiani,<sup>3</sup> Gianfranco Tassi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servizio prevenzione e sicurezza ambienti di lavoro, ASL Provincia di Brescia

<sup>2</sup> Dipartimento di medicina del lavoro, Istituto superiore prevenzione e sicurezza sul lavoro

<sup>3</sup> Divisione di pneumologia, Spedali Civili di Brescia

Corrispondenza: Pietro Gino Barbieri, Servizio prevenzione e sicurezza ambienti di lavoro, via Cantore 20, 25128 Brescia; e-mail: pietro.barbieri@aslbrencia.it

### Cosa si sapeva già

- Studi di sopravvivenza del mesotelioma maligno sui casi incidenti nella popolazione non hanno evidenziato miglioramenti prognostici connessi con l'introduzione di nuove terapie rispetto a quelle tradizionalmente somministrate in passato.
- Recenti studi di sopravvivenza su casistiche ospedaliere hanno tuttavia mostrato una migliore prognosi in pazienti trattati con immunoterapia endopleurica e multiterapia.

### Cosa si aggiunge di nuovo

- Si conferma che la sopravvivenza dei casi di mesotelioma maligno nella popolazione non è migliorata nel periodo 1982-2000, nonostante l'introduzione, in anni recenti, di nuovi protocolli terapeutici; l'incremento della sopravvivenza a breve termine del gruppo di pazienti trattati con le più recenti terapie può essere solo ipotizzato e necessita di ulteriori conferme.

### Riassunto

**Obiettivo:** studiare la sopravvivenza dei casi di mesotelioma maligno osservati nella popolazione generale dal 1982 al 2000 e valutare l'efficacia dei nuovi protocolli terapeutici (immunoterapia e terapia multimodale) nel migliorare la prognosi di una casistica ospedaliera di pazienti trattati dal 1996 al 2000.

**Disegno:** analisi di sopravvivenza del mesotelioma maligno nei casi incidenti nella popolazione generale nel periodo 1982-2000 e nella casistica ospedaliera selezionata dal 1996 al 2000.

**Setting:** Registro Mesoteliomi Maligni Provincia di Brescia e reparto pneumologia Ospedale Civile di Brescia.

**Partecipanti:** 353 casi di mesotelioma maligno osservati a Brescia dal 1982 al 2000, di cui 215 in residenti in provincia e 138 in non residenti, 324 pleurici e 29 peritoneali, 141 diagnosticati tra il 1982 e il 1995 e 212 dal 1996 al 2000.

**Outcome principali:** misura della sopravvivenza mediana e percentuale a 1, 3 e 5 anni, per sesso, sede anatomica e residenza, nei casi incidenti nella popolazione residente trattata con terapie convenzionali e della sopravvivenza nel gruppo selezionato di pazienti curati nel quinquennio 1996-2000 con l'immunoterapia endopleurica e la terapia multimodale.

**Risultati:** la sopravvivenza mediana per il mesotelioma pleurico è risultata pari a 233 giorni per gli uomini e a 291 per le donne tra i casi incidenti in provincia di Brescia mentre raggiunge 388 e 496 giorni per i casi trattati a Brescia ma

giunti da altre province. Dal 1996 si è incrementata la proporzione di mesoteliomi pleurici trattati con nuove terapie, singole e combinate; in particolare, la quota di pazienti che non ha ricevuto terapia o il solo talcaggio è passata dall'87% nel periodo 1982-1995 al 43% nel periodo 1996-2000. Tuttavia, l'analisi multivariata dei dati svolta sul gruppo dei casi incidenti a Brescia, ha mostrato che i fattori prognostici determinanti sono solo il tipo istologico e l'età dei pazienti (la morfologia fibrosa e l'età avanzata sono associate a sopravvivenze più brevi).

**Conclusioni:** nell'insieme dei casi incidenti a Brescia, la sopravvivenza dei pazienti trattati nel recente periodo mostra una riduzione del rischio (di entità simile rispetto alle diverse terapie) che tuttavia non raggiunge la significatività statistica. I risultati evidenziano una sostanziale coerenza dei dati di sopravvivenza della casistica analizzata rispetto ad altre casistiche e suggeriscono che le terapie introdotte nell'ultimo quinquennio non hanno mostrato una maggiore efficacia nella casistica di mesoteliomi di popolazione rispetto alle terapie utilizzate in precedenza; una maggiore efficacia, a breve termine, è solo ipotizzabile per la casistica selezionata dei mesoteliomi nei non residenti. Ulteriori analisi si rendono necessarie per una valutazione conclusiva in questo senso.

(*Epidemiol Prev* 2004; 28 (6): 107-113)

**Parole chiave:** mesotelioma, fattori prognostici, terapia

**Abstract**

**Objective:** To study the survival for malignant mesothelioma on general population cases over the 1982-2000 period and to evaluate the effectiveness of the new therapeutic protocols (intrapleural immunotherapy and multimodality therapy) to improve the prognosis on the group of selected hospital patients treated from 1996 to 2000.

**Design:** Survival analysis of malignant mesothelioma on the general population cases and survival analysis for the 1996-2000 period on the selected group of hospital patients.

**Setting:** The Malignant Mesothelioma Register of the Brescia Province (northern Italy) and Pulmonology Dept. of the General hospital of Brescia.

**Participants:** 353 mesothelioma cases observed in the province of Brescia from 1982 to 2000, 215 of which are residents in the province and 138 from other provinces, 324 are pleural and 29 peritoneal mesothelioma, 141 of all diagnosed between 1982 and 1995 and 212 between 1996 and 2000.

**Main outcome measures:** Observed survival (%) at one, three, five-year and median survival by gender, site and residence on the general population cases treated with conventional therapy and on selected hospital patients group treated with intrapleural immunotherapy and multimodality therapy.

**Results:** Median survival for pleural mesothelioma is of 233 days for the men and 291 days for the women in the group of incident cases; median survival is higher for cases from other provinces (388 and 496 days respectively). From 1996 the number of cases treated with new therapeutic protocols is steadily increasing; patients without therapy (or only talcaggio) passed from 87% in the period between 1982-1995 to 43% in the period 1996-2000. Nevertheless, multivariate analysis by the Cox model based on incident cases proved that histological subtype and age are the only most important prognostic factors (cases with fibrous morphology and older age are associated with lower survival).

**Conclusion:** In the incident case group the increase of survival for pleural mesothelioma of cases treated with recent therapeutic protocols doesn't reach statistical significance.

These results are similar to those of previous studies conducted to identify prognostic factors for mesothelioma survival; they don't permit confirmation of the efficacy of the recent therapy on the population base cases and only allow one to suppose them in the cases of the non resident population.

The efficacy of the recent therapy has to be further investigated with regard to the stage of the disease.

(Epidemiol Prev 2004; 28 (6): 107-113)

**Key words:** mesothelioma, prognostic factors, survival

**Introduzione**

Il mesotelioma maligno è una patologia a elevata letalità la cui frequenza è progressivamente cresciuta nelle ultime decadi in stretto rapporto con il consumo globale di amianto, che rimane il principale fattore di rischio nell'insorgenza della neoplasia. Accanto alle stime di incidenza del mesotelioma, che anche in Italia hanno indicato un incremento generalizzato dei casi osservati la cui distribuzione territoriale riflette direttamente l'uso dell'amianto in Italia,<sup>1,2</sup> sono recentemente comparse stime di sopravvivenza su base di popolazione fornite dalla rete dei Registri Tumori (RT) operanti in Italia. La sopravvivenza generale osservata a 1, 3 e 5 anni e riferita ai casi osservati nel periodo 1990-1994 è risultata molto bassa, rispettivamente pari a 34%, 8% e 5% per la pleura (740 casi); 41%, 20% e 11% per il peritoneo (61 casi).<sup>3</sup> La prognosi rapidamente infausta del mesotelioma e il marcato aumento dell'incidenza hanno stimolato ulteriori sforzi per la messa a punto di approcci terapeutici più efficaci, con particolare riguardo all'ultimo decennio. Le terapie palliative, consistenti essenzialmente nella sola chirurgia demolitiva e nel talcaggio pleurico, utilizzate fino alla seconda metà degli anni novanta in alcuni pazienti, sono state progressivamente sostituite con l'immunoterapia e la chemioterapia, variamente associate tra loro. Il razionale scientifico di queste nuove frontiere terapeutiche è stato discusso dalla seconda metà degli anni ottanta;<sup>4-6</sup> dagli inizi degli anni novanta sono stati sperimentati in numerosi centri di ricerca diversi trial clinici per saggiare l'efficacia dei protocolli terapeutici suggeriti,<sup>7-10</sup> prospettando un futuro di effettivo controllo terapeutico della neoplasia.<sup>11</sup>

In provincia di Brescia opera uno tra i centri italiani più attivi nella diagnosi e terapia del mesotelioma pleurico, punto di riferimento e di approdo per numerosi pazienti provenienti da diverse province italiane. L'istituzione del locale Registro Mesoteliomi della Provincia di Brescia (RMB) ha consentito di valutare la sopravvivenza dei pazienti sui casi incidenti in provincia<sup>12</sup> e di estendere successivamente l'osservazione anche ai non residenti, allo scopo di disporre di una casistica più consistente e di una base di dati utile per una futura valutazione della sopravvivenza dei pazienti che, dalla seconda metà degli anni novanta, sono stati trattati con le terapie multimodali messe a punto in anni recenti. Il presente lavoro intende offrire un contributo allo studio della sopravvivenza dei casi di mesotelioma su base di popolazione e ospedaliera, evidenziando i possibili fattori che influenzano la prognosi e in particolare l'applicazione dei protocolli terapeutici più recenti rispetto alle terapie convenzionali e alla assenza di terapie, su un arco temporale di 20 anni.

**Materiali e metodi**

La casistica dei mesoteliomi presentata comprende due gruppi di pazienti diagnosticati e trattati in provincia di Brescia dal gennaio 1982 al dicembre 2000, con diverso livello di evidenza diagnostica (certa, probabile e possibile), secondo le definizioni adottate dal Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM) dell'ISPESL.<sup>13</sup> Il primo riguarda i residenti della provincia di Brescia, raccolto con la ricerca attiva dei casi incidenti da parte dell'RMB,<sup>12</sup> il secondo comprende la

Variabile		Pleura		Peritoneo	
		maschi	femmine	maschi	femmine
Età	≤ 54	42	18	6	2
	55-64	61	26	3	4
	65-74	79	29	3	8
	≥ 75	41	28	1	2
	totale	223	101	13	16
Diagnosi	MM certo	200	87	12	14
	MM probabile	14	10	1	2
	MM possibile	9	4	–	–
	totale	223	101	13	16
Residenza	Brescia	125	66	11	13
	Non Brescia	98	35	2	3
	totale	223	101	13	16
Esposizione	professionale (certa, probabile, possibile)	97	13	5	3
	non professionale (domestica, ambientale, hobby)	2	6	1	–
	ignota o improbabile	43	44	6	9
	non definita	81	38	1	4
	totale	223	101	13	16
Morfologia	Epitelloide	129	68	4	6
	Bifasico	33	8	1	2
	Fibroso	21	1	–	–
	non definita	40	24	8	8
	Totale	223	101	13	16
Periodo di incidenza	1982-1995	85	41	8	7
	1996-2000	138	60	5	9
	Totale	223	101	13	16

Tabella 1. Distribuzione dei casi di mesotelioma trattati a Brescia dal 1982 al 2000 per sesso, sede, classi di età, diagnosi, residenza, esposizione ad amianto, morfologia e periodo di incidenza.

Table 1. Distribution of cases of malignant mesothelioma treated in Brescia, 1982-2000, by gender, age, diagnosis, residence, histological type, exposure to asbestos, and period of diagnosis.

casistica ospedaliera (solo mesoteliomi della pleura) di pazienti non residenti trattati nello stesso reparto di pneumologia, punto di riferimento per la provincia di Brescia. La data d'incidenza è individuata nella data di refertazione dell'esame istologico e/o citologico; per i casi privi di questi accertamenti si è assunta la data del primo ricovero ospedaliero dove è stata posta la diagnosi clinica. Per tutti i casi è stato ricostruito lo stato in vita al 31.12.2001 e sono state acquisite le schede di morte ISTAT, o le dichiarazioni di morte dei Comuni per i casi deceduti antecedentemente al 1985. Le terapie effettuate sono state desunte dalle cartelle cliniche e ricondotte alle seguenti categorie: nessuna terapia o talcaggio, terapia chirurgica, chemioterapia e radioterapia, immunoterapia, terapia multimodale (immunoterapia associata a chemioterapia e/o radioterapia). Il trattamento radiante isolato non risulta esser stato effettuato per nessun paziente; in alcuni casi è stata effettuata una radioterapia del tragitto operatorio di toracosopia che viene inclusa nella ca-

tegoria del talcaggio. E' stata stimata, distintamente per i due gruppi di pazienti, la sopravvivenza osservata a 1, 3 e 5 anni per sede anatomica e sesso. La mediana di sopravvivenza e il suo intervallo di confidenza sono ottenuti con il metodo di Kaplan-Meier.<sup>14</sup> La differenza fra le distribuzioni della sopravvivenza fra casi incidenti in provincia di Brescia e residenti in altre province è stata testata con il *test* non parametrico del rango logaritmico.<sup>15</sup>

Un modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox<sup>16</sup> è stato adattato ai dati osservazionali per verificare il ruolo delle variabili esplicative sulla sopravvivenza in ambito multivariato. Sono state inserite nel modello come variabili categoriali l'età, il livello di certezza diagnostica, il tipo istologico, il periodo di incidenza e la terapia. Il modello è stato testato per i soli casi di mesotelioma della pleura e separatamente per i casi incidenti nella provincia di Brescia e per i casi incidenti in altre province ma curati a Brescia. Le categorie *baseline* nel modello di Cox sono, per l'età, la classe 0-

64 anni, per il livello di certezza diagnostica, i casi di mesotelioma maligno certo, l'assenza di terapie e la morfologia non specificata. La bontà dell'accostamento del modello ai dati empirici è stata valutata dal *test* del logaritmo della verosimiglianza. Tutte le elaborazioni sono state svolte con SPSS versione 10.0.

### Risultati

La rilevazione attiva dei mesoteliomi diagnosticati e trattati a Brescia ha consentito di individuare 353 casi in 19 anni con distribuzione per le variabili di interesse come indicata in tabella 1. Limitatamente ai mesoteliomi pleurici, la frequenza di casi trattati con le diverse tipologie di intervento terapeutico effettuate nel periodo 1982-1995 e 1996-2000 è descritta nella tabella 2.

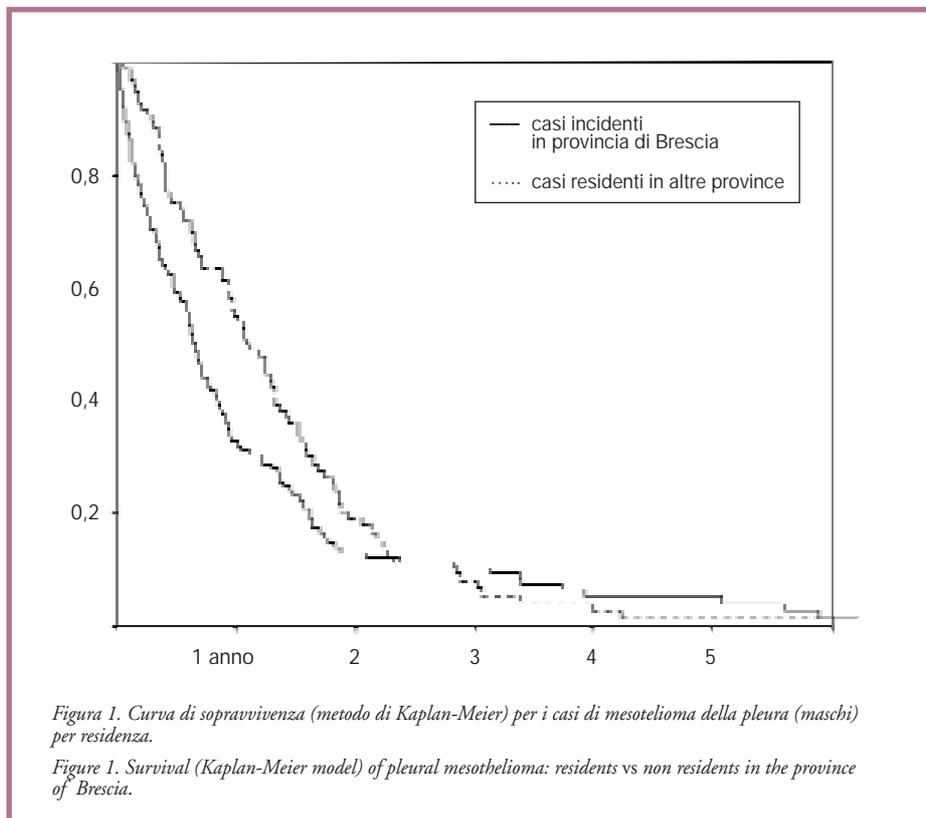
La sopravvivenza osservata a 1, 3 e 5 anni, separatamente per sede del mesotelioma, per sesso e distintamente per i due gruppi di pazienti, è illustrata nella tabella 3.

La figura 1 illustra le curve di sopravvivenza dei casi di mesotelioma pleurico negli uomini distinti fra residenti e non residenti a Brescia. La differenza della mediana di sopravvivenza per i mesoteliomi della pleura tra casi incidenti a Brescia e casi di residenti in altre province è al limite della significatività statistica (*log rank test* = 3,7; *p value* = 0,05). L'analisi univariata non mostra differenze significative della sopravvivenza tra i due periodi né per il mesotelioma della pleura (*log rank test* nei maschi e nelle femmine rispettivamente 1,27 e 0,01, *p value* rispettivamente 0,26 e 0,92) né per i mesoteliomi del peritoneo (*p value* = 0,44 e 0,20 rispettivamente), né per l'intero set di dati. Rispetto al livello di certezza diagnostica si evidenzia (tabella 4) una sopravvivenza più breve per i casi di mesotelioma probabile o possibile rispetto ai casi di mesotelioma maligno certo, verosimilmente in rapporto allo stadio più avanzato della neoplasia, che non consente il ricorso a tecniche diagnostiche più accurate; per i casi di mesotelioma della pleura di sesso maschile tale differenza raggiunge la significatività statistica (*log rank test* = 10,73; *p value* = 0,001). Tale risultato risulta molto meno eviden-

te in ambito multivariato e senza distinzioni di genere: RR adj = 1,35 (0,8-2,2).

Nel periodo 1982-1995 oltre l'87 % dei casi di mesotelioma della pleura trattati in provincia di Brescia non ha ricevuto alcuna terapia o il solo talcaggio. Dal 1996 in poi tale percentuale passa al 42,6 % e un numero consistente di pazienti sono stati trattati con terapia chirurgica (6,7%), chemioterapica e/o radioterapica (20%), immunologica (21,5%) e multimodale (9,2%).

L'analisi del ruolo del tipo istologico, delle terapie e dell'età (oltre al livello di certezza diagnostica) è stata svolta in ambito multivariato e riportata nei risultati del modello di regressione di Cox. Tale analisi è stata svolta separatamente per i casi incidenti in provincia di Brescia e per sede anatomica. In tabella 4 sono riportati i risultati dell'analisi multivariata secondo modello di Cox stimato per i soli casi di mesotelioma della pleura residenti a Brescia. Le variabili determinanti per la sopravvivenza risultano l'età e il tipo istologico. In particolare i casi più anziani mostrano un rischio significativamente più alto rispetto ai casi più giovani (0-64 anni) e i casi con una neoplasia di tipo fibroso mostrano un rischio più di quattro volte maggiore rispetto ai casi con morfologia epitelioide o non definita. Per i casi trattati con terapie multimodali si rileva una riduzione del rischio (di entità simile rispetto alle diverse terapie) che tuttavia non raggiunge la significatività statistica.



Terapia	Residenti in Brescia		Residenti non Brescia		Totale			
	1982-95	1996-00	1982-95	1996-00	1982-95	%	1996-00	%
Nulla o talcaggio	74	56	36	27	110	87,3	83	42,6
Chirurgia	5	5	2	8	7	5,6	13	6,7
Chemioterapia e Radioterapia	2	21	3	18	5	4,0	39	20,0
Immunoterapia	1	15	1	27	2	1,6	42	21,5
Terapia Multimodale <sup>o</sup>	1	8	1	10	2	1,6	18	9,2
<b>totale</b>	<b>83</b>	<b>105</b>	<b>43</b>	<b>90</b>	<b>126</b>	<b>100,0</b>	<b>195</b>	<b>100,0</b>

\* per 3 casi non sono disponibili informazioni sulle terapie.  
<sup>o</sup> immunoterapia + chemioterapia e/o radioterapia

Tabella 2. Distribuzione dei casi di mesotelioma della pleura trattati a Brescia dal 1982 al 2000 per residenza, terapia e periodo di incidenza.\*

Table 2. Distribution of pleural mesothelioma treated in Brescia, 1982-00, by residence, therapy and period of diagnosis.

	Casi incidenti in provincia di Brescia				Casi non residenti in provincia di Brescia			
	pleura		peritoneo		pleura		peritoneo	
	maschi	femmine	maschi	femmine	maschi	femmine	maschi	femmine
1 anno	31,2	40,9	36,4	53,8	50,0	57,6	—	—
3 anni	10,4	11,8	27,3	46,1	5,5	17,5	—	—
5 anni	4,1	3,9	27,3	27,7	1,4	5,8	—	—
n. casi	125	66	11	13	98	35	2	3
mediana (giorni)	233 (198-268)	291 (210-372)	242 (31-453)	625 (0-1646)	388 (298-478)	496 (363-629)	112 (-)	399 (0-802)

Tabella 3. Sopravvivenza osservata (%) a uno, tre e cinque anni e mediana di sopravvivenza (metodo di Kaplan-Meier) per sesso, sede anatomica e residenza

Table 3. Observed survival (%) at one, three and five years after diagnosis and median survival (Kaplan-Meier method) by gender, site and residence.

## Discussione e conclusioni

Un vasto studio di popolazione sulla sopravvivenza del mesotelioma, condotto dal National Cancer Institute su 1.475 casi osservati dal 1973 al 1984 aveva stimato una mediana di sopravvivenza osservata pari a circa 7 mesi, evidenziando alcuni fattori influenzanti la prognosi quali l'età, il sesso, lo stadio del tumore e il tipo di trattamento.<sup>17</sup> Più recentemente, altre analisi condotte su casistiche ospedaliere hanno confermato il ruolo dell'età, dello stadio clinico<sup>18,19</sup> e del tipo istologico<sup>19</sup> quali fattori condizionanti la prognosi, in accordo con i risultati del presente studio che non ha tuttavia potuto valutare anche il ruolo dello stadio clinico, raramente definito. Un importante studio sui casi raccolti dal Registro Mesoteliomi del Piemonte ha sostanzialmente ottenuto risultati sovrapponibili a quelli sopra riportati, indicando da un lato una sopravvivenza mediana globale pari a 0,64 anni e una prognosi associata all'età e al tipo istologico, dall'altro l'assenza di un miglioramento prognostico connesso al periodo di diagnosi e ai trattamenti eseguiti nel tempo.<sup>20</sup> Analoghi risultati sono riportati in un recente studio sulla sopravvivenza dei casi del Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM) nel quale si evidenzia inoltre l'assenza di una relazione con il tipo di esposizione ad amianto.<sup>21</sup> Tre degli studi sopra citati<sup>17,19,20</sup> sono coerenti nell'evidenziare un'assenza di miglioramento prognostico connesso con i diversi trattamenti terapeutici effettuati nell'arco di circa 20 anni antecedenti

l'introduzione dei nuovi protocolli terapeutici e in particolare della terapia multimodale.

Nel periodo 1996-2000 si è osservato un netto incremento dei casi di mesotelioma diagnosticati e trattati a Brescia e una consistente proporzione dei casi giunti da altre province italiane. L'insieme dei pazienti con mesotelioma pleurico non sottoposti a terapie si è dimezzato e rispetto al periodo 1982-1995 è nettamente aumentato il numero di pazienti trattati con terapie singole o multiple, superando, nel complesso, il 50% dei casi. I 353 mesoteliomi qui considerati comprendono 215 casi incidenti nella provincia di Brescia e la casistica ospedaliera di 138 pazienti residenti fuori provincia. L'analisi statistica multivariata è stata svolta separatamente per i due gruppi di pazienti (residenti a Brescia e non) per consentire di valutare il ruolo delle terapie sull'insieme dei casi incidenti in un registro di popolazione. I casi provenienti da altre province rappresentano un campione selezionato di pazienti e mostrano infatti un profilo della sopravvivenza migliore, al limite della significatività statistica. La sopravvivenza riguardante il solo gruppo di residenti non ha mostrato differenze significative nei due periodi considerati; per i mesoteliomi pleurici la mediana della sopravvivenza è risultata sovrapponibile a quanto evidenziato in altri studi su casistiche ospedaliere meno recenti. La sopravvivenza osservata a 1, 3 e 5 anni per il mesotelioma pleurico risulta sovrapponibile a quella descritta dai Registri Tumori operanti in Italia;

Variabile	Modalità	Coefficiente di regressione di Cox ( $\beta$ )	Rischio relativo aggiustato $RR_{adj} = e^{\beta}$	intervallo confidenza 95%	P value dei coefficienti	P value della variabile
Età	0-64		1,0			0,03
	65-74	0,49	1,63	1,1 - 2,4	0,01	
	75 +	0,46	1,58	1,0 - 2,5	0,05	
Certeza diagnostica	MM certo	1,0				0,2
	MM probabile o possibile	0,24	1,36	0,8 - 2,3	0,2	
Periodo di incidenza	1982-1995	1,0				0,9
	1996-2000	- 0,03	0,97	0,7-1,4	0,9	
Terapia	Nulla e talcaggio		1,00			0,2
	Chirurgia	- 0,44	0,64	0,3 - 1,3	0,2	
	Chemioterapia o radioterapia	- 0,41	0,66	0,4 - 1,1	0,1	
	Immunoterapia	- 0,51	0,60	0,3 - 1,1	0,1	
	Multimodale (imm + ch/rt)	- 0,42	0,67	0,3 - 1,5	0,3	
Morfologia	Non specificato		1,00			0,00
	Bifasico	0,32	1,37	0,7 - 2,6	0,3	
	Epitelioide	- 0,07	0,93	0,6 - 1,4	0,7	
	Fibroso	1,50	4,46	2,0 - 9,8	0,00	

Tabella 4. Modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox per i casi di mesotelioma della pleura (maschi e femmine) incidenti nella provincia di Brescia. Rischi relativi aggiustati e significatività.

Table 4. Regression model of Cox's proportional hazard in Brescia resident cases of pleural malignant mesothelioma. Relative risks adjusted by age, diagnosis, incidence period, therapy and morphology.

per la sede peritoneale si è osservata una maggiore variabilità con prognosi migliore per le donne, coerente con l'ipotesi che una parte di questi casi riguardi in realtà altre neoplasie a prognosi migliore, suggerendo l'opportunità di una revisione istologica dei preparati per conferma diagnostica.

Dalla prima metà degli anni novanta era consolidata l'osservazione che le terapie convenzionali fino ad allora proposte e somministrate, chirurgia, radioterapia e chemioterapia, non avevano influito positivamente sulla sopravvivenza dei pazienti, mentre un ruolo determinante pareva associato alla stadiazione della neoplasia. Su questa base si avviava la sperimentazione dell'immunoterapia e chemioterapia endopleurica che, in casistiche ospedaliere selezionate, veniva ritenuta una valida alternativa alle terapie convenzionali, o un utile supporto alla chirurgia, aumentando la sopravvivenza dei pazienti in stadio iniziale.<sup>23</sup> Un gruppo consistente di pazienti qui considerati è stato trattato con questo protocollo e più recentemente ha trovato applicazione anche la terapia multimodale.<sup>24,25</sup> L'analisi degli effetti attesi sulla sopravvivenza dall'introduzione delle terapie più recenti, in parte oggetto di questo lavoro, richiede cautele, non trattandosi di uno studio prospettico di popolazione appositamente disegnato e basandosi su un gruppo eterogeneo di casi. Per limitare questo inconveniente l'analisi delle terapie è stata con-

dotta separatamente per i residenti e mostra un incremento della sopravvivenza, che però non raggiunge la significatività statistica, per i casi trattati con protocolli terapeutici non tradizionali. Particolare cautela nell'interpretazione dei dati deve essere posta inoltre per l'assenza di una informazione completa sullo stadio della malattia nei pazienti trattati. Un'analisi conclusiva della efficacia dei diversi trattamenti dovrebbe essere condotta a seguito di un tradizionale studio clinico con procedure di randomizzazione dei pazienti, controllo dei fattori prognostici determinanti (tipo istologico ed età), numerosità adeguata e procedure di controllo degli outcome. In conclusione, dal presente studio è emerso che la prognosi dei pazienti provenienti dalla popolazione residente e diagnosticati nel quinquennio 1996-2000 non è migliorata rispetto al periodo 1982-1995; inoltre, si è osservato un profilo della sopravvivenza migliore per i casi trattati a Brescia ma residenti in altre province rispetto ai casi incidenti. Tale risultato deve essere messo in relazione alla possibile selezione del campione, composto da pazienti per i quali si è ritenuto utile un trasferimento in un centro specializzato. I fattori prognostici determinanti, nel campione dei casi incidenti, risultano il tipo istologico e l'età (i pazienti anziani e con un mesotelioma fibroso mostrano sopravvivenze più brevi). Non sono emersi elementi conclusivi a favore di una mag-

gior sopravvivenza dei casi trattati con recenti protocolli terapeutici, in particolare della immunoterapia e delle terapie multimodali, benché gli effetti delle stesse possano essere ipotizzati soprattutto per il breve periodo (1-3 anni) nel gruppo di pazienti più selezionato.

Conflitti di interesse: nessuno.

## Bibliografia

- Zanetti R, Gafa L, Pannelli F, Conti E, Rosso S (eds). *Il cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori, 1993-1998*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2001. Vol. III: 102-103.
- Merler E, Lagazio C, Biggeri A. Trends in mortality from primary pleural tumor and incidence of pleural mesothelioma in Italy: a particularly serious situation. *Epidemiol Prev* 1999; 23: 316-26.
- Rosso S, Casella C, Crocetti E, Ferretti S, Guzzinati S. Sopravvivenza dei casi di tumore in Italia negli anni novanta: i dati dei Registri Tumori. *Epidemiol Prev* 2001; 25(3) suppl: 1-375.
- Robinson BWS, Manning LS, Bowman RV, et al. The scientific basis for the immunotherapy of human malignant mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993, 3: 11, 195-98.
- Ruffie P. Mesothelioma chemotherapy. *Eur Respir Rev* 1993, 3: 11, 199-203.
- Morocz LA, Lauber B, Schmitter D, Stahel LA. Effect of suramin treatment on mesothelioma and other lung cancer derived cell lines. *Eur Respir Rev* 1993, 3: 11, 213-15.
- Nakano T, Miyake M, Takenaka M et al. A pilot Phase II study of cisplatin, doxorubicin, and vindesine for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993, 3:11, 211-212.
- Boutin C, Viallat JD, Van Zandwijk N et al. Activity of intrapleural recombinant gamma-interferon in malignant mesothelioma. *Cancer* 1991; 67: 2033-37.
- Astoul P, Viallat JR, Laurent JC, Brandely M, Boutin C. Intrapleural recombinant IL-2 passive immunotherapy for malignant pleural effusion. *Chest* 1993; 103: 209-213.
- Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. A review. *J Clin Oncol* 1996; 14(3): 107-17.
- Breau JL, Boaziz C, Morère JF, Sadoun D, Israel L. Chemotherapy with cisplatin, adriamycin, bleomycin, and mitomycin C, combined with systemic and intrapleural hyaluronidase in Stage II and III pleural mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993, 3: 11, 223-25.
- Barbieri PG, Candela A, Lombardi S. Il Registro Mesoteliomi Maligni della Provincia di Brescia. *Epidemiol Prev* 1999; 23: 90-97.
- Chellini E, Merler E, Bruno C et al. Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di Mesotelioma Maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPELS da parte dei Centri Operativi Regionali. *Fogli d'Informazione ISPELS* 1/1966: 19-106.
- Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
- Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II: analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 5: 1-39.
- Cox D. Regression models and life-tables. *J R Soc Stat* 1972; 34: 187-220.
- Spirtas R, Connelly RR, Trucker MA. Survival patterns for malignant mesothelioma: the SEER experience. *Int J Cancer* 1988; 41: 525-30.
- Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; 113: 723-31.
- De Pangher Manzini V, Brolo A, Franceschi S, De Mattheis M, Talamini R, Bianchi C. Prognostic factors of malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 1993; 72: 410-17.
- Magnani C, Viscomi S, Dalmasso P, Ivaldi C, Mirabelli D, Terracini B. Survival after malignant mesothelioma. A population-based study in Italy. *Tumori* 2002; 88: 266-69.
- Marinaccio A, Nesti M & Regional Operational Centers. Survival analysis for mesothelioma cases in the Italian register (ReNaM). *Eur J Cancer* 2003 Jun; 39(9):1290-95.
- Gorini G, Merler E, Silvestri S, Cacciarini V, Seniori Costantini A. Archivio regionale toscano dei mesoteliomi maligni. Rapporto sulla casistica 1988-2000. TCE nuova serie 7 Regione Toscana 2002.
- Boutin C, Nussbaum E, Monnet J et al. Intrapleural treatment with recombinant gamma interferon in diffuse malignant mesothelioma. *Cancer* 1994; 74: 2460-67.
- Procopio A, Strizzi L, Giuffrida A et al. Human malignant mesothelioma of the pleura: new perspectives for diagnosis and therapy. *Arch Chest Dis* 1998; 53: 2, 241-43.
- Sugarbaker DJ, Norberto JJ. Multimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1998; 113 (Suppl. 1): 615-55.

## IN BREVE

### ● Se lo studio è finanziato dall'industria...

Un gruppo canadese ha stimato l'associazione tra fonte del finanziamento (industria, altro) e risultato di 332 trial clinici randomizzati pubblicati tra il 1999 e il 2001 in 13 riviste mediche di prestigio. Sono stati analizzati 158 studi relativi a terapie farmacologiche, 87 riguardanti interventi chirurgici e 87 su altre terapie. La qualità degli studi è stata stimata con l'indice di Detsky basato su 15 variabili (indice K tra 0.8 e 0.9). La qualità degli studi chirurgici era meno buona di quella degli altri studi (score medio 13.4 e 15.7 rispettivamente). Tra le 122 ricerche finanziate dall'industria, 48 concludevano a favore dei prodotti industriali presi in esame. Dopo aggiustamento per qualità e dimensioni dello studio e tipo di terapia, si è stimato che gli studi

finanziati dall'industria avevano una più alta probabilità di portare a un risultato favorevole al prodotto (odds ratio 1.8, 95% CI 1.1-3.0). In analisi stratificate per tipo di terapia, la odds ratio più alta è stata stimata per le terapie chirurgiche. La discussione considera analiticamente le più verosimili sorgenti di distorsione (Bhandari M et al. *CMAJ* 2004;170:477-480).

### ● Privacy, consenso informato e ricerca

Dopo la pubblicazione di un editoriale firmato da Julian Peto et al, continua sul sito del *BMJ* il dibattito sugli ostacoli frapposti dalle norme sulla protezione dei dati personali alla registrazione e all'utilizzo di informazioni per gli studi di sanità pubblica e per la ricerca epidemiologica (*BMJ* 2004;328:1029-1030).