

NCRI  
Istituto  
Nazionale  
della Ricerca  
sul Cancro

**STUDIO SULLA RICERCA  
DEL MESOTELIOMA E  
DI ALTRE MALATTIE  
CORRELATE ALL'AMIANTO  
NOVEMBRE 2010**

**British Lung  
Foundation**

**Studio sulla Ricerca  
del Mesotelioma e di  
altre malattie  
correlate all'Amianto**

Novembre 2010

## **PREMESSA**

Il presente studio nasce dalla richiesta presentata dal Ministero della Sanità (DH) al Centro Nazionale per la Ricerca sul Cancro, NCRI, nel Marzo del 2010 con la quale si richiedeva un quadro sulla situazione attuale della ricerca riguardante il mesotelioma ed altre malattie correlate all'amianto, unitamente a suggerimenti sulle capacità, infrastrutture ed altre importanti questioni legate alla ricerca. Più o meno nello stesso periodo, la British Lung Foundation (BLF) riceveva dal settore delle assicurazioni una donazione di 3 milioni di sterline da usare in tre anni per favorire nuove ricerche nel campo delle malattie correlate all'amianto. La BLF ha deciso di sostenere questo studio per fare sì che potesse essere completato in un tempo che potesse coincidere con l'annuncio della opportunità di finanziamento della loro ricerca, nel Novembre 2010.

L'approccio adottato era quello di contattare per e-mail chiunque nel Regno Unito fosse noto per il proprio coinvolgimento nelle malattie correlate all'amianto chiedendo loro di sottoporre idee per la ricerca (con la richiesta di inoltrare il messaggio ai rispettivi colleghi). Questa relazione rappresenta dunque una sintesi dei punti di vista di scienziati, medici, infermieri, farmacisti, patologi, gruppi di aiuto ai pazienti, singoli pazienti e persone che se ne prendono cura a livello nazionale; è stato inoltre inserito anche un gruppo di esperti internazionali. Ove necessario, ci siamo sforzati di equilibrare le opinioni contrastanti, anche se c'è sempre spazio per la discussione nel caso in cui vengono coinvolte personalità tanto diverse.

Il presente studio è suddiviso in due parti: in primo luogo un quadro della situazione attuale e quindi un'analisi delle opportunità, priorità e potenziali ostacoli rispetto alla ricerca nel futuro. Il nostro obiettivo è quello di far nascere idee e passione per la ricerca in questo settore tanto stimolante, e non di imporre delle limitazioni alle opportunità di finanziamento. Oltre ai tre milioni di sterline in tre anni messi a disposizione dal mondo delle assicurazioni, anche i tradizionali finanziatori della ricerca ci hanno confermato la loro disponibilità a finanziare una ricerca di alta qualità in questo settore, attraverso i canali di finanziamento esistenti, in particolare nel caso in cui vi siano chiare prospettive di beneficio per i pazienti.

Nel tempo che avevamo a disposizione, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla più grave delle malattie correlate all'amianto, vale a dire il mesotelioma.

Gruppo direttivo incaricato dello studio

Dr Jane Cope (NCRI)

Dr David Cox (DH)

Dr Sam Janes (UCL)

Dr Mick Peake (Glenfield Hospital, Leicester)

Dame Helena Shovelton (BLF)

Mr Richard Stephens (NCRI)

## **SINTESI**

Questo studio ha evidenziato che nel Regno Unito sono presenti tutti i fattori necessari per dare impulso alla ricerca sul mesotelioma e sulle altre patologie correlate all'amianto.

I componenti chiave sono la competenza, idee per la ricerca, passione e una modesta entità di finanziamenti dedicati, che possono essere utilizzati per dare avvio ad uno sforzo maggiore se gestito abilmente. L'impulso potrebbe essere ancora maggiore qualora fosse possibile aumentare la disponibilità di tessuto e di dati clinici di pazienti affetti da mesotelioma. In un primo momento, quest'ultimo richiederebbe uno studio di fattibilità più approfondito.

La ricerca è necessaria su tutta la gamma dell'epidemiologia ed eziologia (compresa la biologia del tumore), dello screening, della diagnosi e prognosi, della cura e controllo dei sintomi. Vengono evidenziati i temi e le domande chiave per ciascuno di questi settori e mentre il bisogno più grande del paziente riguarda il mesotelioma, tutte le malattie correlate all'amianto trarrebbero vantaggio da una simile gamma di studi..

Se la nuova ricerca viene finanziata con successo in questi settori, sarà poi importante realizzare un lavoro di messa in rete e di coordinamento per garantire un'efficace comunicazione inter-disciplinare, l'attuazione dei risultati e la generazione continua di nuove idee di ricerca.

**INDICE****PARTE 1: LA SITUAZIONE ATTUALE**

- 1.1 Introduzione all'amianto
- 1.2 Epidemiologia ed eziologia delle malattie correlate all'amianto
  - 1.2.1 Incidenza
  - 1.2.2 Epidemiologia causale
  - 1.2.3 Biologia del Tumore
  - 1.2.4 L'amianto nella carcinogenesi dei tumori non-toracici
- 1.3 Screening, diagnosi e prognosi
  - 1.3.1 Screening
  - 1.3.2 Diagnosi
  - 1.3.3 Stadiazione e risposta
- 1.4 Cura
  - 1.4.1 Chirurgia
  - 1.4.2 Chemioterapia
  - 1.4.3 Radioterapia
- 1.5 Controllo dei sintomi
  - 1.5.1 Cure palliative
  - 1.5.2 Dispnea
  - 1.5.3 Dolore
  - 1.5.4 Problemi psico-sociali
- 1.6 Malattie correlate all'amianto diverse dal mesotelioma
  - 1.6.1 Ispessimento pleurico diffuso e placche pleuriche
  - 1.6.2 Asbestosi
  - 1.6.3 Tumore del polmone
  - 1.6.4 Mesotelioma peritoneale

**PARTE 2: PROMOZIONE DI UNA NUOVA RICERCA**

- 2.1 Capacità di ricerca
- 2.2 Epidemiologia ed eziologia
- 2.3 Screening, diagnosi e prognosi
- 2.4 Cura
- 2.5 Controllo dei sintomi
- 2.6 Altre malattie correlate all'amianto
- 2.7 Esigenze infrastrutturali : Bio-banca e Registro Nazionale
- 2.8 Coordinamento
- 2.9 Sintesi: La Via giusta

## **PARTE 1: LA SITUAZIONE ATTUALE**

## 1.1 Introduzione all'amianto

Il termine "amianto" si riferisce ad una serie di minerali naturali fibrosi che sono stati sfruttati commercialmente. I 3 principali tipi di amianto sono di colore bianco (crisotilo), marrone (amosite) e blu (crocidolite). Il crisotilo, di gran lunga il più utilizzato, è costituito da sottili fibre di seta a ricci formate in fogli, e proviene da rocce di serpentinite, che sono comuni in tutto il mondo. L'amosite e la crocidolite sono fibre dritte fragili con una struttura di tipo a catena. L'amosite si trova principalmente in Sud Africa, mentre la crocidolite si trova in molti luoghi come l'Australia, il Sud Africa, la Bolivia, l'ex Unione Sovietica, e il Canada.

L'amianto è pregevole per la sua resistenza al calore e ai danni elettrici e chimici, per le sue proprietà di assorbimento acustico e di resistenza a trazione, e per il fatto che può essere filato e tessuto come una tela. Può anche essere miscelato con il cemento e utilizzato nelle costruzioni (tetti di garage, grondaie, pareti divisorie, isolamento tubi, pannelli per bagni, piastrelle, porte tagliafuoco, ecc), e in passato è stato ampiamente usato nelle costruzioni navali, negli elettrodomestici, come letame, per i filtri delle sigarette, nelle pastiglie dei freni, per i sipari dei teatri e perfino nelle tovagliette e nei pastelli.

Il suo utilizzo nel Regno Unito è aumentato in maniera esponenziale alla fine degli anni 30, come parte dell'incremento della produzione associato allo sforzo bellico, ma per quasi 4 decenni ne sono state importate annualmente circa 150.000 tonnellate, e si calcola che nell'insieme sia stato importato nel Regno Unito un totale di oltre 5 milioni tonnellate di amianto.

Purtroppo, l'inalazione di fibre di amianto provoca un certo numero di malattie.

Anche se gli antichi Greci e Romani avevano già osservato che il materiale danneggiava i polmoni degli schiavi che lo tessevano in stoffa, è solo negli anni 1950 che sono stati pubblicati rapporti che collegano l'amianto ai tumori del polmone, il che ha determinato una indagine definitiva sui lavoratori ci si occupano di isolamento (1) e alla redazione del primo documento che definisce ufficialmente il mesotelioma come malattia derivante dall'esposizione all'amianto blu (2).

L'amianto provoca il mesotelioma pleurico (un tumore della membrana che circonda i polmoni), l'asbestosi (una forma di fibrosi polmonare), l'ispessimento diffuso della pleura (le placche pleuriche sono aree localizzate di ispessimento pleurico), e il cancro del polmone, così come il mesotelioma non-pleurico (di solito nel peritoneo, ed occasionalmente nel pericardio). Tuttavia, il periodo di latenza può essere molto lungo (in particolare per il mesotelioma); spesso passano anche 40 anni dalla esposizione alla diagnosi.

L'amianto è relativamente sicuro in loco. Con le opportune precauzioni, può essere tranquillamente rimosso e smaltito, ma quando gli edifici bruciano, le fibre di amianto vengono rilasciate nell'atmosfera. Nel 1994 la fabbrica conciaria britannica vuota a Birkenhead arse per ore senza alcun controllo, provocando la copertura di una vasta area con polvere e detriti di amianto provenienti dal vecchio tetto ondulato. La fuliggine inondò il quartiere facendolo apparire come se avesse nevicato. A New York, nei primi 40 piani di una delle Torri Gemelle sono state spruzzate 5.000 tonnellate di materiali contenenti amianto, prima del 1979, anno in cui a New York venne vietato l'uso di tali materiali per le

nuove costruzioni. L'amianto è stato usato massicciamente anche nei pannelli da soffitto. Il crollo esplosivo delle Torri Gemelle ricoprì un'area di diversi chilometri quadrati con una polvere finissima. L'analisi delle polveri, effettuata entro tre giorni dall'attacco, rivelò che parte delle polveri era costituita per il 4% da amianto. Nel 1986, sono state introdotte nel Regno Unito le norme che vietano l'importazione di amianto blu e marrone, e nel 1999, quelle relative all'amianto bianco. Tuttavia si è dovuti aspettare fino al 2006 perché il Controllo delle Norme relative all'Amianto potesse riunire tutte le precedenti serie di regolamenti e rendere operativo il divieto di utilizzo dell'amianto.

Globalmente, tuttavia, l'uso di amianto non accenna a diminuire a causa delle sue notevoli proprietà, (almeno l' 85% viene utilizzato in lastre ondulate di cemento-amianto per l'edilizia), e il suo utilizzo è in aumento in alcune parti dell'Asia, del Sud America e dell'ex Unione sovietica (3). Anche se l'uso di amianto ha raggiunto il suo picco negli anni settanta (quando la produzione mondiale superava i 5 milioni di tonnellate/anno), attualmente vengono ancora estratti e spediti in tutto il mondo 2 milioni di tonnellate l'anno e si stima che 125 milioni di persone siano attualmente ancora esposte all'amianto sul loro posto di lavoro (4). Nel 2000 I principali produttori di amianto erano Russia, Cina, Canada, Kazakistan, Brasile e Zimbabwe, ed i maggiori utilizzatori erano Russia, Cina, Brasile, India e Thailandia. Il Canada domina il commercio mondiale con un export annuo di circa 300.000 tonnellate di amianto bianco (crisotilo).

## **1.2 Epidemiologia ed Etiologia delle malattie correlate all'amianto**

### **1.2.1 Incidenza**

Il Regno Unito ha la più alta incidenza di mesotelioma pro capite del mondo (e solo gli Stati Uniti registrano un numero maggiore di casi l'anno, in numeri assoluti). Gli ultimi dati dell'ONS(5) riportano 1.960 nuovi casi in Inghilterra e nel Galles nel 2008, e l'HSE segnala 2.156 casi in Inghilterra, Galles e Scozia nell'anno 2007(.6).

Si possono utilizzare i dati di incidenza annuale per prevedere il modello di incidenza futuro e nel 2005 Hodgson e altri (7) hanno previsto che tale modello seguirà un andamento simile a quello dell'importazione annuale di amianto, anche se spostato di circa 50 anni, con un picco di incidenza negli anni 2011 e 2015. Tuttavia, il Thames Cancer Registry (Il principale Registro dei Tumori per il cancro al polmone e il mesotelioma del National Cancer Intelligence Network) hanno recentemente modellato il prevedibile andamento del numero di nuovi casi per il Sud Est dell'Inghilterra e prevedono che il picco di incidenza si verificherà nell'anno 2022 per gli uomini e nel 2027 per le donne (8), e una recente analisi bayesiana (9) prevede il picco nell'anno 2016. Ciò nonostante l'impatto dell'esposizione secondaria all'amianto (ad esempio il deterioramento dei prodotti contenenti amianto, la manutenzione, modifica, rimozione e demolizione di edifici contenenti amianto), e il lungo periodo di latenza continueranno a rappresentare un rischio, anche se relativamente limitato, per molti decenni.

I dati sull'incidenza delle altre malattie correlate all'amianto sono raccolti tramite l'Health and Safety Executive (HSE) (10). L'incidenza dell'ispessimento pleurico diffuso è rimasto relativamente stabile negli ultimi due decenni. Nel 2008, sono stati segnalati 1.063 nuovi casi di malattia benigna della pleura, e 400 casi di invalidità a causa dell'ispessimento pleurico. L'asbestosi è stata la causa di 96 decessi nel 2007, e nel 2008 sono stati riconosciuti 795 casi di indennizzo per invalidità. Tuttavia, il numero di tumori al polmone provocati dall'amianto può solo essere stimato, in quanto non è possibile distinguere la causa della malattia da quella causata da altri agenti (soprattutto il tabacco); si ipotizza



comunque che l'amianto possa essere la causa scatenante di circa 2000 tumori polmonari l'anno.

Le schiere di uomini che lavoravano nelle costruzioni navali e nell'edilizia negli anni 1930 - 40 rappresenta il gruppo ad elevata esposizione e ad alto rischio, che continua a influenzare la situazione demografica complessiva. Così circa il 95% dei casi di malattie correlate all'amianto si verifica nei maschi, e l'età in cui si presenta è aumentata inesorabilmente. Tuttavia si prevede che la situazione sia destinata a cambiare man mano che la malattia colpisce un numero crescente di individui che hanno avuto una esposizione medio - bassa, e già si nota il mesotelioma in un numero crescente di donne, in pazienti più giovani ed in settori che non sono collegati alla costruzione navale o ad altre industrie connesse all'amianto. Questa tendenza è confermata da un'analisi HSE (11) che indica una riduzione dei tassi di mortalità nelle zone precedentemente ad alta incidenza (ad esempio, Yorkshire, Humberside, Scozia), e un aumento in zone precedentemente a tasso limitato (ad esempio, West Midlands), e nei maschi che effettuano lavori di carpentiere, idraulico ed elettricista, e nelle donne addette alle pulizie, commesse di negozio e impiegate.

### **1.2.2 Epidemiologia causale**

Lo studio MALCS (Mesothelioma and Lung Cancer Study) finanziato congiuntamente da Cancer Research UK e da Health and Safety Executive, ha dimostrato in particolari lavori ad alta esposizione, una relazione lineare tra il carico di fibre d'amianto e il rischio di sviluppo del mesotelioma e di altri tumori (12).

Lo studio MALCS sta anche confrontando il carico di fibre di amianto nei polmoni di pazienti con mesotelioma, tumore polmonare, pneumotorace (questi ultimi sono considerati come un gruppo di controllo casuale) che sono stati intervistati per ottenere una storia completa occupazionale e ambientale, per cercare di identificare i relativi fattori di rischio, e fornire elementi di prova sul contributo al rischio attuale di cancro al polmone causato da esposizione professionale all'amianto verificatasi nel passato.

Ci sono ormai prove sufficienti per collegare l'amianto al cancro della laringe e dell'ovaia (13), in quanto gli studi di gruppi di donne pesantemente esposte all'amianto sul luogo di lavoro (ad esempio donne addette alla produzione di maschere antigas durante la Seconda Guerra Mondiale) indicano chiaramente un aumentato rischio di carcinoma ovarico, mentre sono scarse le prove di un collegamento con il cancro del colon-retto.

### **1.2.3 Biologia del Tumore**

Ci sono lacune sostanziali nella nostra comprensione dei meccanismi fondamentali dello sviluppo del mesotelioma maligno che ostacolano lo sviluppo di strategie terapeutiche efficaci. Lo sviluppo di trattamenti mirati dipende dall'individuazione di percorsi aberranti che possano poi essere bloccati o, in alternativa, di vie immunologiche che possano essere amplificate. In tutte le malattie la ricerca si basa sulla scoperta essenziale di geni e proteine, sul comprendere come questi geni e proteine costituiscono causa o effetto di una particolare malattia e, infine, sulla possibilità di offrire questa scoperta in un pacchetto che possa migliorare la cura del paziente (sia che si tratti di un trattamento o di un biomarcatore).

Oggi le nuove tecnologie permettono il confronto tra il tessuto anomalo ed il tessuto normale. Queste tecniche possono analizzare tutti i geni espressi dai tessuti (circa 27 mila) in una sola seduta. . Queste tecniche sono molto potenti e possono essere utilizzate

per generare nuove terapie per obiettivi precedentemente sconosciuti. Questi approcci oggi comprendono la genomica, la trascrittomica e la proteomica a seconda che vengano analizzati i geni stessi o i loro prodotti.

### *Comprendere i fattori che promuovono la crescita del mesotelioma*

L'utilizzo di farmaci che bloccano i fattori specifici di crescita ha avuto successo in diversi tipi di cancro tra cui un sottogruppo di tumori polmonari. Usando un approccio di identificazione del profilo del tessuto (profilo trascrizionale, profilo micro-RNA, e profilo traducibile), che possono mostrare i cambiamenti genetici e proteomici nell'ambito dell'asbestosi o del mesotelioma possono rivelare obiettivi che comprendono sia i percorsi dei fattori di crescita che altri. Nel Regno Unito esiste una notevole esperienza su questo approccio alla biologia dei sistemi che può essere utilizzato per studiare la dipendenza del cancro da fattori di crescita (o da altre molecole) e per analizzare le mutazioni genetiche.

Il sequenziamento profondo, un approccio che guarda alle mutazioni della sequenza genetica degli oncogeni noti, per cercare di trovare una sensibilità ad agenti che bloccano i percorsi attivati da queste mutazioni, potrebbe anche essere eseguito su campioni di mesotelioma. Questo permetterebbe l'identificazione di soggetti potenzialmente in grado di promuovere la carcinogenesi e aprire la possibilità di utilizzare composti o farmaci noti contro questi oncogeni. Questi dati potrebbero caratterizzare i futuri lavori e fornire nuovi marcatori per una diagnosi precoce / migliore del mesotelioma e potrebbero potenzialmente contribuire ad un approccio più personalizzato nella cura (ad esempio marcatori prognostici per un intervento chirurgico o una chemioterapia con esito positivo o negativo).

In generale, il lavoro precedente è stato realizzato su piccola scala, esaminando i piccoli insiemi di linee cellulari o di campioni tumorali. Tuttavia si sta lavorando con diversi candidati alla terapia tra i quali VEGF, src, c-met, IGF-IR, AKT, chinasi Aurora, efrine, mesotelina, WT-1, NF2, INK4a e TRAIL. Allo stesso modo alcuni approcci alla chimica di sintesi e medicinale hanno determinato lo sviluppo di farmaci con potenti effetti anti-mesotelioma in vitro, ad esempio una molecola chiamata JBIR-23

### *Comprendere i fattori che promuovono la morte delle cellule del mesotelioma*

Bloccare o promuovere il normale percorso di morte cellulare nelle cellule (apoptosi) costituisce un approccio tradizionale sfruttato da chemioterapie e radioterapie. La crescente conoscenza del percorso di apoptosi sta portando a nuove terapie con piccole molecole mirate su proteine particolari che possono essere specifiche del mesotelioma, riducendo al minimo gli effetti sistemici. Questi comprendono farmaci che agiscono, ad esempio, su HDAC, MET, SRC, WNT, IAP2, e la famiglia di proteine BCL-2 per la sopravvivenza. Una strategia alternativa riguarda l'induzione "sintetico letale" di morte delle cellule tumorali, dove viene sfruttato un difetto noto nelle cellule tumorali, bloccando un secondo percorso sul quale si basa il tumore.

### *Arrestare l'espansione del mesotelioma, inibendo la formazione di vasi sanguigni tumorali*

L'angiogenesi è la crescita di nuovi vasi sanguigni. Bloccare la formazione di nuovi vasi sanguigni nel mesotelioma, e quindi non alimentare i tumori, è una via che ha avuto un certo successo in altri tipi di cancro.

*Usare cellule immunitarie per attaccare il cancro mesotelioma, utilizzando vaccini o strategie di alimentazione di cellule immunitarie*

Modificare il sistema immunitario per combattere ed eliminare le cellule tumorali, con l'impiego di agenti che aumentano le risposte immunitarie, o vaccini, rappresenta un'importante via di studio in tutti i tipi di tumore. In questo ambito, il mesotelioma è stato uno dei tumori più studiati con la sua elevata espressione di una serie di marcatori che rendono le cellule tumorali potenzialmente suscettibili di attacco usando questi metodi.

*Sviluppo di nuovi trattamenti cellulari e di terapia combinata cellulare e genica.*

Le terapie con cellule staminali sono un settore in rapida espansione di studio e il loro utilizzo come vettori per la consegna delle terapie geniche ha dato recentemente risultati positivi in modelli animali di diversi tipi di cancro. Il mesotelioma che cresce all'interno di una cavità pleurica può prestarsi a questo tipo di terapia. Altre vie di studio comprendono terapie geniche mirate per le cellule tumorali, che al momento dell'attivazione portano alla attivazione della chemioterapia e alla distruzione mirata del tumore.

*Comprendere l'effetto del microambiente tumorale*

Le cellule tumorali proliferano in un ambiente che contiene le cellule infiammatorie e stromali che secernono vari fattori (citochine, chemochine, fattori di crescita) e i componenti macromolecolari quali la matrice extracellulare. Vi è un'interazione e un influsso reciproco tra cellule tumorali e queste entità diverse. Le interazioni tra la matrice extracellulare e le cellule tumorali, così come i fattori circolanti modulano la migrazione e l'invasione delle cellule. Finora, il microambiente tumorale del mesotelioma non è stato ben descritto, per questo motivo sarebbe necessario riuscire a caratterizzarlo meglio.

*Comprendere i meccanismi di resistenza alla chemioterapia*

Tra gli obiettivi importanti c'è quello di mirare le attuali terapie a soggetti specifici che sono stati identificati come sensibili alla terapia (evitando quindi di dare un trattamento inefficace a pazienti resistenti). Con gli attuali standard di chemioterapia, probabilmente i due terzi dei pazienti ricevono un trattamento tossico che non dà loro beneficio. La Sintetasi di argininosuccinato (ASS1) ha dimostrato di essere un marcatore affidabile di sensibilità / resistenza al cisplatino nel tumore ovarico (14), e nella prova di ADAM (15) (che inizierà alla fine del 2010) il ruolo di ASS1 come biomarcatore predittivo verrà esaminato in modo prospettico.

Sta anche emergendo l'evidenza che BRCA1 può essere un marcatore per la sensibilità alla vinorelbina e al cisplatino (16). In alternativa, la comprensione dei meccanismi dei medicinali può condurre alla scoperta di nuovi modi di sensibilizzare le cellule tumorali alle terapie attuali, bloccando il loro meccanismo di resistenza.

#### **1.2.4 L'amianto nella carcinogenesi dei tumori non-toracici.**

Data la produzione di citochine endocrine pro-tumore e i fattori di crescita in risposta all'esposizione all'amianto, l'amianto può contribuire alla carcinogenesi di altri tumori non-toracici. Sono necessarie ulteriori ricerche per esaminare il contributo delle risposte dell'amianto alla carcinogenesi di altri tumori non-toracici”.

### **1.3 Screening, diagnosi e prognosi**

#### **1.3.1 Screening**

Data la causa nota del mesotelioma, e degli individui ad alto rischio, lo screening (con TC e possibilmente biomarcatori sierici) rappresenta una possibilità teorica (17). Tuttavia, non è stato ancora identificato alcun metodo probabile di screening, e poiché le opzioni terapeutiche sono limitate, i benefici potenziali sono, nella migliore delle ipotesi, incerti. Ciò nonostante c'è all'orizzonte una serie di opzioni terapeutiche promettenti, per cui il lavoro deve iniziare al più presto possibile per trovare un modo per identificare i pazienti precocemente nella storia naturale della loro malattia. Tale gruppo di pazienti costituirebbe una popolazione ideale sulla quale sperimentare nuovi approcci terapeutici. Inoltre il lungo periodo di latenza rappresenta un modello particolarmente adeguato sia per la diagnosi precoce che per l'intervento precoce.

### **1.3.2 Diagnosi**

Raramente i pazienti presentano sintomi di malattie correlate all'amianto prima di due decenni dall'esposizione, e il mesotelioma può presentarsi con dispnea, dolore toracico, tosse, massa della parete toracica, perdita di peso, febbre e sudorazione eccessiva. Tali sintomi rendono difficile distinguere il mesotelioma da altri problemi più comuni delle vie respiratorie.

I più vecchi marcatori del mesotelioma (come l'acido ialuronico, vari frammenti di citocheratina e altri antigeni tumorali) non sono ritenuti sufficientemente attendibili e, nonostante siano stati proposti marcatori molecolari più recenti, la sensibilità della mesotelina e la specificità della osteopontina sono stati messi in discussione (18).

I ritardi nella diagnosi creano sia nei pazienti che nelle persone che se ne prendono cura una notevole ansia, spesso uno sconforto e, talvolta arrivano a determinare nei pazienti situazioni per cui il paziente stesso non è in grado di ricevere le cure ottimali, perdendo quindi la possibilità di una compensazione precoce. Per la gestione del mesotelioma (19-22) gli orientamenti più avanzati suggeriscono di fare riferimento ad un team multidisciplinare di esperti, e il Department of Health Mesothelioma Framework 2007 (23) ha fornito consulenza a Shas, reti di cancro, PCT e NHS Trust su come organizzare i servizi per i pazienti affetti da mesotelioma. Ad oggi, ne sono stati stabiliti solo alcuni ed è necessario valutare il valore dei MDT specializzati in questa malattia.

### **1.3.3 Stadiazione e risposta**

L'attuale sistema di stadiazione per il mesotelioma è controverso, scarsamente basato sull'evidenza e non applicato in modo coerente. Tuttavia, l'International Association for the Study of Lung Cancer Mesothelioma Staging Project ha recentemente definito delle serie di dati per la raccolta di dati retrospettivi e prospettici. Uno dei problemi è rappresentato dalla valutazione della massa tumorale, ma si sta esplorando la possibilità di una valutazione computerizzata della massa tumorale radiologica che potrebbe essere utilizzata sia per lo sviluppo dello stadio che per valutare la risposta al trattamento.

La sperimentazione SWAMP (South West Area Mesothelioma and Pemetrexed Trial) sta indagando se la PET per il TGV, RM dinamica e / o gli esami del sangue con mesotelina siano in grado di identificare precocemente i responders metabolici dai non-responders al fine di informare la direzione. Ad oggi questo studio ha reclutato circa la metà degli 85 pazienti richiesti.

## **1.4 Cura**

### **1.4.1 Chirurgia**

Le opzioni chirurgiche per il mesotelioma sono limitate.

La pneumonectomia extra-polmonare (EPP) comporta la rimozione della pleura, del polmone, del diaframma omolaterale e, spesso, del pericardio. Sebbene sia stata

fortemente promossa negli Stati Uniti, ciò è stato fatto sulla base di una casistica di pazienti altamente selezionati, e non vi è alcuna evidenza randomizzata a sostegno del suo utilizzo (24). Tuttavia, la sperimentazione di fattibilità dell'UK MARS (Mesothelioma and Radical Surgery) (25) ha randomizzato con successo 50 pazienti per (a) una triplice terapia con chemioterapia, EPP e radioterapia ovvero (b) la stessa chemioterapia e radioterapia, senza intervento chirurgico. I risultati non sono ancora disponibili, anche se ora l'entusiasmo globale per l'EPP sembra diminuire.

La decorticazione tumorale comporta l'apertura del torace, togliendo il rivestimento pleurico dello strato esterno della pleura parietale e, ove possibile, lo strato interno viscerale. Durante il processo curativo, il polmone aderisce alla parete toracica, di fatto cancellando lo spazio pleurico. L'obiettivo della pleurectomia totale salva polmone è la liberazione macroscopica totale del tumore, e la sperimentazione MARS2 è finalizzata a valutare questo approccio, anche se la sua fattibilità può dipendere dai risultati del MARS

La chirurgia toracoscopica video-assistita (VATS), nella quale si accede al polmone attraverso una serie di piccole incisioni tra le costole, può essere utilizzata anche per eseguire una pleurectomia palliativa di riduzione della massa, e la sperimentazione MesoVATS (26) in corso la confronta con la pleurodesi medica, che prevede l'inserimento di talco per far aderire il polmone alla parete toracica allo scopo di evitare un'ulteriore raccolta di liquido. Attualmente la sperimentazione ha raccolto 151 pazienti sul target di 196, e la raccolta potrebbe essere completata entro il settembre 2011. Tuttavia il risultato finale potrebbe non essere disponibile prima dell'inizio del 2013.

La terapia fotodinamica (27), che potenzialmente uccide le cellule tumorali, danneggia le cellule del sangue e stimola una risposta immunitaria, viene utilizzata in alcuni centri, normalmente in concomitanza con la decorticazione chirurgica radicale, con risultati buoni secondo quanto riferito.

#### **1.4.2 Chemioterapia**

Il mesotelioma ha dimostrato di essere estremamente resistente ai farmaci chemioterapici. Nel 2006 Ellis e altri (28) hanno messo insieme i risultati di 111 studi di fase II evidenziando come solo il cisplatino in quanto singolo agente e le combinazioni contenenti cisplatino abbiano determinato tassi di risposta >20%. In termini di sopravvivenza, 3 sperimentazioni cliniche randomizzate (29-31) hanno indicato che il pemetrexed, il raltitrexed, e la vinorelbina potrebbero aumentare la sopravvivenza di una media di 8-10 settimane.

Soprattutto a seguito della sperimentazione Vogelzang, il trattamento di prima linea con cisplatino e pemetrexed è diventato un modello standard mondiale, ed è la sola chemioterapia approvata da NICE nel Regno Unito. E' attualmente in corso presso il Royal Marsden Hospital uno studio di fase II del cisplatino con bortezomib (Velcade), ma è probabile che le sperimentazioni future possano aggiungere nuovi agenti al regime con cisplatino / pemetrexed.

Non esiste alcuno standard accettato di chemioterapia di seconda linea e i risultati degli studi di fase II su nuovi farmaci per la terapia di seconda linea sono stati deludenti (ad esempio, gli studi con sunitinib, sorafinib, dasatinib effettuati all'ASCO nel 2010 hanno mostrato risposte molto limitate (32-34) ), e attualmente una nuova sfida con la stessa combinazione di farmaci (così come con molti altri tipi di tumore) può rappresentare il trattamento il più efficace ( 35).

### **1.4.3 Radioterapia**

Storicamente, la radioterapia ha avuto un uso limitato nel mesotelioma. Ciò è dovuto principalmente alla natura diffusa della malattia (e che la stessa circonda il tessuto polmonare normale), ma è ampiamente utilizzata come profilassi per irradiare i punti di intervento chirurgico (biopsie, drenaggi del torace per versamenti pleurici, ecc), in quanto lo sviluppo del tumore può verificarsi lungo il tratto e provocare metastasi sottocutanee della parete toracica. Tuttavia, vi è scarsa standardizzazione della pratica della radioterapia profilattica e la sua efficacia non è stata dimostrata (36). La proposta sperimentazione PIT (una sperimentazione randomizzata di fase III, che mette a confronto (a) l'irradiazione profilattica dei tratti a seguito di un intervento invasivo della parete toracica e (b) l'assenza di irraggiamento, potrebbe potenzialmente cambiare la pratica in quanto non vi è consenso sul suo utilizzo.. Finora la sperimentazione PIT non è riuscita a garantirsi il finanziamento, ma esiste notoriamente un interesse internazionale per questo tipo di studio e la collaborazione con una organizzazione come l'EORTC può consentire una rapida ricerca di personale e la disponibilità di un risultato che può cambiare la pratica in un periodo di tempo relativamente breve .

Le moderne tecniche di radioterapia (come la radioterapia ad intensità modulata (IMRT), la Tomoterapia, e la Radioterapia ad Arco Rapido) e una migliore comprensione di come praticare chemioterapia e radioterapia in modo sequenziale, sono attualmente in fase di studio per verificare se possano essere usate come cura palliativa ad alto dosaggio per pazienti con sintomi intrattabili incoercibili al trattamento con analgesici oppiacei e, potenzialmente, in alternativa alla chirurgia.

## **1.5 Controllo dei sintomi**

### **1.5.1 Cure palliative**

Normalmente i pazienti affetti da mesotelioma conoscono un lungo periodo di latenza dall'esposizione alla diagnosi (fino a 40 anni), e poi un declino rapido, con un lasso medio di tempo dalla diagnosi alla morte di circa 9-12 mesi. Nel corso di questi ultimi mesi spesso soffrono di dispnea grave, dolore, stanchezza, sudorazione e perdita di peso (37, 38); ognuno di questi sintomi necessita di una gestione personalizzata, ma molti pazienti soffrono tuttora per il mancato accesso alle misure palliative.

Le cure palliative devono essere personalizzate, e potrebbero comportare una panoplia di terapie, tra cui: chirurgia palliativa, chemioterapia di II o III linea, l'inserimento di cateteri intrapleurici per il polmone intrappolato, la cordotomia per il dolore, ecc.. Una questione fondamentale è garantire che i pazienti ricevano tutte le cure di supporto e palliative di cui hanno bisogno, nel momento in cui ne hanno bisogno, e che abbiano facile accesso alle migliori ricerche e trattamenti. Uno studio recente sul tumore del polmone non a piccole cellule (39) ha dimostrato che nei pazienti con malattia avanzata, il ricorso precoce alle cure palliative ha determinato una migliore qualità di vita, minori tassi di depressione, cure di fine vita meno aggressive e, sorprendentemente, una maggiore sopravvivenza.

I pazienti affetti da mesotelioma sperimentano spesso il versamento pleurico, e un piccolo studio pilota a Bristol (finanziato attraverso una serie di piccoli contributi concessi dall'industria farmaceutica) sta esaminando il valore dell'acido zoledronico per questi pazienti. Studi sugli animali stanno dimostrando che l'acido zoledronico ha determinato la riduzione del liquido pleurico maligno e la produzione del tumore e un miglioramento della sopravvivenza.

### **1.5.2 Dispnea**

La dispnea costituisce il sintomo principale riconosciuto dei pazienti affetti da mesotelioma, ma ci si è impegnati in maniera molto limitata nella ricerca per trovare modi per alleviare il disagio provocato dalla mancanza di respiro, anche se il valore degli oppioidi nella dispnea (di qualsiasi causa) è stato confermato da uno studio sistematico (40), e un ulteriore documento ne ha confermato la validità nella dispnea da cancro (41).

Una sperimentazione sul cancro del polmone da parte di Bredin e altri (42) ha verificato l'efficacia di un intervento di cura per la mancanza di respiro (che comprendeva valutazione, consulenza, supporto, formazione e definizione di obiettivi), dimostrando che questo intervento non solo migliorava la dispnea nei pazienti, ma anche il loro status globale di prestazioni e il livello di depressione. Il Time2 in corso (finanziato dalla BLF) sta randomizzando 114 pazienti sia con l'uso di talco che con l'inserimento di un catetere per vedere come poter controllare la dispnea da versamento pleurico.

### **1.5.3 Dolore**

Accanto all'affanno, il sintomo principale dei pazienti affetti da mesotelioma è il dolore, che è spesso forte e cronico, e indicato come decisamente peggiore del dolore di cui soffrono i pazienti affetti da cancro del polmone (43).

Il ruolo delle tecniche neurodistruttive e neuromodulatorie nella gestione del dolore da cancro è ormai riconosciuto, ed esistono prove quantitative per alcuni tipi di tumore, ad esempio blocco del plesso celiaco per carcinoma del pancreas (44), ma la migliore evidenza per gli altri è limitata a casi clinici e a una piccola casistica di casi non controllati.

In alcuni centri si usa la cordotomia percutanea (la recisione dei nervi del midollo spinale che trasportano i segnali nervosi dalla zona colpita dal mesotelioma al cervello) e un'analisi retrospettiva (45) indica che questo metodo riduce in maniera significativa la dipendenza da analgesici forti. Non è ancora stato stabilito il valore della cordotomia, ma è attualmente in corso una revisione sistematica e uno sviluppo di linee guida per l'uso della cordotomia (46).

### **1.5.4 Problemi Psico-sociali**

Negli studi psico-sociali, purtroppo il mesotelioma viene spesso assimilato al cancro polmonare, anche se si tratta di una diversa malattia che colpisce un diverso gruppo di pazienti. La natura stessa del mesotelioma significa che i pazienti e le loro famiglie devono fare i conti con l'ansia (prima e dopo la diagnosi), le indagini e gli interventi traumatici, ricevere le brutte notizie, la mancanza di trattamenti efficaci, il confronto con una malattia terminale, sensi di colpa, come pure reclami, benefici e le procedure medico-legali, e tutto ciò esercita una notevole pressione sulle relazioni.

## **1.6 Altre malattie correlate all'amianto diverse dal mesotelioma**

### **1.6.1 ispessimento pleurico diffuso e placche pleuriche**

Una diagnosi delle placche pleuriche può dar luogo ad un senso di comprensibile ansia e disagio in quanto indica l'esposizione all'amianto e quindi il rischio di più gravi malattie (47). Tuttavia, oggi risulta evidente che nella grande maggioranza dei casi le placche pleuriche in sé, non producono alcun cambiamento fisiologico significativo o la perdita della funzione polmonare, e solo molto raramente danno luogo a sintomi fisici. Inoltre, attualmente non vi sono evidenze mediche disponibili che dimostrino che le placche pleuriche possano diventare maligne o causare il mesotelioma o altre malattie correlate all'amianto; l'idea è quindi che non siano le placche pleuriche in sé stesse a incrementare

direttamente il rischio di sviluppare una grave malattia legata all'amianto, quanto piuttosto l'esposizione all'amianto.

### **1.6.2 Asbestosi**

L'asbestosi è classificata come una malattia polmonare interstiziale, ed è una condizione fibrosante potenzialmente fatale del parenchima polmonare. L'HSE riferisce che nel Regno Unito nel 2007 ci sono stati 96 casi di morte, ma riconosce che molti casi sono stati mal diagnosticati o non diagnosticati del tutto. Passa un lungo lasso di tempo dall'esposizione allo sviluppo di questa patologia progressiva, di cui non si conoscono ancora con precisione i fattori prognostici che la riguardano e che possono determinare differenti velocità di progressione. Non esiste una cura, e i consigli sul sito web dell' NHS (48) non sono considerati utili. Sembra che l'asbestosi e il fumo abbiano un effetto sinergico sul rischio di sviluppo del cancro del polmone, che risulta notevolmente aumentato se il paziente affetto da asbetosi continua a fumare. I pazienti spesso soffrono di dispnea grave alla pari con quella del mesotelioma (eliminerei questa frase che mi sembra poco chiara).

### **1.6.3 Tumore al polmone**

E' ben documentato che negli individui esposti all'amianto esiste un notevole rischio di cancro al polmone e che questo rischio è estremamente elevato se l'individuo è anche un fumatore. Il meccanismo di questo effetto non è noto.

### **1.6.4 Mesotelioma peritoneale**

Poco si sa di questa forma di mesotelioma, che sembra essere più aggressiva del mesotelioma pleurico. Il numero dei casi segnalato nel Regno Unito è limitato, ma questo può dipendere dal fatto che i pazienti vengono visitati da gastroenterologi e chirurghi addominali, e la loro condizione non viene riconosciuta come mesotelioma.

Negli Stati Uniti (dove sembra esservi una maggiore percentuale di mesotelioma peritoneale che altrove) è emerso un consenso al trattamento, con molti pazienti sottoposti a chirurgia citoriduttiva e alla chemioterapia intra-peritoneale, anche se questo regime è raramente disponibile nel Regno Unito.



## **PARTE 2: PROMOZIONE DI UNA NUOVA RICERCA**

## 2.1 Capacità di ricerca

Il Regno Unito ha il tasso di incidenza pro capite delle malattie correlate all'amianto più elevato al mondo, ed ha pertanto l'opportunità di assumere un ruolo guida a livello mondiale nella comprensione e nel trattamento di queste malattie. Nonostante rappresentino un problema grave, le malattie correlate all'amianto sono ancora relativamente non comuni, e di conseguenza la comunità clinica e di ricerca nel Regno Unito è anche relativamente piccola, anche se generalmente ben collegata in rete e, come dimostra la risposta a questo studio, molto entusiasta.

Nella consultazione riguardante questo studio non è stato dimostrato che vi sia una mancanza delle necessarie competenze per la ricerca sulle malattie correlate all'amianto. Ciò che serve è l'applicazione di approcci generici di base, clinici e traducibili. La pressione esistente nel mondo accademico per aumentare le entrate della ricerca, e la natura competitiva del finanziamento della ricerca, crea un incentivo per affrontare quelle che sono percepite come problematiche di ricerca più trattabili, oppure, nel caso della ricerca sul cancro, quei tipi di tumore considerati più facili da studiare e ove sia possibile costruire sui progressi passati. I contro-incentivi sono pertanto necessari, e potrebbero comprendere i finanziamenti mirati (come nel caso dell'attuale iniziativa BLF) e l'indicazione di meccanismi di finanziamento generico che potrebbero essere sfruttati dalla comunità di ricerca.

La storica mancanza di attrattiva nei ricercatori per questo settore, e l'entità relativamente limitata di ricerca svolta, ha in qualche misura alimentato una percezione che i finanziatori della ricerca non sono interessati, o non sono disponibili a finanziare la ricerca sulle malattie correlate all'amianto. Tuttavia, i finanziatori della ricerca hanno dichiarato che non è questo il motivo e che sono condizionati dal limitato numero di proposte di alta qualità che essi ricevono. Il finanziamento mirato che ora viene messo a disposizione rappresenta un'opportunità unica per attirare una certa ricerca di alta qualità e creare una base su cui costruire il lavoro futuro. La comunità di ricerca (sia i ricercatori che i finanziatori) dovrebbe puntare a utilizzare questo come una calamita per attirare esperti da altri settori, nonché brillanti giovani scienziati ai primi passi della loro carriera.

A partire da questo fondamento, i finanziatori della ricerca e la comunità di ricercatori dovrebbero lavorare insieme per sviluppare strategie che servano sia ad aumentare il numero delle proposte di ricerca che vengono presentate sia il tasso di successo nell'ambito di flussi di finanziamento aperti e competitivi. Questo dovrebbe coprire l'intera gamma di studi, dalla scienza di base alle cure palliative, e dovrebbe tener conto di come incoraggiare l'originalità piuttosto che la sola ricerca che è sicura, ma troppo cauta. La ricerca sul mesotelioma, in particolare, ha bisogno di un cambiamento di passo e questo non può venire da un approccio totalmente precauzionale.

Nella parte 1 di questo rapporto abbiamo raggruppato la ricerca in corso in 5 aree che sono tutte necessarie, se vogliamo offrire una migliore speranza in particolare ai pazienti affetti da mesotelioma. Poiché le aree richiedono competenze diverse, noi non le consideriamo in concorrenza tra di loro, né sarebbe utile dare loro una graduatoria di priorità. Ora prendiamo nuovamente in considerazione di volta in volta ciascuna di queste aree per evidenziare all'interno di ciascuna di esse i problemi chiave della ricerca e le priorità, e anche per valutare la maggiore necessità di tessuto del mesotelioma e una più completa informazione clinica. Ci rendiamo conto che l'intera gamma delle esigenze identificate supera di gran lunga ciò che può essere realizzato con i fondi dedicati alla

ricerca sulle malattie correlate all'amianto attualmente disponibili. Parte di queste ricerche può e deve essere sostenuta attraverso gli attuali canali competitivi di finanziamento.

## **2.2 Epidemiologia, eziologia e scienza di base**

Si stima che nel Regno Unito il picco di incidenza del mesotelioma sarà raggiunto tra gli anni 2015 e 2025; si stima altresì che i modelli di incidenza e la popolazione a rischio stiano cambiando. Il monitoraggio di questi cambiamenti è essenziale, per comprendere meglio la malattia, e per l'assegnazione delle risorse. La ricerca deve essere orientata ad esplorare i fattori di rischio coinvolti nel mesotelioma, stimando ad esempio i rischi associati a popolazioni con un' esposizione moderata e bassa, indagando l'attuale incremento del mesotelioma in persone (soprattutto donne) che non hanno una storia professionale di esposizione all'amianto (tale malattia può essere riferita ad altri agenti inalati o a una predisposizione genetica), e verificando infine come mai alcune persone con elevata esposizione non soccombono alle malattie correlate all'amianto.

C'è ancora un ampio disaccordo sulle differenze tra i tipi di fibre nel rischio di cancro al polmone e di mesotelioma, ed è importante realizzare un ulteriore lavoro per chiarire questi aspetti sia nel Regno Unito che nei paesi che stanno ancora utilizzando grandi quantità di amianto.

E' necessario continuare a monitorare i tassi di incidenza, per identificare i sottogruppi ad alto rischio e stimare i rischi delle diverse popolazioni, al fine di comprendere meglio la malattia e definire l'assegnazione delle risorse. L'ultimo decennio ha visto notevoli progressi nella comprensione di base della biologia del mesotelioma e nel Regno Unito vi sono diversi gruppi di alta qualità che si occupano di questo settore della ricerca sperimentando nuovi obiettivi. Questa ricerca sembra però ostacolata dal basso numero di campioni di pazienti e, quindi, gli obiettivi presunti hanno spesso una scarsa efficacia. Inoltre, gli approcci sul genoma alla ricerca di anomalie comuni a tutti i mesoteliomi sono carenti a causa di questa povertà di campioni. Una maggiore disponibilità di campioni di tessuto nel Regno Unito potrebbe favorire l'identificazione e la convalida di obiettivi chiave che potrebbero essere trattati sia con nuovi farmaci che con farmaci esistenti, accelerando in tal modo l'uso da parte dei pazienti (trattato ulteriormente al punto 2.7).

Ci sono molte aree di interesse nella scienza di base e traducibile che possano apportare miglioramenti nella terapia, tra cui:

- l'identificazione delle alterazioni genetiche somatiche che determinano mutazioni attivanti negli oncogeni
- l'amplificazione di percorsi di segnalazione oncogeni che possono essere trattati con composti noti;
- il miglioramento nella nostra comprensione di chemioresistenza, che può portare alla identificazione dei pazienti che risponderanno a terapie e coloro nei quali le costose terapie tossiche sono inutili;
- lo sviluppo di terapie di sensibilizzazione che migliorano l'efficacia degli attuali trattamenti e;
  - sviluppare e valutare sia le nuove terapie e che le terapie ormai note utilizzate in altri tipi di tumore per il trattamento del mesotelioma.

## **2.3 Screening, diagnosi e prognosi**

Lo screening ha senso solo se sono disponibili trattamenti per i pazienti nei quali la malattia è stata identificata in fase precoce. Per questo motivo, e poiché non è ancora stato identificato uno strumento di screening affidabile, lo screening per il mesotelioma

attualmente non rappresenta una valida opzione. Tuttavia, si potrebbero utilizzare gli studi che coinvolgono la sorveglianza di gruppi di individui da industrie particolari per valutare le tecniche per una diagnosi precoce. A sua volta, questo gruppo potrebbe fornire un pool di pazienti con malattia allo stadio precoce per la sperimentazione di nuove opzioni terapeutiche. I ritardi nella diagnosi possono causare ai pazienti (e alle loro famiglie), una notevole ansia e ritardare sia il trattamento ottimale che la compensazione. Così, occorre sviluppare migliori metodi per accelerare e semplificare la diagnosi del mesotelioma, soprattutto per chiarire la differenza tra malattie benigne e maligne. La standardizzazione del percorso diagnostico per garantire un elevato livello di diagnosi del tessuto con campioni biotici di buona qualità è importante, ma una biopsia pleurica di buona qualità rimane un processo relativamente invasivo e nuovi metodi di diagnosi meno invasivi potrebbero avere un notevole impatto sulla rapidità della diagnosi.

## **2.4 Cura**

Il mesotelioma si è rivelato molto resistente al trattamento, ed è necessario che la scienza di base produca nuovi approcci, ad esempio per identificare nuovi obiettivi farmacologici (vedi precedente punto 2.2). La collaborazione internazionale è indispensabile al fine di eseguire studi clinici di dimensioni sufficienti per rilevare in modo affidabile i benefici. E' necessario che vengano apprese le lezioni dall'esperienza in malattie come il cancro del polmone a cellule non piccole, in cui erano necessarie le meta-analisi di migliaia di pazienti per confermare anche il più basilare dei concetti (ad esempio, che la chemioterapia dava benefici).

La ricerca delle tecniche chirurgiche ottimali e i relativi risultati sui pazienti sono importanti, ed è necessario definire il ruolo della radioterapia.

Mentre la chemioterapia con cisplatino e pemetrexed viene ora accettata come trattamento standard di prima linea, permangono numerosi interrogativi che riguardano la chemioterapia, compreso il momento in cui iniziare (in pazienti con sintomi minimi), cosa dare come trattamento di seconda (o terza) linea, e il ruolo della chemioterapia di mantenimento. L'ampia variazione nell'attuale trattamento di seconda linea indica che questa è un'area che necessita di un chiarimento. Progetti di sperimentazione più innovativi (come la sperimentazione multi-arm multi-stage (51) per eliminare trattamenti meno efficaci può essere il modo migliore di procedere, anche se la decisione sul punto finale (possibilmente il controllo dei sintomi) ha bisogno di ulteriore discussione. La definizione di una chemioterapia standard di seconda linea, potrebbe potenzialmente migliorare i sintomi e la qualità della vita e aumentare la sopravvivenza.

Inoltre, si potrebbero valutare diversi modi di erogare la chemioterapia (ad esempio, con la chemio-embolizzazione i farmaci vengono iniettati direttamente in un'arteria che fornisce sangue al tumore, attaccando quindi, in teoria, solo le cellule cancerose e potenzialmente riducendo la tossicità) . Infine, sono urgentemente richiesti indicatori affidabili per la risposta alla terapia, soprattutto per evitare che i pazienti che non rispondono alla terapia possano continuare inutilmente la chemioterapia.

## **2.5 Controllo dei Sintomi**

Molti pazienti presentano sintomi gravi e difficili da trattare e migliori metodi di controllo dei sintomi potrebbero notevolmente migliorare la vita dei pazienti, soprattutto in materia di dispnea e di dolore. In termini di dispnea, si potrebbero esplorare diverse possibilità, ivi compresi i tubi di drenaggio, la decorticazione 1VATS, gli agenti pleurodesi diversi dal talco, e una gestione non medica quali le tecniche di respirazione, ecc. Per quanto riguarda il dolore, la comprensione di come le variazioni genetiche dei recettori oppioidi influenzano la risposta a farmaci come la morfina, e se i livelli di citochine possono essere

utilizzati come biomarcatori del dolore, potrebbero avere importanti implicazioni sul trattamento.

Considerato che i progressi nel trattamento non sono sempre celeri. Varrebbe certamente la pena di considerare la possibilità di ripetere la sperimentazione che ha dimostrato come nel cancro del polmone, un precoce ricorso alle cure palliative abbia determinato il miglioramento della qualità di vita, una riduzione della depressione, e una maggiore sopravvivenza. Inoltre, esplorando nuove vie per aiutare i pazienti (affetti da mesotelioma, e da asbestosi) con i loro problemi di mancanza di respiro (ad esempio, soluzioni semplici, come ventilatorini portatili (59), e di dolore (ad esempio, valutando l'utilizzo di pompe intratecali e dispositivi epidurali), e sviluppando un percorso standard per le cure palliative, tutto questo potrebbe migliorare la vita dei pazienti, di chi li cura, e delle loro famiglie.

Poco è stato fatto per esplorare l'esperienza vissuta dai pazienti e da chi se ne prende cura nel momento in cui viene loro diagnosticato il mesotelioma e di vivere con questa malattia, o come i pazienti hanno ricevuto informazioni circa la loro prognosi e come questo abbia influenzato le loro decisioni relative al trattamento.

## **2.6 Altre malattie correlate all'amianto**

Molti dei temi di ricerca in corso riguardanti il mesotelioma valgono anche per altre malattie correlate all'amianto: comprendere l'epidemiologia, confermare i fattori di rischio, sviluppare tecniche di screening, migliorare la precisione diagnostica, sviluppare un percorso di cure palliative, ed esplorare interventi per la mancanza di respiro.

In particolare la ricerca potrebbe comprendere: uno studio epidemiologico con uno sguardo sulla storia naturale (sintomi e prognosi) e sui rischi di malattia associati alle placche pleuriche, migliorando la precisione diagnostica dell'asbestosi, in particolare per l'asbestosi lieve, che non è radiologicamente distinguibile dai cambiamenti della fibrosi interstiziale dovuta all'invecchiamento (52), esaminando i legami tra amianto e tumore del polmone, e monitorando l'incidenza, il trattamento e la prognosi dei pazienti affetti da mesotelioma peritoneale.

Tutto ciò può richiedere la collaborazione con altre comunità cliniche.

Il piccolo gruppo di pazienti con mesotelioma peritoneale, spesso trascurato, necessita una indagine. L'incidenza è probabilmente sottostimata, e nel Regno Unito l'esperienza in questo settore è limitata. Rispetto agli Stati Uniti, dove esiste un consenso per quanto riguarda il trattamento standard, nel Regno Unito il trattamento è raramente disponibile. Un punto di partenza potrebbe quindi essere una verifica per determinare l'incidenza, il trattamento, e la prognosi.

## **2.7 Esigenze Infrastrutturali; Bio-banca e Registro Nazionale**

Molti dei partecipanti a questo studio hanno citato la mancanza di tessuto e di buoni dati clinici come il maggiore ostacolo alla ricerca. La priorità più comunemente suggerita è stata la creazione di un Registro Nazionale delle malattie connesse all'amianto e di una Bio-banca per sostenere la ricerca, e portare il Regno Unito in prima linea nel lavoro relativo a questo campo.

-----

16 1 Chirurgia toracoscopica video-assistita

Oggi il valore di tali biobanche / registri in altri tipi di tumore (come il Liverpool Lung Project (53) è evidente in quanto essi possono sostenere non soltanto gli studi nazionali, ma si

possono anche impostare collaborazioni a livello internazionale (sia attraverso il passaggio di dati ai gruppi che ne fanno richiesta sia combinando i dati con altri database).

Il valore della raccolta di tessuto (insieme ai relativi dati clinici) da tutti i pazienti affetti da malattie correlate all'amianto nel Regno Unito non può essere sopravvalutato, ed è stato oggetto di una raccomandazione del NCRI Strategic Planning Group Report nel 2006 (54). Nel Regno Unito nessun centro è in grado di fornire un numero di pazienti sufficiente per realizzare una ricerca traducibile affidabile, ma la messa in comune dei tessuti potrebbe costituire l'infrastruttura per gli aspetti traducibili della sperimentazione clinica, la capacità di esaminare rapidamente nuovi obiettivi per la terapia farmacologica, e rappresentare una risorsa unica per le nuove tecnologie quali la proteomica a sequenziamento profondo..

L'istituzione di una nuova biobanca non può essere intrapresa con leggerezza e richiede un consistente impegno di risorse. Uno studio di fattibilità dovrebbe costituire la prossima tappa per esaminare questioni come:

- Quali sono attualmente le fonti del tessuto e quali le limitazioni
- se sia opportuno avere una banca "virtuale" (utilizzando gli archivi del dipartimento locale di patologia come strumento di memorizzazione), o una banca "centrale" (la cui costituzione da zero sarebbe molto costosa, richiederebbe parecchio tempo, e dovrebbe superare la riluttanza a centralizzare il materiale dei reparti di patologia ), o se ripiegare su una banca di tessuti esistente.
- Quale materiale depositare in banca: tessuti congelati (a volte considerati come l'ideale, ma costoso da fare bene), blocchi di paraffina, liquido pleurico, ecc
- Se sia opportuno o meno inserire tessuti da autopsia in quanto è stato dimostrato che è possibile raccogliere materiale, e che il DNA può essere estratto da tali campioni, prelevati entro una settimana dalla morte (55).
- Come garantire la disponibilità di tessuto sufficiente in quanto normalmente in biopsia vengono prelevati solo piccoli campioni, spesso usati completamente per la diagnosi, e / o messi a disposizione del giudice (considerando le richieste di compensazione)
- Come assicurare una recuperabilità affidabile (che è la chiave di una banca efficace), che comprenda la possibilità di cercare il database, di iscrivere e togliere dal registro i campioni.
- La proprietà, la responsabilità, l'etica, il consenso, la proprietà intellettuale, ecc
- Come garantire la sostenibilità. Inoltre, le banche dei tessuti sono tanto più preziose se supportate da dati clinici collegabili, e quindi un altro (o lo stesso) gruppo avrebbe bisogno di valutare la fattibilità di costituire un Registro Nazionale delle Malattie correlate all' amianto.

Tale registro dovrebbe sostenere l'analisi e la comprensione dei trend di incidenza e mortalità, nonché sostenere il miglioramento nei vari stadi della malattia. Lo studio Chimp (un 'analisi sull'utilizzo della chemioterapia nel mesotelioma) (56) ha dimostrato che tale raccolta di dati è fattibile, e alcuni gruppi già raccolgono i dati sulle malattie correlate all'amianto. I Registri dei Tumori raccolgono dati sul mesotelioma, ma almeno in passato, la mancanza di una conferma istologica della diagnosi ha determinato in molti casi segnalazioni inferiori alla realtà.

Il National Lung Cancer Audit (LUCADA) 57, ha raccolto dati sul mesotelioma sin dal 2005 ma ci vorrebbe una significativa espansione del dataset per coprire tutto ciò che potrebbe essere necessario per un registro dei tumori. Il Centro per la Salute e la Salute Ambientale raccoglie i dati su tutte le malattie respiratorie che si ritiene siano dovute a fattori professionali o legati al lavoro attraverso il suo progetto SWORD (58), anche se questo riguarda solo un campione di casi incidenti. Inoltre, l'NHS, HES e NCIN rappresentano un unico quadro unitario che contribuisce a individuare e seguire i pazienti. Pertanto

l'istituzione di un adeguato Registro Nazionale sulle malattie connesse all'amianto porrebbe il Regno Unito tra i leaders mondiali (attualmente solo la Western Australia ne ha uno) e potrebbe idealmente essere costruito sulle risorse esistenti, piuttosto che tentare di istituire un registro indipendente.

## **2.8 Coordinamento**

Il presente studio ha evidenziato che nel Regno Unito sono presenti tutti gli ingredienti i per dare impulso alla ricerca sul mesotelioma e altre patologie connesse all'amianto.

I componenti chiave sono competenza, idee di ricerca, entusiasmo e una modesta quantità di finanziamenti dedicati, che possono essere utilizzati per alimentare uno sforzo maggiore se gestito abilmente.

Per garantire l'uso più efficace delle risorse per la ricerca e la traduzione dei risultati della ricerca nella pratica, sarebbe utile un certo coordinamento strutturato. Questo permetterebbe di riunire insieme diverse discipline per condividere i dati e per affrontare le questioni più difficili, e di integrare la ricerca attraverso l'intero spettro dalla scienza di base alle cure palliative in modo tale che i ricercatori possano capire il proprio contributo nell'ambito del quadro completo. Questo servirebbe anche a massimizzare le opportunità offerte ai pazienti di partecipare alla ricerca attraverso sperimentazioni cliniche o donazione di tessuti.

Sarebbe anche opportuno prendere in considerazione la possibilità di istituire un mezzo di comunicazione nel Regno Unito, che possa riunire tutti i componenti sotto un unico emblema, favorendo la collaborazione. L'esigenza di un tale coordinamento a livello nazionale è stato sottolineato dal vasto lavoro già svolto in questo settore dal gruppo di sviluppo NCARD (61), quantunque noi crediamo che si potrebbe ottenere molto con un investimento relativamente modesto, per la funzione di coordinamento.

Le attività potrebbero comprendere:

- Riunire i gruppi interessati a condividere informazioni e idee. Questo comprenderebbe il CNRI , sotto-gruppo per il mesotelioma, finanziatori della ricerca, scienziati, medici, gruppi di pazienti, enti benefici a favore del mesotelioma, ecc.
- Organizzare conferenze scientifiche riguardanti tutte le relative discipline
- Lavorare con il National Cancer Research Network per incrementare le sperimentazioni sul mesotelioma
- Mantenere un sito web che riporti le indicazioni per i meccanismi di finanziamento e altre risorse basate sul web e mirate ad aiutare i ricercatori a garantirsi il finanziamento
- pubblicazione di relazioni sui progressi realizzati
- Facilitare il dialogo e l'impostazione di una strategia di collaborazione tra ricercatori e finanziatori
- Garantire uno stretto contatto tra ricercatori e le prestazioni del servizio clinico attraverso il Servizio Sanitario Nazionale
- Favorire i collegamenti internazionali

## **2.9 Sintesi : la via da seguire**

Vi è spazio per nuove ricerche in tutte le aree oggetto della presente relazione, e questo studio ha messo in risalto alcune importanti questioni relative alla ricerca. Inoltre, lo studio non ha rilevato alcuna mancanza di capacità di ricerca - ciò che serve è l'applicazione di approcci generici di base, traducibili e clinici. Vi è quindi la necessità di ricercatori esperti in altre aree di ricerca sui tumori o sulle malattie respiratorie, disponibili ad applicare le loro competenze alle sfide poste dal mesotelioma e dalle altre patologie correlate all'amianto. Alcuni finanziamenti dedicati sono ora disponibili e questo dovrebbe fungere da incentivo e un nucleo attorno al quale costruire un corpo più grande di lavori sostenuti attraverso flussi

di finanziamento competitivi. Permangono le sfide nel rendere disponibili per la ricerca i tessuti del mesotelioma, unitamente ai relativi dati clinici. Questi richiedono analisi più dettagliate di quanto sia stato possibile nell'ambito della presente relazione. In particolare con l'entrata in funzione del nuovo finanziamento, i finanziatori della ricerca e la comunità di ricercatori dovrebbero prendere in considerazione la necessità di un maggiore coordinamento, che potrebbe essere costruito sulle strutture esistenti in modo economicamente vantaggioso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Selikoff IJ, Hammond EC, Churg J. Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA* 1964, 188, 22-6
2. 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
3. LaDou J. The asbestos Cancer Epidemic. *Environmental Health Perspectives* 2004, 112, 285-90
4. WHO. Elimination of asbestos-related diseases:  
[http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_OEH\\_06.03\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_OEH_06.03_eng.pdf)
5. ONS Mortality Statistics. Annual breakdown of deaths registered:  
<http://www.statistics.gov.uk/statbase/Product.asp?vlnk=15096>
6. HSE: deaths from mesothelioma: <http://www.hse.gov.uk/statistics/tables/meso01.htm>
7. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, et al. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005, 92, 587-93
8. Mak V, Davies E, Putcha V, et al. The epidemiology and treatment of mesothelioma in South East England 1985-2002. *Thorax* 2008, 63, 160-6
9. Tan E, Warren N, Darnton AJ, et al. Projection of mesothelioma mortality in Britain using Bayesian methods. *Br J Cancer* 2010, 103, 430-6
10. HSE website: <http://www.hse.gov.uk/statistics/causdis/asbestos.htm>
11. HSE: mesothelioma by region and occupation:  
<http://www.hse.gov.uk/statistics/causdis/mesothelioma/region.htm>
12. MALCS: <http://www.cancerhelp.org.uk/trials/a-study-looking-at-the-occupations-of-men-and-women-and-the-development-of-mesothelioma-and-lung-cancer>
13. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Special Report: Policy. A review of human carcinogens – Part C: metals, arsenic, dusts and fibres. *Lancet Oncology*, 2009, 10, 453-4
14. Nicholson LJ, Smith PR, Hiller L, et al. Epigenetic silencing of argininosuccinate synthetase confers resistance to platinum-induced cell death but collateral sensitivity to arginine auxotrophy in ovarian cancer. *Int J Cancer* 2009, 125, 1454-63
15. ADAM trial: <http://science.cancerresearchuk.org/research/who-and-what-we-fund/browse-by-location/london/barts-and-the-london-nhs-trust/grants/peter-szlosarek-7740-cruk-07-026-adam-a-randomisedstratified>
16. BRCA1:  
<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0003695>
17. Pass HI, Carbone M. Current status of screening for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009, 21, 97-104
18. Grigoriu BD, Grigoriu C, Chanine B, et al. Clinical utility of diagnostic markers for malignant pleural mesothelioma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009, 71, 31-8
19. BTS Statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007, 62, ii1-19
20. Stahel RA, Weder W, Lievens Y, Felip E. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010, 21 (suppl 5), v126-8



21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Malignant Pleural Mesothelioma [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
22. Scherpeel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Resp J* 2010, 35, 479-495
23. Department of Health: Mesothelioma Framework: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_072348](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_072348)
24. Cao CQ, Yan TD, Bannon PG, et al. A Systematic Review of Extrapleural Pneumonectomy for Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2010 [epub ahead of print]
25. Treasure T, Waller D, Tan C, et al. The mesothelioma and radical surgery randomized controlled trial. The MARS feasibility study. *J Thorac Oncology* 2009, 4, 1254-8
26. MesoVATS trial: <http://public.ukcrn.org.uk/search/StudyDetail.aspx?StudyID=1352>
27. Friedberg JS. Photodynamic therapy as an innovative treatment for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009, 21, 177-87
28. Ellis P, Davies AM, Evans WK, et al. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2006, 1, 591-601
29. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003, 21, 2636-44
30. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 1;23(28):6881-9.
31. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P. et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomized trial. *Lancet* 2008, 371, 1685-94
32. ASCO 2010: phase II study of sorafenib: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=74&abstractID=44002](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=44002)
33. ASCO 2010: phase II study of dasatinib: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=74&abstractID=51074](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=51074)
34. ASCO 2010: phase II study of sunitinib: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=74&abstractID=48942](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=48942)
35. La Verde et al, A retrospective analysis of second-line chemotherapy for malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 2010, 28, 15s, (suppl; abs 7040)
36. Lee C, Bayman N, Swindell, R, Faivre-Finn C. Prophylactic radiotherapy to intervention sites in mesothelioma: a systematic review and survey of UK practice. *Lung Ca* 2009, 66, 150-6
37. Hughes N, Arber A. The lived experience of patients with pleural mesothelioma. *Int J Palliat Nurs.* 2008, 14, 66-71
38. Abraham JL. Palliative care for the patient with mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009, 21, 164-71
39. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010, 363, 733-42
40. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002, 57, 939-44

41. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici PM, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnoea: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008, 26, 2396-404
42. Bredin M, Corner J, Krishnasamy M, et al. Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. *BMJ* 1999, 318, 901-4
43. Nowak AK, Stockler MR, Byrne MJ. Assessing quality of life during chemotherapy for pleural mesothelioma: feasibility, validity, and results of using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module. *J Clin Oncol* 2004, 22, 3172-80
44. Polati E, Luzzani A, Schweiger V, et al. The role of neurolytic celiac plexus block in the treatment of pancreatic cancer pain. *Transplant Proc* 2008, 40, 1200-4
45. Jackson MB, Pounder D, Price C, et al. Percutaneous cervical cordotomy for the control of pain in patients with pleural mesothelioma. *Thorax* 1999, 54, 238-41
46. Liverpool Cancer Trials Unit: INPIC: [http://www.lctu.org.uk/trial/trials\\_open.asp?id=66](http://www.lctu.org.uk/trial/trials_open.asp?id=66)
47. Ministry of Justice statement: <http://www.justice.gov.uk/news/announcement250210a.htm>
48. NHS Choices website: <http://www.nhs.uk/Conditions/Asbestosis/Pages/Treatment.aspx>
49. deleted
50. deleted
51. Parmar MK, Barthel FM, Sydes M, et al. Speeding up the evaluation of new agents in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008, 100, 1204-14
52. Copley SJ, Wells AU, Hawtin KE, et al. Lung morphology in the elderly: comparative CT study of subjects over 75 years old versus those under 55 years old. *Radiology* 2009, 251, 566-73
53. Liverpool Lung Project: <http://www.roycastle.org/content/LeftNavigation/Research11/LiverpoolLungProject.aspx>
54. Lung Cancer Research in the UK 2006. Report of the NCRI Strategic Planning Group on Lung Cancer: <http://www.ncri.org.uk/includes/Publications/reports/LCReport.pdf>
55. Autopsy harvesting: <http://www.gift.leeds.ac.uk/index.html>
56. The Chimp study: <http://www.mesothelioma.uk.com/>
57. The LUCADA audit: <http://www.ic.nhs.uk/services/national-clinical-audit-support-programme-ncasp/cancer/lung>
58. Centre for Occupation and Environmental Health: Surveillance of Work-Related and Occupational Respiratory Disease: SWORD: <http://www.medicine.manchester.ac.uk/oeh/research/thor/schemes/sword/>
59. Schwartzstein RM, Lahive K, Pope A, et al. Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136, 58-61
60. deleted
61. NCARD: <http://www.ncard.org.uk/>

## ACKNOWLEDGEMENTS

This review was undertaken by: Richard Stephens (Retired, previously Research Scientist, MRC Clinical Trials Unit, London), Mick Peake (Consultant in Respiratory Medicine, University of Sheffield), Sam Janes (Consultant Physician, Centre for Respiratory Research, University College London), and Jane Cope (Director, NCRI, London). We would particularly like to thank:

- Elizabeth Chale-Pepito and Angela Hagan at the NCRI for all their help,
- Margaret Ancobiah, Jon Ayres, Brian Clark, Jackie Douglas, Stuart Griffiths, Ian Jarrold, Brian Kazer, Mark Lowdell, Malcolm Mason, Nick Morrell, Phil Quirke, and Henry Taylor for their important contributions,

and

- Angela Hurlstone, Eileen Loucaides, Dawn McKinley, Justine Windsor, and Sharon Woolston, for circulating the request for ideas to their groups,

Contributions were received from:

- Sam Ahmedzai (Professor of Palliative Medicine, University of Sheffield)
- Steve Albelda (University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, US),
- Hugh Antrobus (Consultant Anaesthetist, Warwick)
- Anne Arber (Lecturer in Cancer and Palliative Care, University of Surrey, Guildford)
- David Ardron (Chair of the NCRI Patient Liaison Group, and on behalf of the NCRI Lung Cancer CSG patient representatives)
- Paul Baas (Consultant Medical Oncologist, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam)
- Paul Beckett (Consultant Chest Physician, and on behalf of the British Thoracic Society Lung Cancer and Mesothelioma Specialist Advisory Group),
- Pauline Brearley (Wife of mesothelioma patient)
- Sherwood Burge (Consultant Respiratory Physician, Birmingham)
- Helen Clayson (Medical Director, St Mary's Hospice, Cumbria)
- Paul Cook (Consultant in Palliative Care and Pain Medicine, Oldham)
- David Cox (Deputy Director, Research Faculty, R&D Directorate, Department of Health, London)
- Clare Darlington (Associate Lung Cancer Nurse Specialist, Nottingham)
- Liz Darlison (Macmillan Consultant Nurse, Mesothelioma UK, Leicester)
- Robert Davies (Professor of Respiratory Medicine, Oxford Radcliffe Hospital)
- Adrian Dobbs (Synthetic and Medicinal Chemistry Research Group, Queen Mary University, London)
- John Edwards (Consultant Thoracic Surgeon, Sheffield)
- Tim Eisen (Professor of Medical Oncology, Cambridge, and Chair of the NCRI Lung Cancer CSG)
- Corinne Faivre-Finn (Consultant Clinical Oncologist, Christie Hospital Manchester)
- Malcolm Feigen (Senior Radiation Oncologist, Heidelberg, Australia)
- Emanuela Felley-Bosco (Laboratory of Molecular Oncology, Zurich)
- Dean Fennell (Consultant in Thoracic Medical Oncology, Belfast)
- Patricia Fisher (Consultant Clinical Oncologist, Sheffield)
- David Fishwick (Reader in Respiratory Medicine, University of Sheffield, on behalf of the GORDS (Group of Occupational Respiratory Disease Specialists))
- Jesme Fox (Medical Director, Roy Castle Lung Cancer Foundation, Liverpool)
- Kate Hill (Research Fellow, University of Leeds & Trustee, June Hancock Mesothelioma Research Fund)
- Marie-Claude Jaurand (Director of Research, INSERM, Créteil, France)
- Peter Jenkins (Consultant Clinical Oncologist, Cheltenham)
- Nicola Johnson (Daughter of mesothelioma patient)
- Keith Kerr (Consultant Histopathologist, Aberdeen Royal Infirmary)
- Loic Lang-Lazdunski (Consultant Thoracic Surgeon, Guys Hospital, London)
- Andrew Lawson (Medical Ethicist and Consultant in Pain Medicine, London, and mesothelioma patient)
- Michael and Christina Layhe (Mesothelioma patient and spouse)
- Gary Lee (Professor of Respiratory Medicine, Perth, Australia)
- Michael Lees (Asbestos in Schools Group)
- Michael Lind (Professor of Oncology, University of Hull)
- Anna Lock (Palliative Medicine Clinician, Coventry)

- Fergus Macbeth (NICE, London)
- Julie Macdougall (Daughter of mesothelioma patient, and Trustee of the John Macdougall Mesothelioma Fund, Fife)
- Stefan Marciniak (MRC Clinical Scientist and Honorary Consultant Physician, Cambridge)
- Nick Maskell (Senior Lecturer, University of Bristol)
- Martin Muers (Consultant Chest Physician, Leeds)
- Susan Murray (on behalf of the Unite Union)
- Luciano Mutti (Head of Department of General Medicine, Vercelli, Italy)
- Richard Neal (Clinical Senior Lecturer in General Practice, Cardiff University)
- Geoff Newman (Consultant Clinical Oncologist, Brighton)
- Andrew Nicholson (Consultant Histopathologist, Royal Brompton and Harefield NHS Trust, London)
- Anna Nowak (Consultant Medical Oncologist, The University of Western Australia, Crawley, Australia)
- Ken O'Byrne (Consultant Medical Oncologist, Dublin, and on behalf of the British Thoracic Oncology Group)
- Mandy Overton (Daughter of mesothelioma patient)
- Alan Parker (Mesothelioma patient carer)
- Therese Partridge-James (Macmillan Lung Cancer Nurse Specialist, Frimley)
- Neal Patel (Head of Corporate Communications, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain)
- Julian Peto (London School of Hygiene and Tropical Medicine, London)
- Sanjay Popat (Consultant Medical Oncologist, Royal Marsden Hospital, London)
- Robert Rintoul (Consultant Respiratory Physician, Papworth Hospital, Cambridge)
- Robin Rudd (Consultant Medical Oncologist, St Bartholomew's Hospital, London)
- Christopher Satur (Consultant Cardiothoracic Surgeon, Stoke on Trent)
- Michael Shackcloth (Consultant Thoracic Surgeon, Liverpool)
- Riyaz Shah (Consultant Medical Oncologist, Maidstone)
- Graham Sherlock-Brown (Mesothelioma patient)
- Philip Smith (Managing Director, Reg10 Ltd)
- Robert Souhami (Professor of Medical Oncology, University College Hospital, London)
- Stephen Spiro (Department of Thoracic Medicine, University College London)
- Peter Szlosarek (CRUK Clinical Scientist and Senior Lecturer in Medical Oncology, St Bartholomew's Hospital, London)
- Zsuzsanna Tabi (Senior Lecturer in Immunology, Cardiff)
- Angela Tod (Principal Research Fellow, Centre for Health and Social Care Research, Sheffield)
- Tom Treasure (Clinical Operations Research Unit, University College, London)
- Jan van Meerbeeck (Department of Thoracic Oncology, Ghent, Belgium)
- Tony Whitston (Greater Manchester Asbestos Victims Support Group, and on behalf of the Asbestos Victims Support Groups' Forum UK)
- David Waller (Senior Lecturer Thoracic Surgery, Leicester, and on behalf of the NCRI Lung CSG mesothelioma subgroup)
- Andrew Wilcock (Macmillan Reader in Palliative Medicine and Medical Oncology, Nottingham)
- Christopher Wild (Director, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France)
- Anne Willis (Director, on behalf of the MRC Toxicology Unit, Leicester)
- Nicholas Vogelzang (Medical Director, Comprehensive Cancer Centres of Nevada, Las Vegas)
- Janette Young (Daughter of mesothelioma patient)

National Cancer Research Institute  
Angel Building British Lung Foundation,  
407 St John Street 73-75 Goswell Road,  
London EC1V 4AD London, EC1V 7ER  
<http://www.ncri.org.uk> <http://www.lunguk.org>