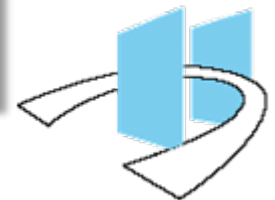
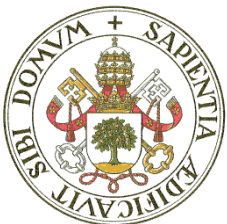






Tratamiento multimodal del mesotelioma pleural difuso maligno

Félix Heras Gómez
Cilleruelo A, Gregorio B, Matilla JM, G^a Yuste M.
Servicio de Cirugía Torácica
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
www.felixheras.es



Mesotelioma pleural

Tumor maligno de las células mesoteliales pleurales



Agresivo

Infiltrativo

Mesotelioma pleural

Tumor maligno de las células mesoteliales pleurales



Agresivo

Infiltrativo

Mesotelioma pleural

Tumor maligno de las células mesoteliales pleurales



Agresivo
Infiltrativo

Mal pronóstico
Baja supervivencia

* 176 cuidados paliativos:
6,8 meses

** 312 mesoteliomas operados
Epiteliales: 15,3 meses
Sarcomatoides: 5 meses
Mixtos: 10,1 meses

* Riffié P. *Rev Mal Respir* 2006; 23: 11S77-80

** Balduyck B. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 907-11

Mesotelioma pleural

Tratamiento quirúrgico: Objetivo

Realizar resección macroscópica completa del proceso *

NO

Escasa experiencia

Tratamiento controvertido

Malos resultados

Morbimortalidad elevada

Baja supervivencia

SI

Mejor diagnóstico

Métodos de imagen

Inmunohistoquímica

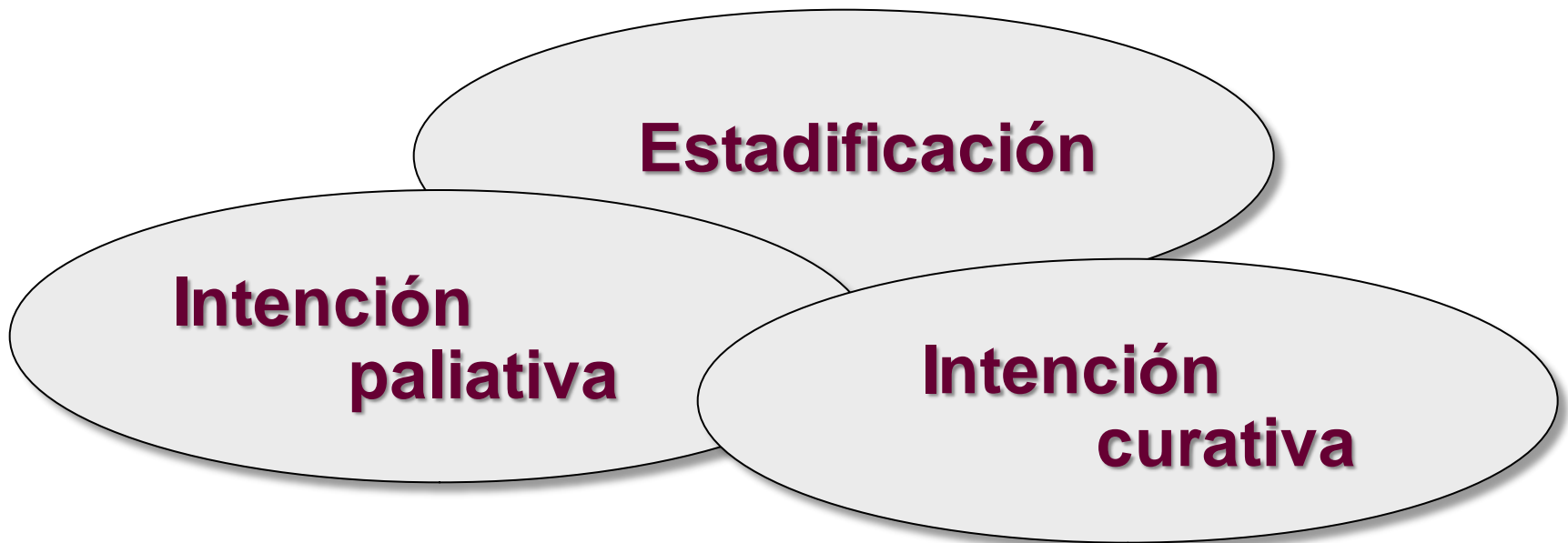
M Electrónica

Estadificación adecuada

* Sugarbaker DJ. *Exper Rev Respir Med*2010; 4: 363-72

Mesotelioma pleural

Tratamiento quirúrgico



Drenaje simple

Pleurodesis (talco)

Derivación pleuroperitoneal

Pleurectomía parcial

Pleurectomía / Decorticación

Pleuroneumonectomía

Mesotelioma pleural

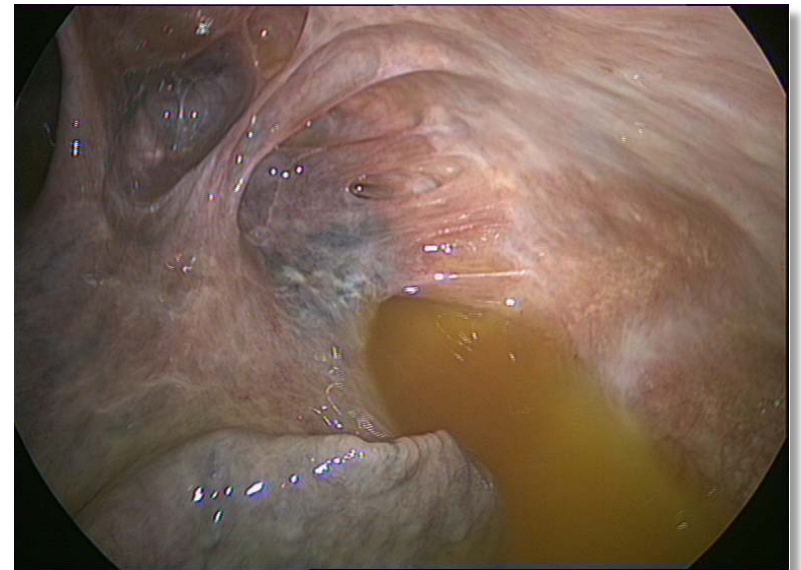
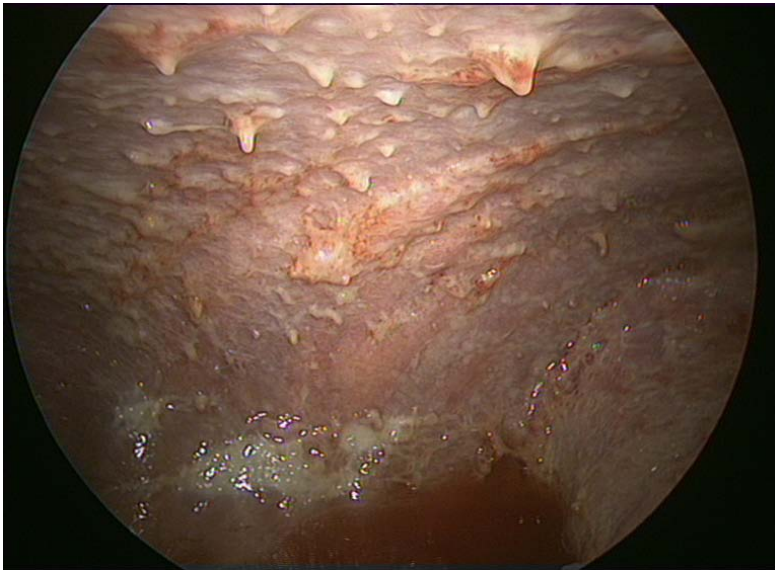
Tratamiento quirúrgico

**Pleurectomía
Decorticación**

Estadios iniciales

Estadios localmente avanzados

Pleuroneumonectomía



Mesotelioma pleural

Tratamiento quirúrgico

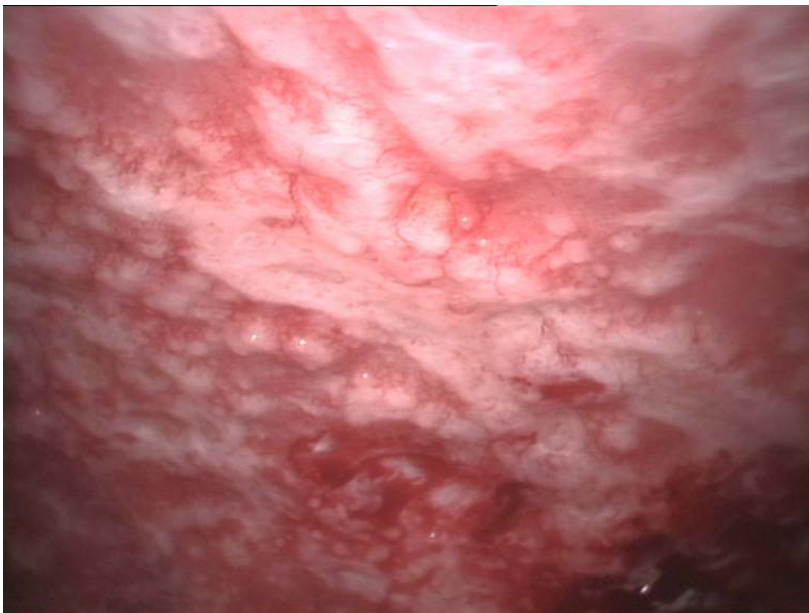
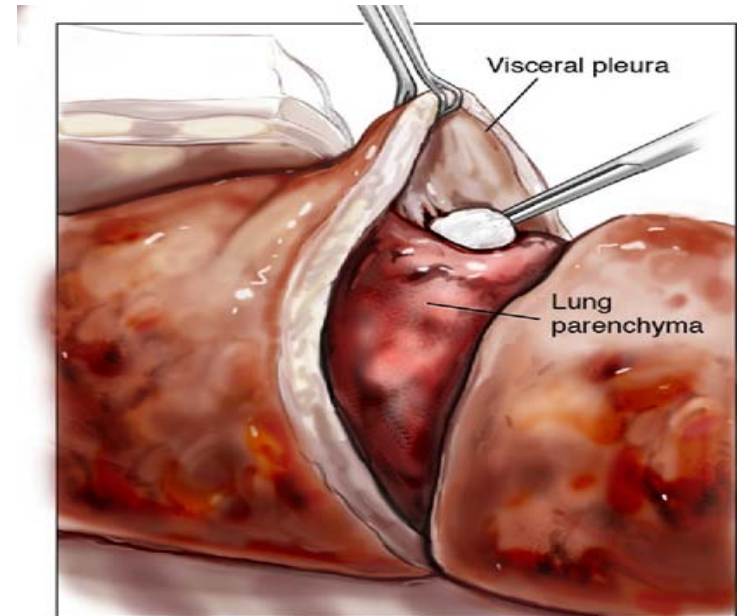
**Pleurectomía
Decorticación**



Mesotelioma pleural

Tratamiento quirúrgico

**Pleurectomía
Decorticación**



Mesotelioma pleural

Resultados Pleurectomía / Decorticación

Morbilidad

15 a 30 % según las series

Morbilidad	
Respiratoria: neumonía, atelectasia, etc.	7 %
Cardiaca: arritmias	5 %
Fuga aérea persistente, enfisema subcutáneo	4 %
Hemorragia	3 %
Empiema	2 %

Mortalidad *

4 % (n= 13 / 278)

Supervivencia media

16 meses (n= 278) * – 10,3 meses (n= 90) **

* Flores R. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6

** Luckraz H. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37; 552-6

Mesotelioma pleural

Tratamiento quirúrgico

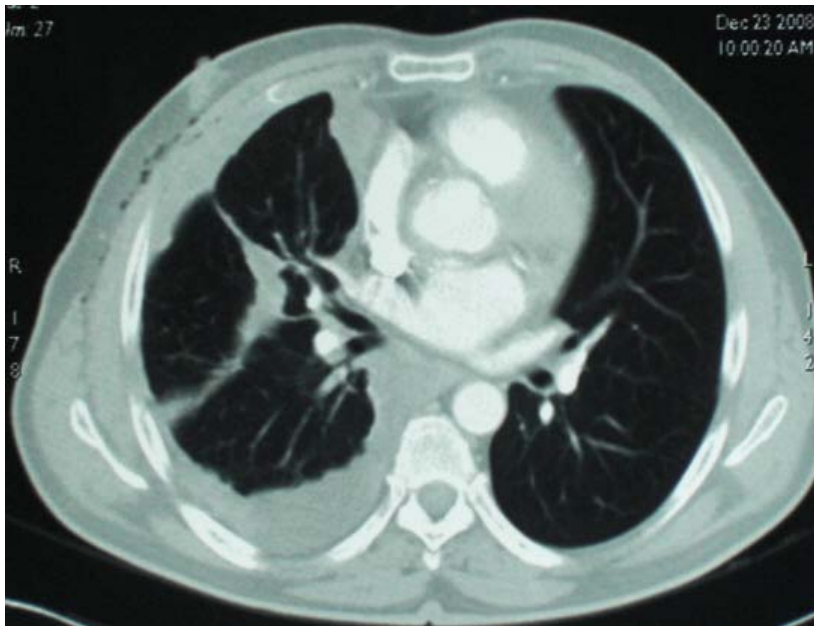
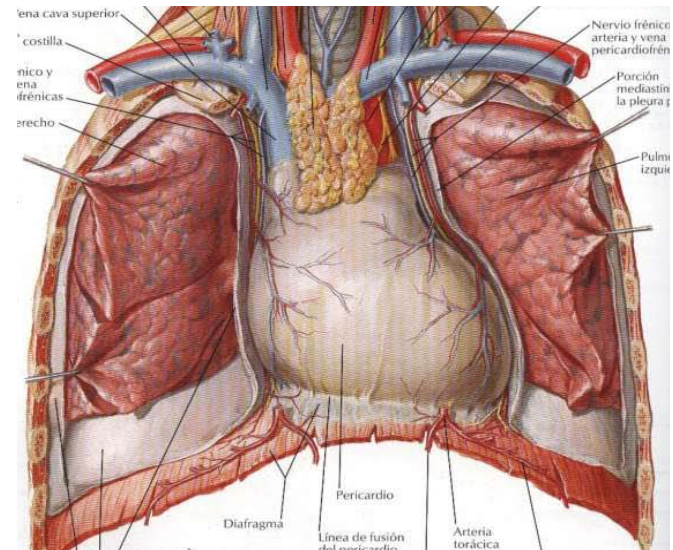
Pleuroneumonectomía



Mesotelioma pleural

Tratamiento quirúrgico

Pleuroneumonectomía



Mesotelioma pleural

Tratamiento quirúrgico

Pleuroneumonectomía

Criterios selección pacientes *

Karnofsky: > 70

Función renal: Creatinina < 2 mg/dL

Función hepática: GOT < 80 UI/L, B total < 1,9 mg/dL, T protrombina < 15 s

Función pulmonar: ppo FEV1 > 0,8 L

Función cardíaca: normal con FE > 45%



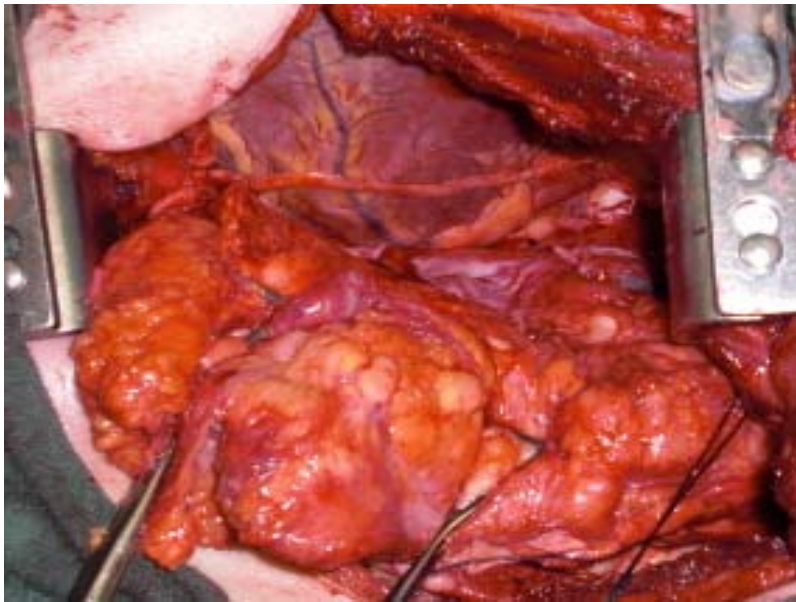
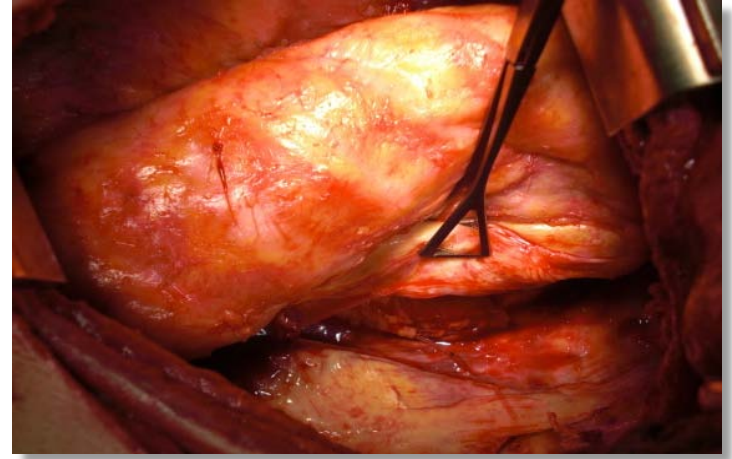
Enfermedad limitada a un sólo hemitórax sin extensión extradiafragmática, extrapericárdica ni invasión de pared torácica

* Sugarbaker DJ. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 138-46

Mesotelioma pleural

Tratamiento quirúrgico

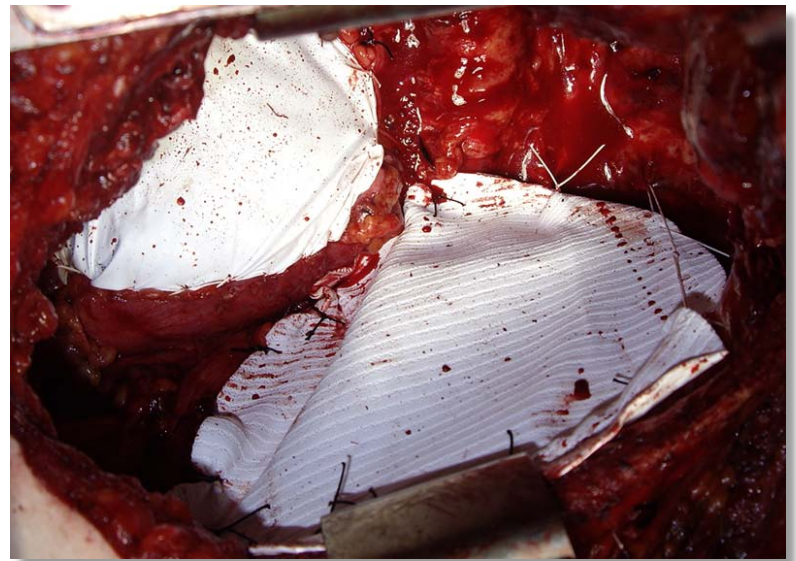
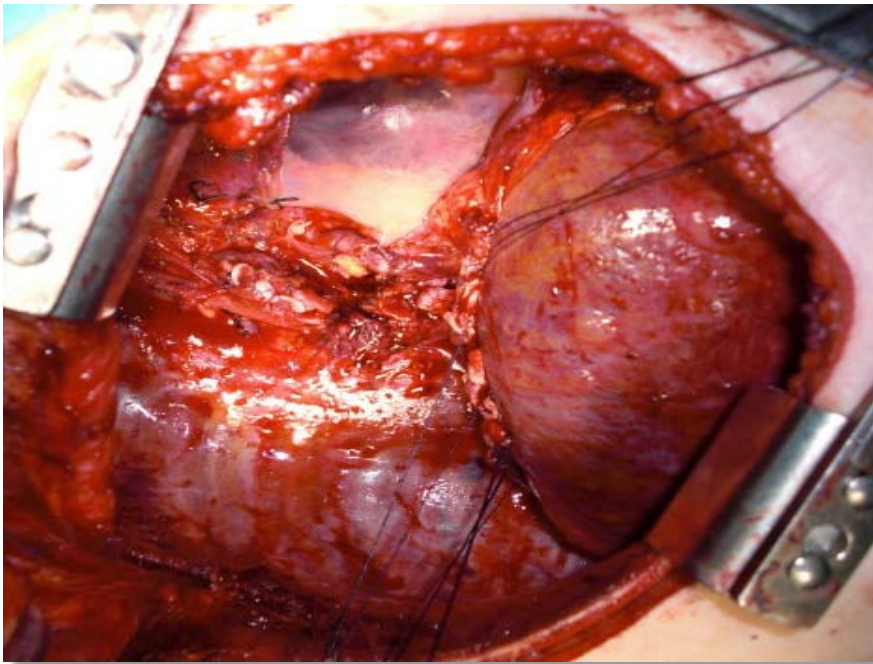
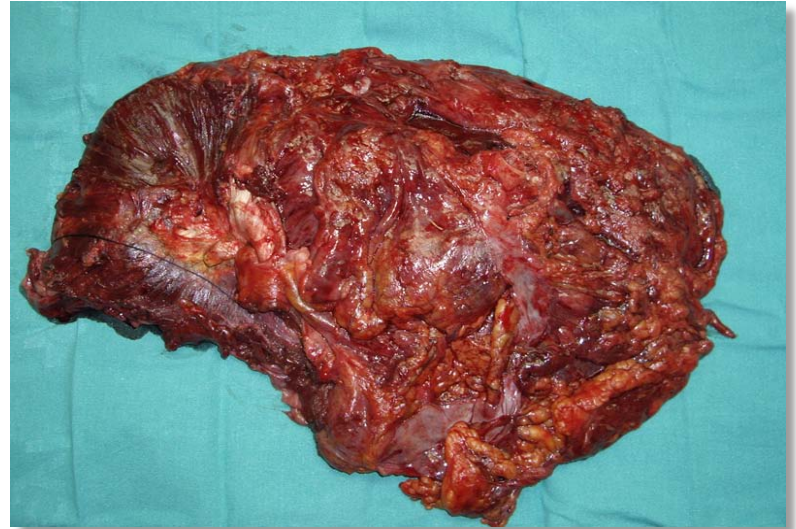
Pleuroneumonectomía



Mesotelioma pleural

Tratamiento quirúrgico

Pleuroneumonectomía



Mesotelioma pleural

Resultados Pleuroneumectomía

Morbilidad *

30 a 60 % según las series

Morbilidad	
Cardiaca: arritmias, infarto, etc.	20 %
Respiratoria: neumonía, atelectasia, etc.	12 %
Fístula broncopleural	7 %
Empiema	5 %
Hemorragia	4 %
Trombosis venosa	2 %
Dehiscencia prótesis diafragmática	1 %

Morbilidad **

61,4 % (n= 328)

* Sugarbaker DJ. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 138-46

** Wolf AS. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 21: 132-48

Mesotelioma pleural

Resultados Pleuroneumectomía

Mortalidad

Autor	Año	nº pac	Mortalidad
Balmer	1974	17	23 %
Butchart	1976	29	31 %
Faber	1994	40	8 %
Rusch	1999	115	5 %
Sugarbaker	1999	183	4%

Mortalidad *

7 % (n= 27 / 385)

Supervivencia media

12 meses (n= 385) * – 18 meses (n= 354) **

* Flores R. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6

** Richards WG. *Cancer* 2010; 116: 1510-7

Mesotelioma pleural

Tratamiento quirúrgico: Resultados

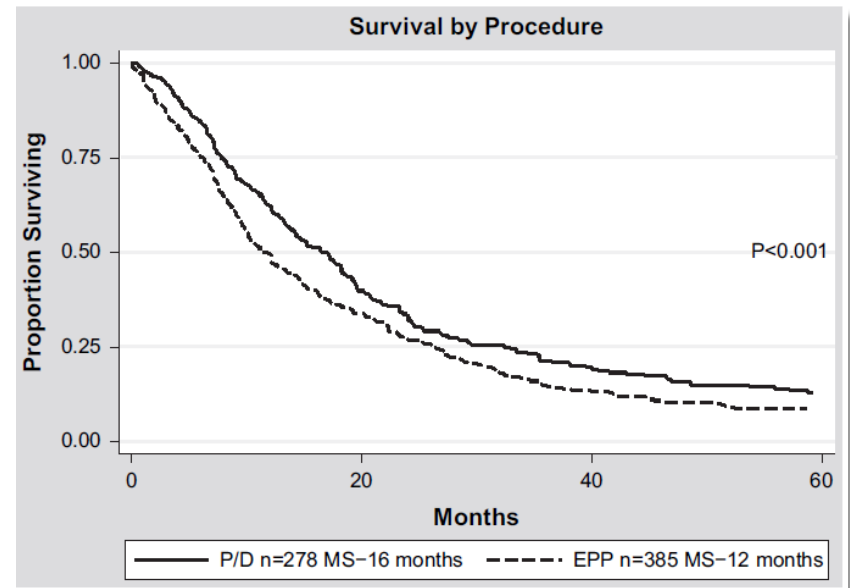
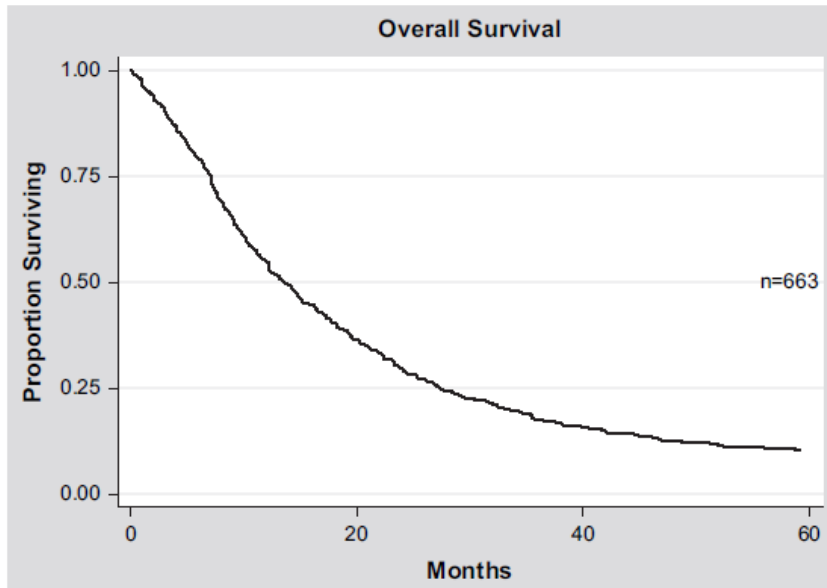
Supervivencia media global: 14 meses *

Pleurectomía / Decorticación:

16 meses (n= 278)

Pleuroneumonectomía:

12 meses (n= 385)



* Flores R. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6

Mesotelioma pleural

Tratamiento quirúrgico: Resultados

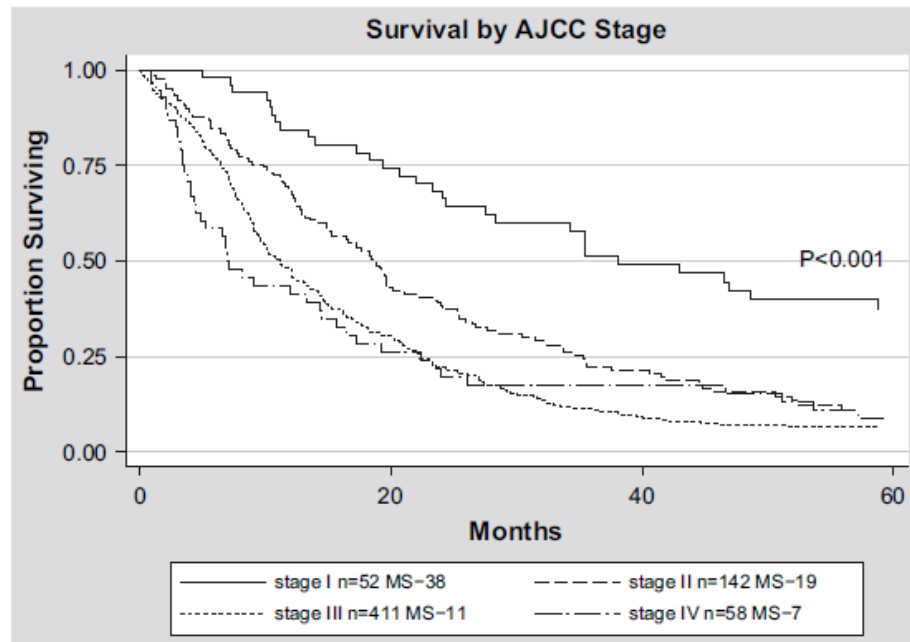
Supervivencia *

E I: **38 meses** (n= 52)

E II: **19 meses** (n= 142)

E III: **11 meses** (n= 411)

E IV: **7 meses** (n= 58)

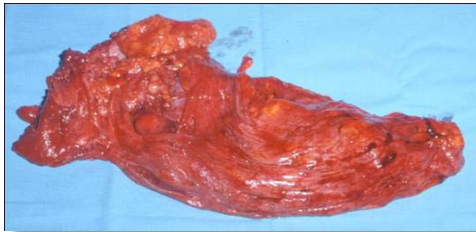


* Flores R. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6

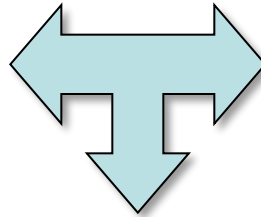
Mesotelioma pleural

Objetivo del Tratamiento quirúrgico: Resecciones R 0

R 0: Resección completa macroscópica y microscópica



Pleurectomía / Decorticación



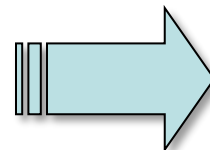
Pleuroneumonectomía

R 1: Resección microscópica incompleta
R 2: Resección macroscópica incompleta



Recidiva

Control local de la enfermedad



Terapias multimodales

Terapias multimodales

Terapias multimodales

Cirugía: Resección macroscópica completa o Citorreductora

QT: Diferentes pautas con diversos fármacos

RT: Variados protocolos de irradiación

* **Sugarbaker (1999)** 183 pacientes seleccionados

Terapia trimodal:

Pleuroneumonectomía + QT adyuvante (doxorubicina y ciclofosfamida) + RT sobre el hemitórax intervenido

Supervivencia:

38% a 2 años y 15% a 5 años en el total de la serie

68% a 2 años y 46% a 5 años en 31 pacientes E I, Epitelial, R 1 y N0

* Sugarbaker DJ, Flores RM. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54-65

Terapias multimodales

* **Flores (2006)**

19 pacientes (13 E III y 6 E IV)

Epitelial 14, Sarcomatoide 5

Terapia trimodal:

QT neoadyuvante (2 a 4 ciclos de gemcitabina y cisplatino) +
Pleuroneumonectomía + RT (54 Gy) sobre el hemitórax intervenido

Respuesta a la inducción:

Parcial en 5 pacientes, estabilidad en 6 y progresión en 8
Pleuroneumonectomía en 8 pacientes

Supervivencia:

Global 19 meses

Pleuroneumonectomía 35,5 meses

Irresecables 9 meses

Terapias multimodales

* **Trousse** (2009) 83 pacientes (E II 36%, E III 45% y E IV 9%)
82% epitelial

Terapia trimodal/cuatrimodal:

QT neoadyuvante (3 ciclos de cisplatino y pemetrexed) +
Pleuroneumonectomía + QT y/o RT adyuvantes

Evolución:

Morbilidad postoperatoria: 39,8%
Reoperación: 14,5%
Estancia media: 43 días
Mortalidad 30 y 90 días: 4,8% y 10,8%

Supervivencia:

Global 14,5 meses
Supervivencia 1 año: 62,4%, 2 años: 32,2% y 5 años: 14,3%

Terapias multimodales

* **Lucchi** (2007)

49 pacientes (9 E II y 40 E III)

39 epiteliales, 4 sarcomatosos y 6 mixtos

Terapia multimodal con IL2:

Interleucina IL2 intrapleural 3 días + Pleurectomía / Decorticación + QT intrapleural postoperatoria (epidoxorubicina 3 días) + IL2 3 días + RT (30 Gy) + QT (cisplatino y gencitabina) + IL2 subcutánea a largo plazo

Supervivencia:

Global 26 meses

Supervivencia E II: 31 meses y E III: 21 meses

**** Comprueban:** Incremento de linfocitos citotóxicos CD8+ y mastocitos con alto contenido de triptasa
Decremento de la tasa de neoangiogénesis tumoral

* Lucchi M. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 529-34

** Lucchi M. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 572-6

QT hipertérmica intrapleural

QT hipertérmica intrapleural

*** De Bree (2002):** Cirugía citorreductora

Perfusión intrapleural de:

adriamicina a dosis de 15 a 25 mg/m²

cisplatino a dosis de 80 mg/m²

temperatura de **40 a 41 °C**

90 minutos

Control local:

7 de 11 pacientes

**** Van Ruth (2003):** Cirugía citorreductora en pacientes E I

Perfusión intrapleural de

cisplatino a dosis fija de 80 mg/m²

doxorubicina con dosis inicial de 20 mg/m²

incrementos progresivos de 5 mg/m²

temperatura de **40 °C**

90 minutos

Supervivencia

media 11 meses

*De Bree E. *Chest*2002; 121: 480-7

** Van Ruth S. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 176-82

QT hipertérmica intrapleural

* **Tilleman** (2009)

92 pacientes (9 E II y 40 E III)

53 epiteliales y 39 no epiteliales

Terapia multimodal con QT hipertérmica intrapleural:

Pleuroneumonectomía + QT intrapleural peroperatoria (perfusión de cisplatino 225 mg/m² a 42 °C durante 1 hora) Citoprotección con Tiosulfato sódico y Amifostina

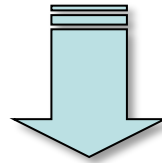
Evolución:

Morbilidad postoperatoria: 49% Mortalidad: 4,3%
Recidiva tumoral: 47 pacientes (51%)

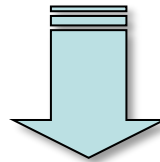
Supervivencia:

Global 12,8 meses

Uso combinado de Hipertermia y QT intrapleurales



resulta empírico



Los mecanismos de actuación no están claramente definidos

QT hipertérmica intrapleural

Consigue:

Elevadas concentraciones del citostático en la cavidad pleural con una moderada absorción sistémica *

La hipertermia facilita la absorción del citostático por las células

Activa la destrucción celular por **:

Alteración de la permeabilidad de la membrana celular

Repercusión sobre la función del citoesqueleto

Interacción en la síntesis del ADN

Producción de apoptosis

Droga
Dosis
Temperatura
Tiempo



* Van Ruth S. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 57-65

** Christophi C. *Surg Oncol* 1998; 7: 83-90

QT hipertérmica intrapleurales

Estudio experimental:

Cultivo de células mesoteliales pleurales de ratón en 6 condiciones:

37 °C

40 °C

42 °C

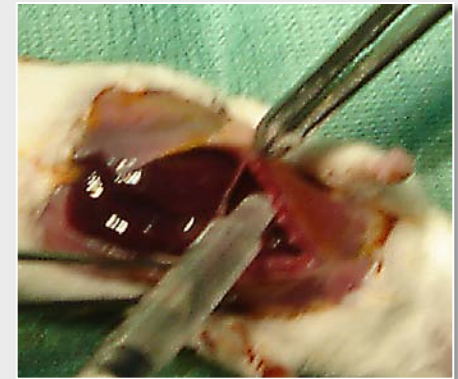
Iguals temperaturas en presencia de cisplatino (33,7 µg/ml) (200 mg/m²)

Determinación de:

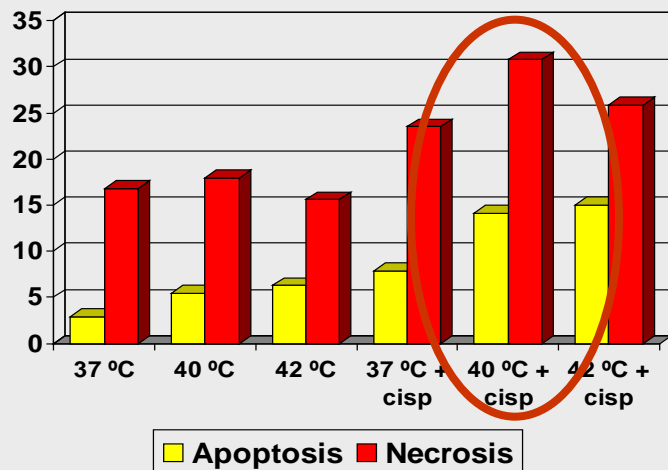
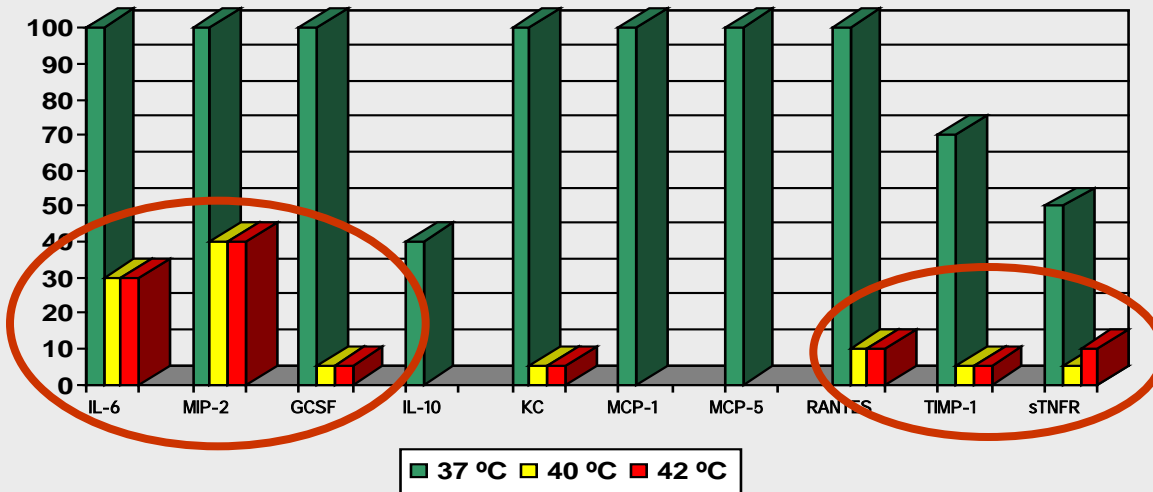
Proteínas proinflamatorias

Apoptosis celular

Necrosis celular



QT hipertérmica intrapleurural



A 40 °C en presencia de cisplatino (33,7 µg/ml) (200 mg/m²)

Desaparición de la expresión de citocinas con discreto mantenimiento de las citocinas proinflamatorias

Elevación de la tasa de apoptosis y necrosis celular

Perspectivas futuras (control local)

Perspectivas futuras (control local)

Terapia fotodinámica intrapleurales:

Sustancia fotosensibilizadora (clorina, porfirina) + O₂ + luz visible

* **Friedberg** (2009)

26 pacientes (20 en E III y E IV)

2 mg/kg photofrin 24 horas antes de la cirugía

13 Pleuroneumectomías y 13 Pleurectomías radicales

Terapia adyuvante: QT 20 pacientes y RT 14 pacientes

Evolución:

Mortalidad peroperatoria: 2 pacientes

Recidiva tumoral: 9 pacientes (6 local)

Supervivencia:

Global 20,7 meses



* Friedberg JS. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 21: 177-87

Perspectivas futuras (control local)

Terapia intrapleuraral: Coagulación con plasma en frío

* **Hoffmann** (2010)

8 pacientes en E III

Pleurectomía parietal completa y visceral (posible)
Terapia adyuvante: QT (pemetrexed) y RT



Evolución:

Morbilidad: fiebre (4), hemorragia (2)
Estancia media: 15 días
Mortalidad 90 días: 0 pacientes
Recidiva tumoral: 0 pacientes
Seguimiento 12 meses

* Hoffmann M. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 502-5

Resultados globales

Resultados globales

* **Sugarbaker (2011)** 636 pacientes (enero 1988 a mayo 2007)

Terapia multimodal múltiple: **Pleuroneumonectomía**

QT / RT neoadyuvante, QT hipertérmica intraoperatoria, QT y/o RT adyuvante

Supervivencia > 3 años: 117 (18 %) Supervivencia media: 59 meses

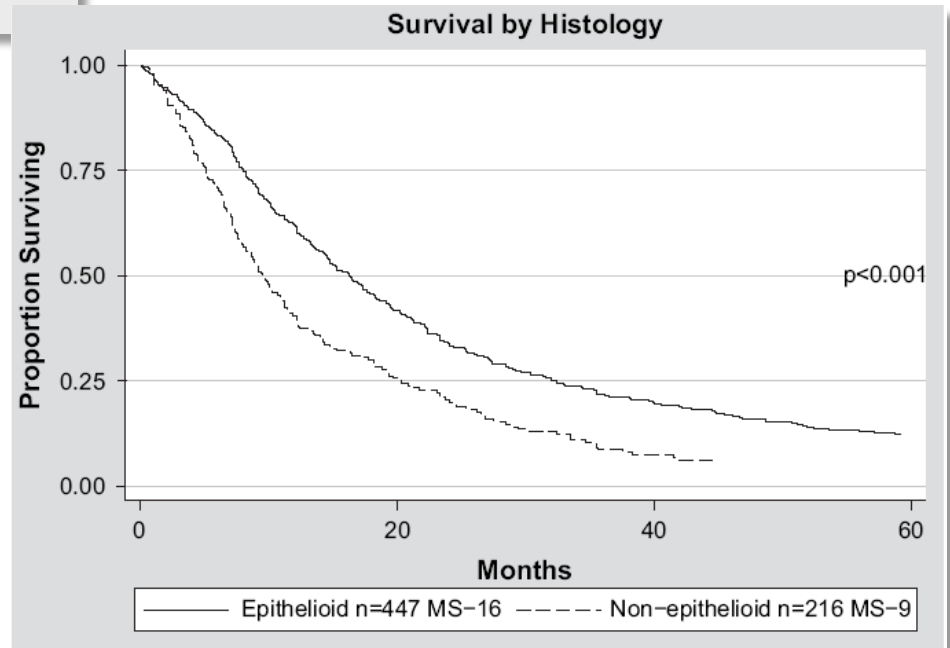
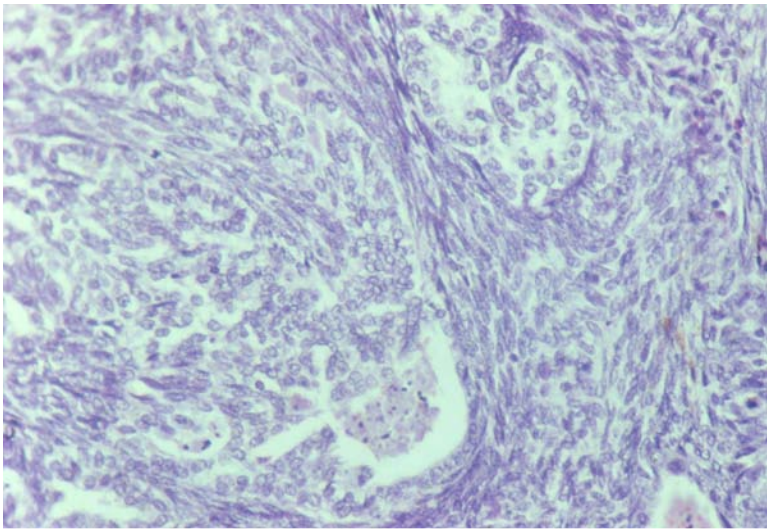
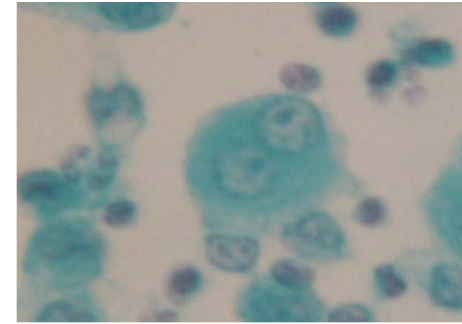
Table 4. Univariate analysis.

	Survival ≥ 3 years <i>n</i> = 117		Survival < 3 years <i>N</i> = 519		Fisher's exact <i>p</i> -value
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	
Age \leq median	78	67%	253	49%	0.0005
Female	39	33%	96	18%	0.0007
Epithelial	107	91%	309	60%	<0.0001
Normal white blood cell count	109	93%	406	78%	0.0001
Normal hemoglobin	89	76%	243	47%	<0.0001
Normal platelet count	107	91%	373	72%	<0.0001

Age \leq median
 Female
 Epithelial
 Normal white blood cell count
 Normal hemoglobin
 Normal platelet count

Resultados globales

Supervivencia en meses por Histología *		
	n	meses
Epitelial	447	16
No epitelial	216	9

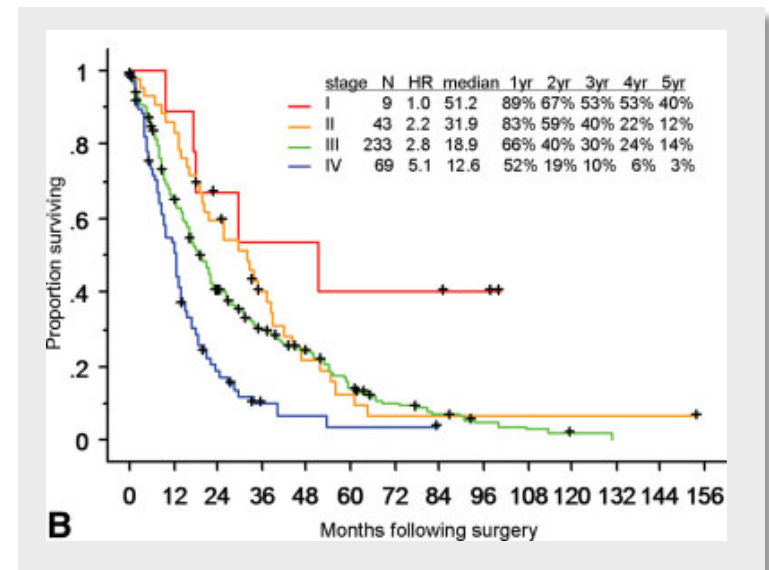
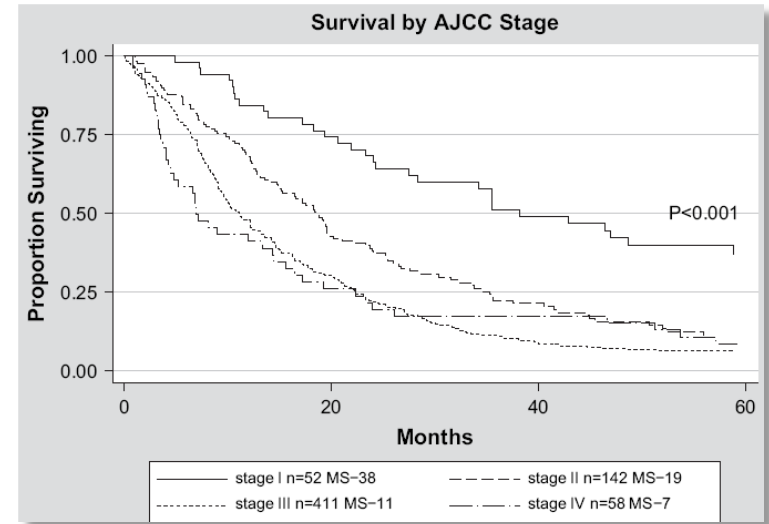


* Flores R. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6

Resultados globales

Supervivencia en meses por Estadios

Autor	Flores * n= 663	Richards ** n= 354
E I	38	51,2
E II	19	31,9
E III	11	18,9
E IV	7	12,6



* Flores R. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6

** Richards WG. *Cancer* 2010; 116: 1510-7

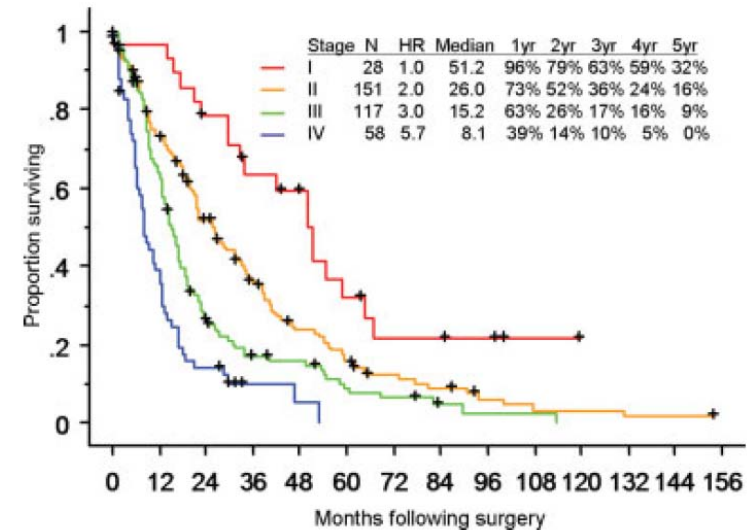
Resultados globales

Supervivencia %			
Autor	Richards * n= 354	Schipper ** n= 285	Neragi *** n= 64
1 año	66	61	43
2 años	39	25	28
3 años	28	14	10
5 años	13	-	-

*Richards WG. *Cancer* 2010; 116: 1510-7

** Schipper PH. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 257-64

*** Neragi-Miandoab S. *Int J Surg* 2008; 6: 293-7



Resultados globales

Supervivencia en meses por Estadios y Técnica *			
	n	Pleurectomía n= 278	Pleuroneumonectomía n= 386
E I	52	46	22
E II	142	18	19
E III	411	13	10
E IV	58	9	4

*Flores R. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6

Conclusiones

Conclusiones I

Peor pronóstico en tumores no epiteliales y en estadios avanzados

Se debe intentar conseguir un correcto diagnóstico histológico preoperatorio

Se debe realizar una correcta estadificación preoperatoria
(TAC, RM, PET, EBUS, EUS, MTS, MTM, VATS, etc.)

El tipo de resección debe ser determinado en el acto operatorio
(dependiendo de los hallazgos)

Conclusiones I

Peor pronóstico en tumores no epiteliales y en estadios avanzados

Se debe intentar conseguir un correcto diagnóstico histológico preoperatorio

Se debe realizar una correcta estadificación preoperatoria
(TAC, RM, PET, EBUS, EUS, MTS, MTM, VATS, etc.)

El tipo de resección debe ser determinado en el acto operatorio
(dependiendo de los hallazgos)

Conclusiones I

Peor pronóstico en tumores no epiteliales y en estadios avanzados

Se debe intentar conseguir un correcto diagnóstico histológico preoperatorio

Se debe realizar una correcta estadificación preoperatoria
(TAC, RM, PET, EBUS, EUS, MTS, MTM, VATS, etc.)

El tipo de resección debe ser determinado en el acto operatorio
(dependiendo de los hallazgos)

Conclusiones I

Peor pronóstico en tumores no epiteliales y en estadios avanzados

Se debe intentar conseguir un correcto diagnóstico histológico preoperatorio

Se debe realizar una correcta estadificación preoperatoria
(TAC, RM, PET, EBUS, EUS, MTS, MTM, VATS, etc.)

**El tipo de resección debe ser determinado en el acto operatorio
(dependiendo de los hallazgos)**

Conclusiones II

La Pleurectomía / Decorticación es una opción aceptable en E I

Se debe realizar Pleuroneumonectomía si la Pleurectomía / Decorticación no permite resección R1

No se debe realizar Pleuroneumonectomía si no permite conseguir una resección R1

En E IV y tumores no epiteliales se debe evitar siempre la Pleuroneumonectomía

Conclusiones II

La Pleurectomía / Decorticación es una opción aceptable en E I

Se debe realizar Pleuroneumonectomía si la Pleurectomía / Decorticación no permite resección R1

No se debe realizar Pleuroneumonectomía si no permite conseguir una resección R1

En E IV y tumores no epiteliales se debe evitar siempre la Pleuroneumonectomía

Conclusiones II

La Pleurectomía / Decorticación es una opción aceptable en E I

Se debe realizar Pleuroneumonectomía si la Pleurectomía / Decorticación no permite resección R1

No se debe realizar Pleuroneumonectomía si no permite conseguir una resección R1

En E IV y tumores no epiteliales se debe evitar siempre la Pleuroneumonectomía

Conclusiones II

La Pleurectomía / Decorticación es una opción aceptable en E I

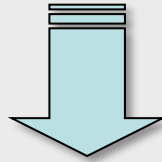
Se debe realizar Pleuroneumonectomía si la Pleurectomía / Decorticación no permite resección R1

No se debe realizar Pleuroneumonectomía si no permite conseguir una resección R1

En E IV y tumores no epiteliales se debe evitar siempre la Pleuroneumonectomía

Conclusiones III

Las terapias multimodales han aumentado muy discretamente la supervivencia



Los tratamientos actuales son controvertidos y los resultados son inciertos y decepcionantes

Corolario / Colofón

La mejora en los resultados y el incremento de la supervivencia sólo se podrá lograr cambiando radicalmente los conceptos establecidos actualmente sobre su tratamiento



Tratamiento multimodal del mesotelioma pleural difuso maligno

Félix Heras Gómez
Cilleruelo A, Gregorio B, Matilla JM, G^a Yuste M.
Servicio de Cirugía Torácica
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
www.felixheras.es

