

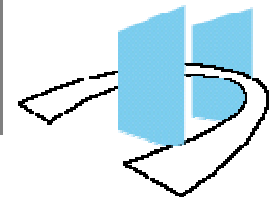
# Mesotelioma pleural



## Tratamiento quirúrgico: Nuevos esquemas multimodales y perspectivas futuras

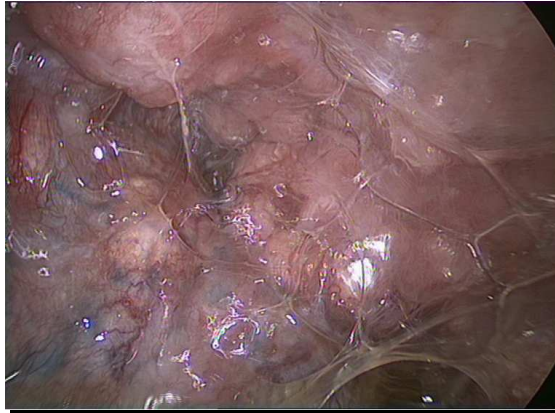


Félix Heras Gómez  
Servicio de Cirugía Torácica  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
[www.felixheras.es](http://www.felixheras.es)



# 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**

**Poca experiencia**

**Tratamiento controvertido**

**Malos resultados**

**Morbimortalidad elevada**

**Baja supervivencia**

**SI**

**Mejor diagnóstico**

**Métodos de imagen**

**Inmunohistoquímica**

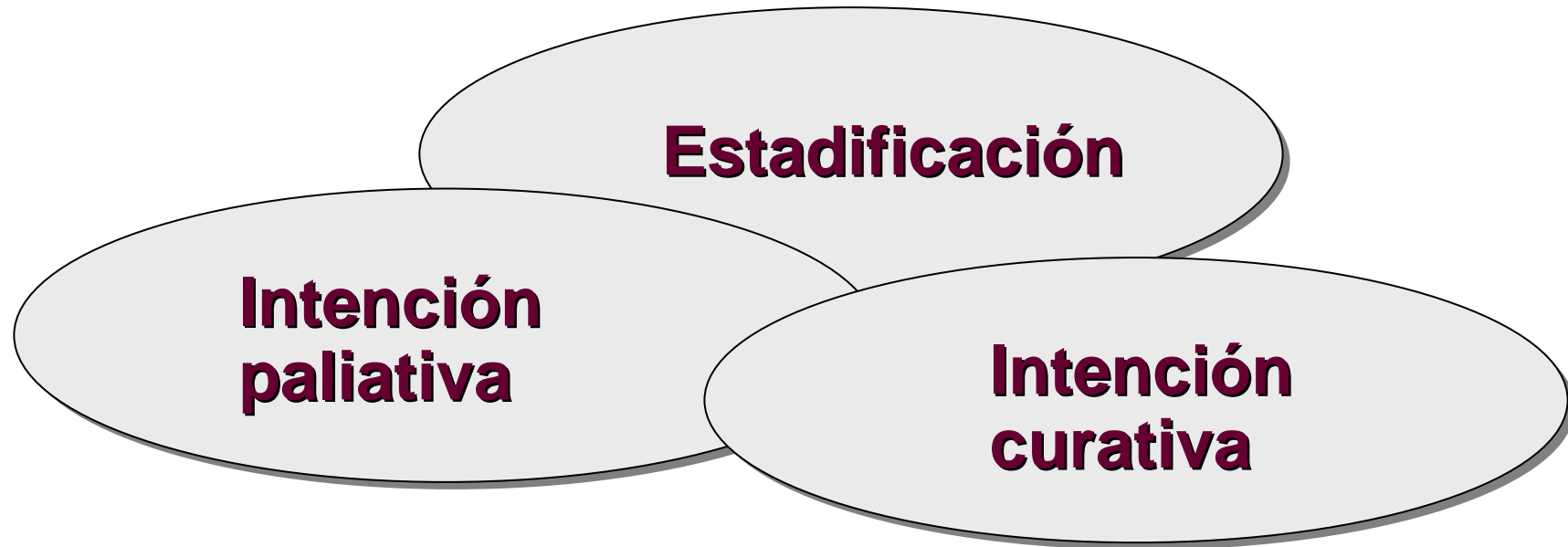
**M Electrónica**

**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

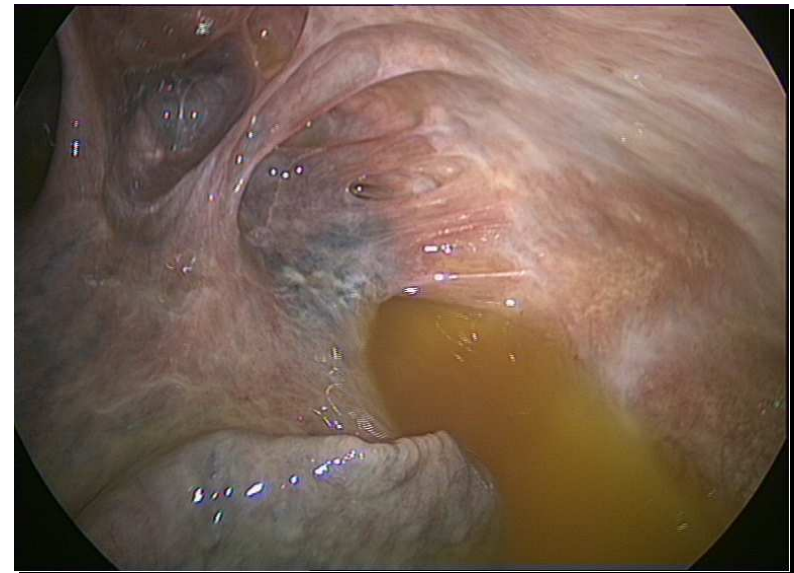
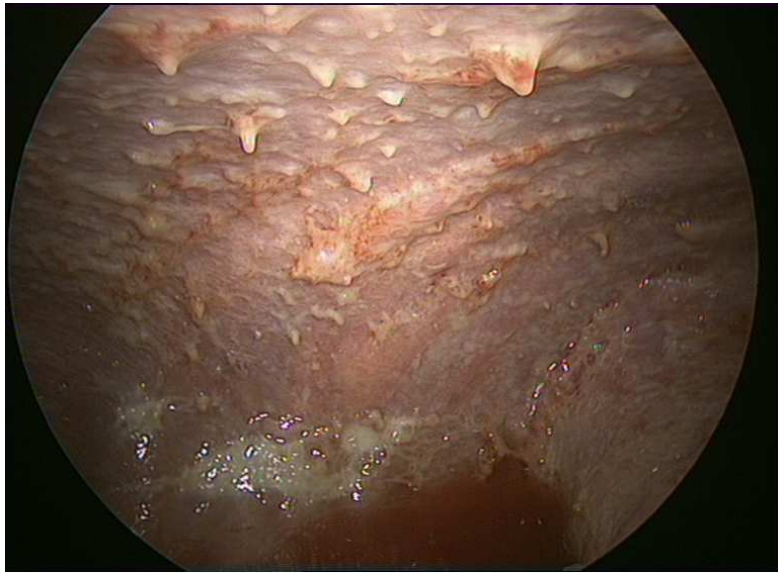
## Tratamiento quirúrgico

**Pleurectomía  
Decorticación**

**Estadios iniciales**

**Estadios localmente avanzados**

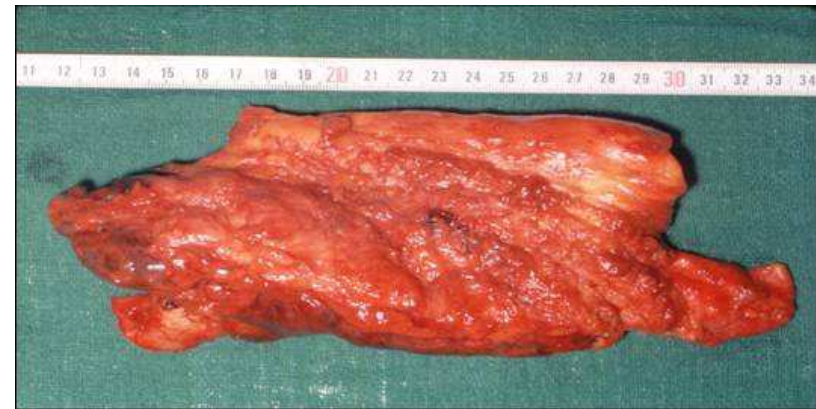
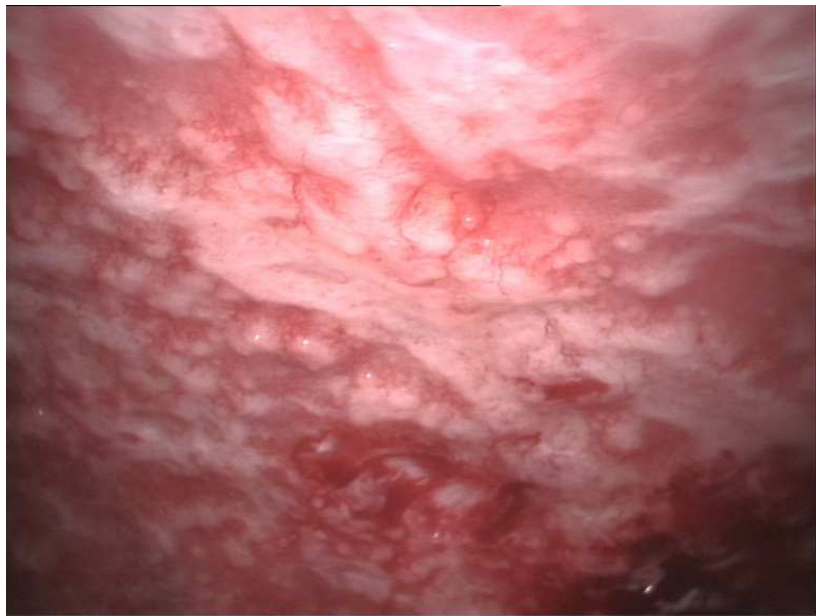
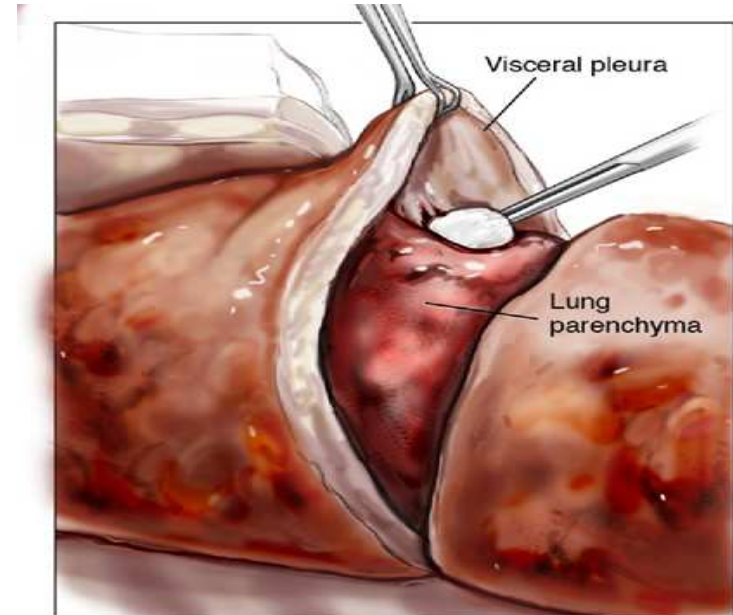
**Pleuroneumonectomía**



# Mesotelioma pleural

## Tratamiento quirúrgico

**Pleurectomía  
Decorticación**



# Mesotelioma pleural

## 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) \*\*

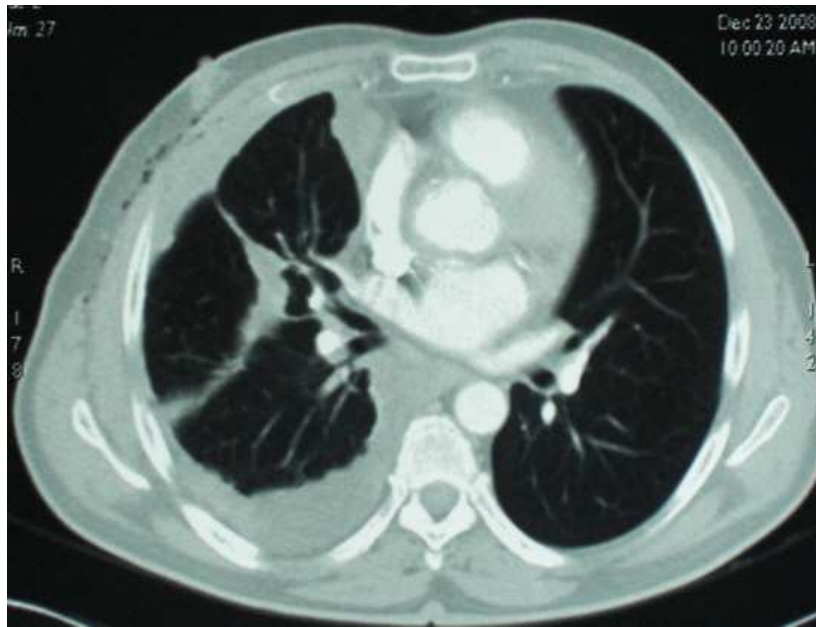
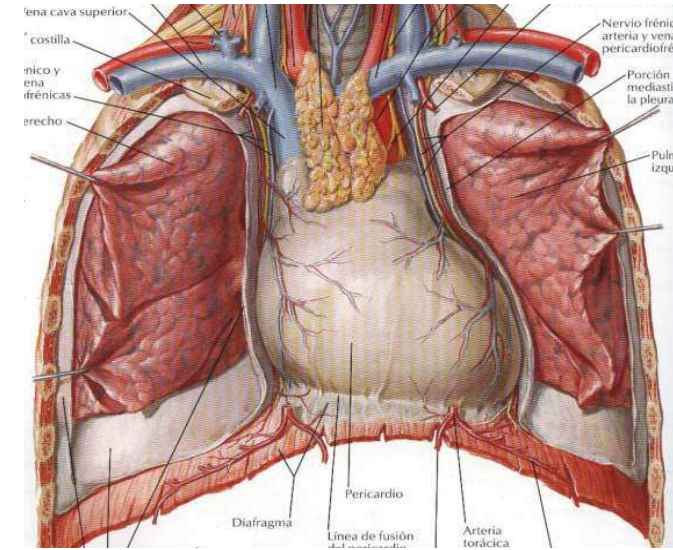
\* Flores R. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6

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

# Mesotelioma pleural

## Tratamiento quirúrgico

### Pleuroneumonectomía



# Mesotelioma pleural

## Tratamiento quirúrgico

### Pleuroneumonectomía

#### 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%



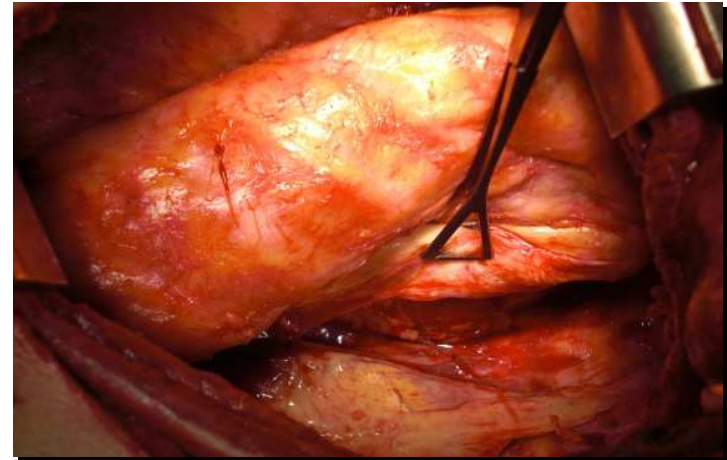
Enfermedad limitada a un sólo hemitórax sin extensión extradiafragmática, extrapericárdica ni invasión de pared torácica

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

# Mesotelioma pleural

## Tratamiento quirúrgico

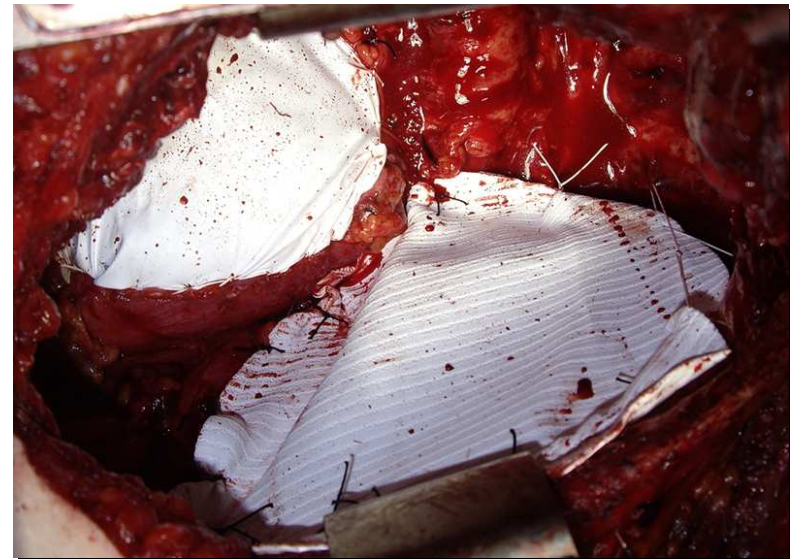
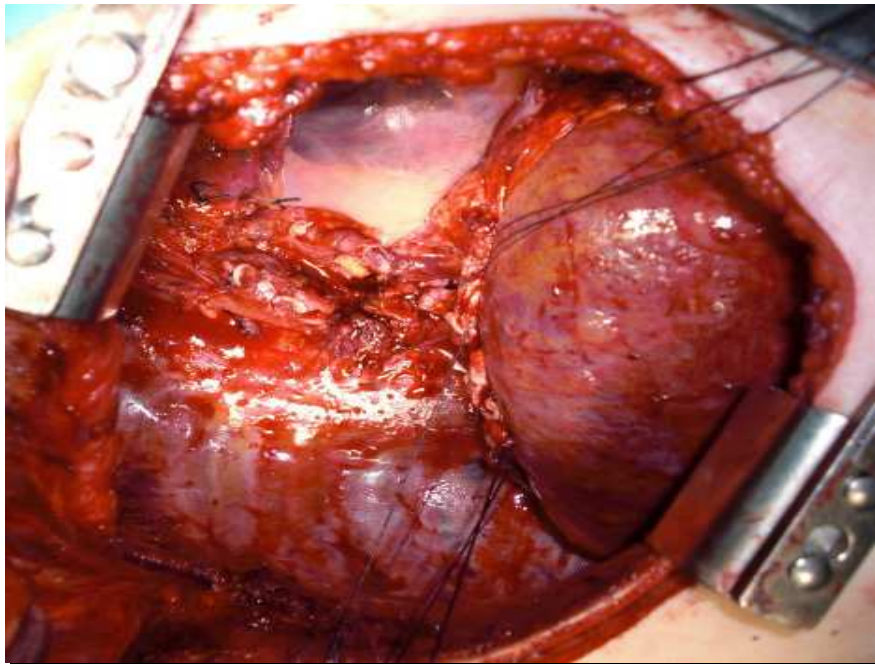
### Pleuroneumonectomía



# 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 parche diafragmático	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

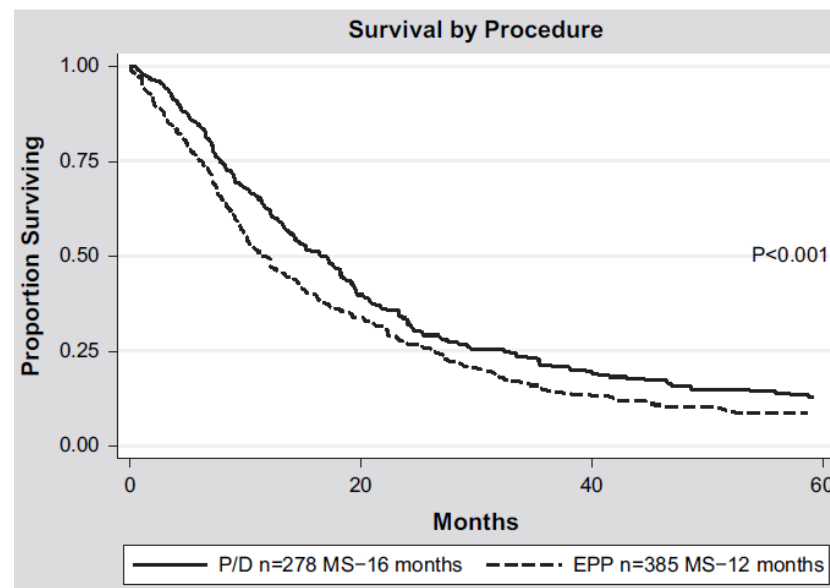
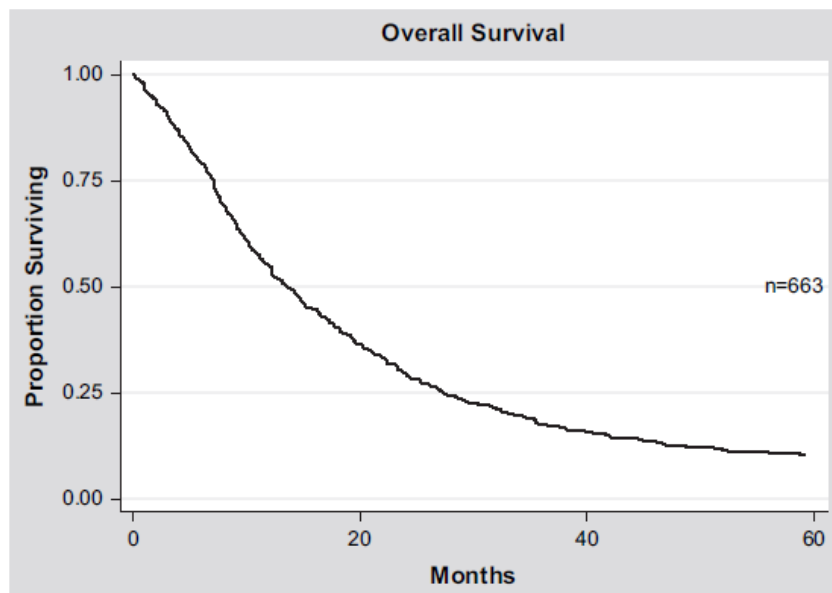
**Supervivencia media global: 14 meses \***

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

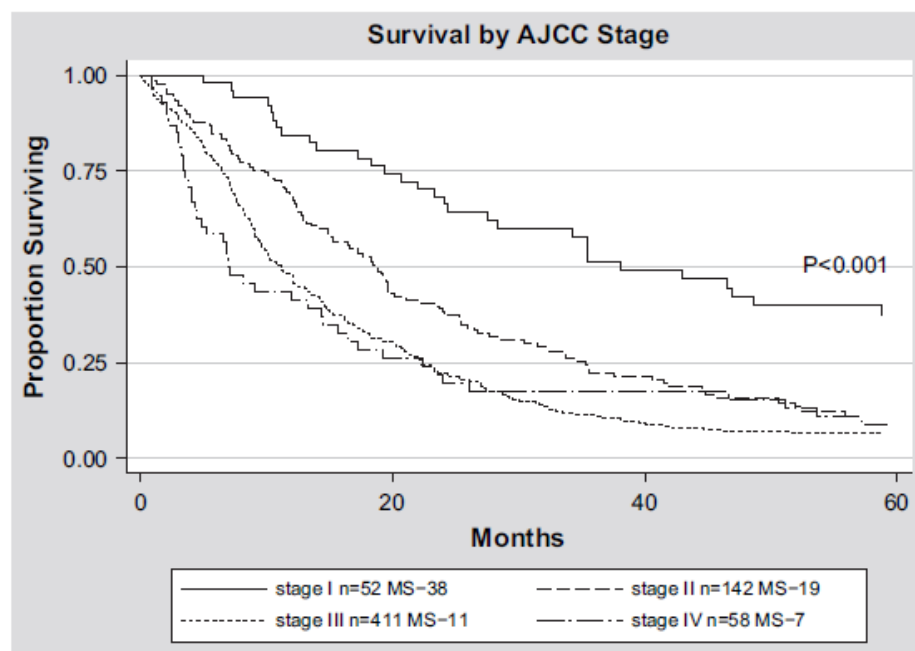
### Supervivencia \*

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

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

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

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

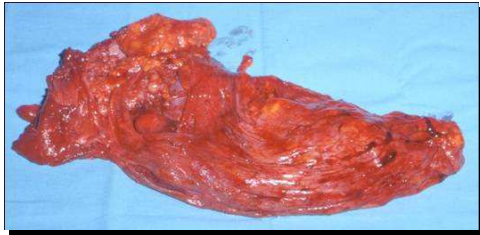


\* Flores R. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6

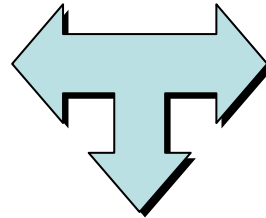
# Mesotelioma pleural

## Objetivo del Tratamiento quirúrgico: Resecciones R 0

**R 0: Resección completa macroscópica y microscópica**

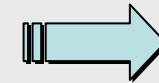


Pleurectomía / Decorticación



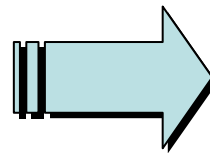
Pleuroneumonectomía

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



**Recidiva**

**Control local de la enfermedad**



**Terapias multimodales**

## Terapias multimodales

**Cirugía:** Resección macroscópica completa o Citorreductora

**QT:** Diferentes pautas

**RT:** Variados protocolos

\* **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

\* Flores RM. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 289-95

## Terapias multimodales

\* Rea (2007)

21 pacientes (E I a E III)

### Terapia trimodal:

QT neoadyuvante (3 a 4 ciclos de gemcitabina y cisplatino) +  
Pleuroneumonectomía + RT sobre el hemitórax intervenido

### Respuesta a la inducción:

Parcial en 7 pacientes, estabilidad en 14

Pleuroneumonectomía: 17 pacientes

Morbilidad: 51,4 %

Mortalidad: 0 %

### Supervivencia:

Global 25,5 meses

Supervivencia 1 año: 71%, 3 años: 33% y 5 años: 19%

\* Rea F. *Lung Cancer* 2007; 57: 89-95

## Terapias multimodales

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

**Terapia trimodal/cuattrimodal:**

QT neoadyuvante (3 ciclos de cisplatino y pemetrexed) +  
Pleuroneumectomía + 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%

\* Trousse DS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 759-63

# 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 intrapleurales 3 días + Pleurectomía / Decorticación + QT intrapleurales 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

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

Perfusión intrapleural de:

**adriamicina** a dosis de 15 a 25 mg/m<sup>2</sup>

**cisplatino** a dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>

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/m<sup>2</sup>

**doxorubicina** con dosis inicial de 20 mg/m<sup>2</sup>

incrementos progresivos de 5 mg/m<sup>2</sup>

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:

Pleuroneumectomía + QT intrapleural peroperatoria (perfusión de cisplatino 225 mg/m<sup>2</sup> 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

\* Tilleman TR. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 405-11

## **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 Intrapleural

## Estudio experimental:

Cultivo de células mesoteliales pleurales de ratón en 6 condiciones:

37 °C

40 °C

42 °C

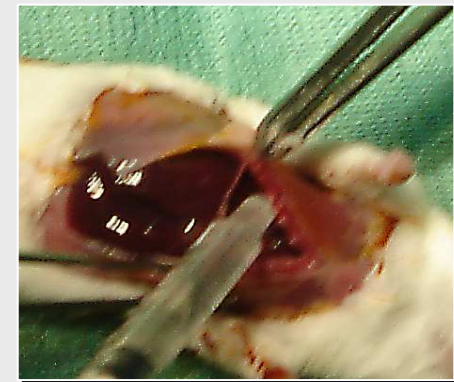
Iguals temperaturas en presencia de cisplatino (33,7 µg/ml) (200 mg/m<sup>2</sup>)

## Determinación de:

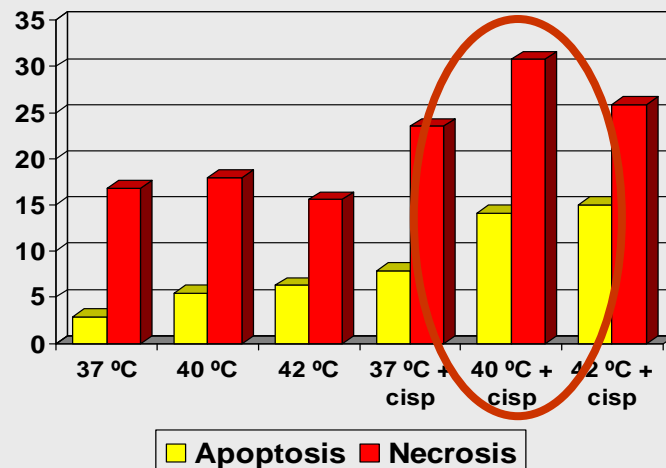
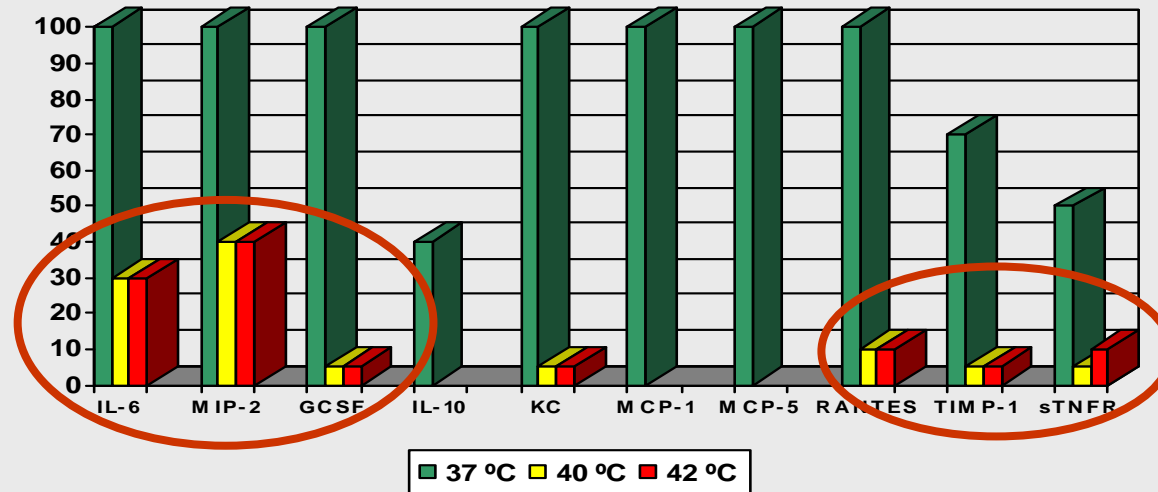
Proteínas proinflamatorias

Apoptosis celular

Necrosis celular



# QT Hipertérmica Intrapleurales



A 40 °C en presencia de cisplatino (33,7 µg/ml) (200 mg/m<sup>2</sup>)

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)

### Terapia fotodinámica intrapleurales:

Sustancia fotosensibilizadora (clorina, porfirina) + O<sub>2</sub> + 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 intrapleural: 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:**

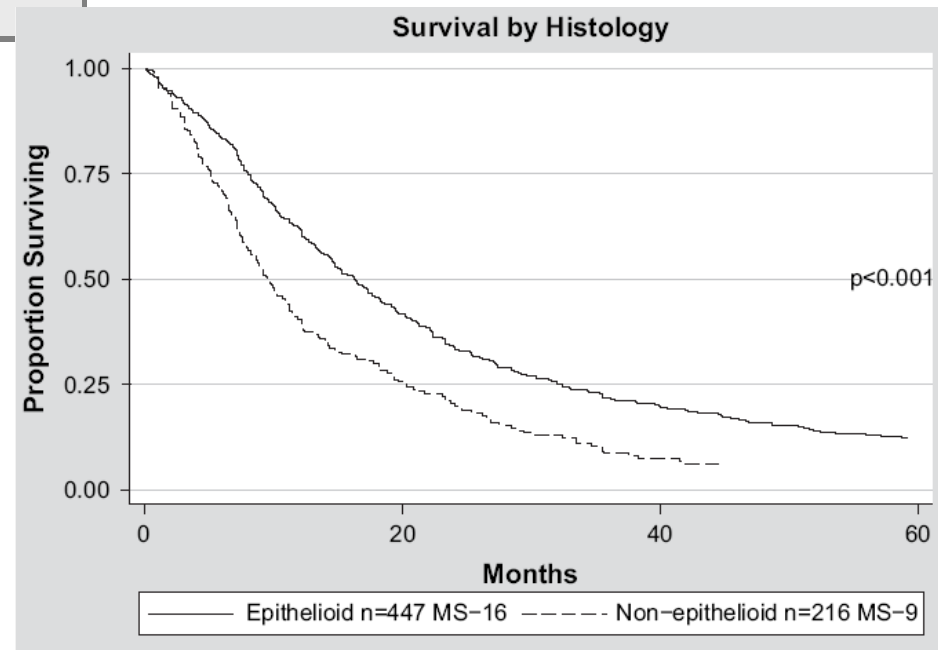
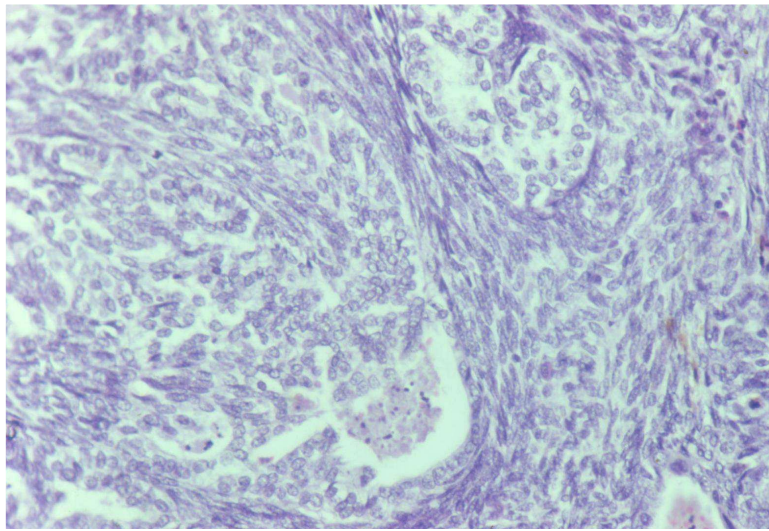
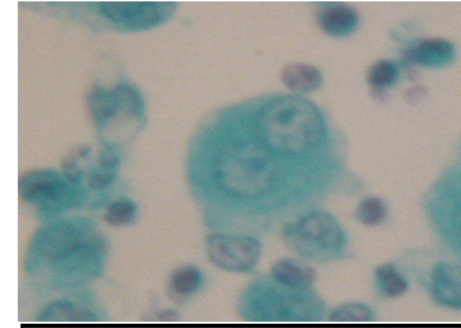
Morbilidad: fiebre (4), hemorragia (2)  
Estancia media: 15 días  
Mortalidad 90 días: 0 pacientes  
Recidiva tumoral: 0 pacientes  
Seguimiento 12 meses



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

# Resultados globales

Supervivencia en meses por Histología *		
	n	meses
<b>Epitelial</b>	<b>447</b>	<b>16</b>
No epitelial	216	9



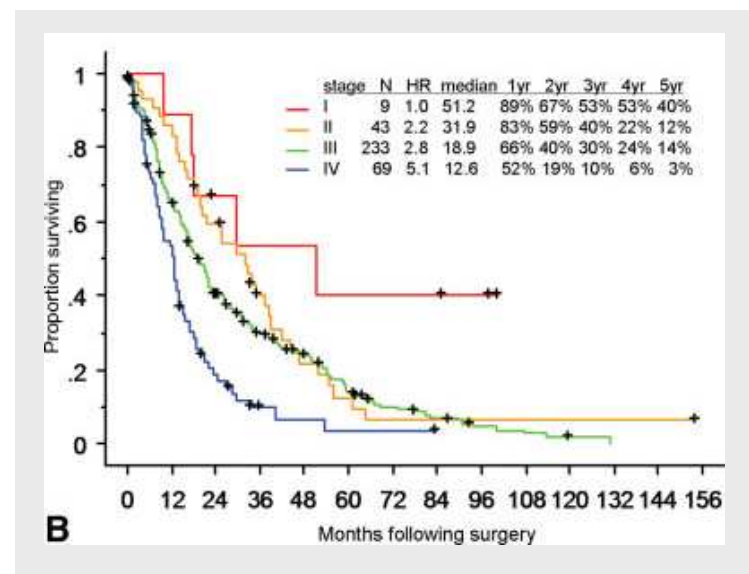
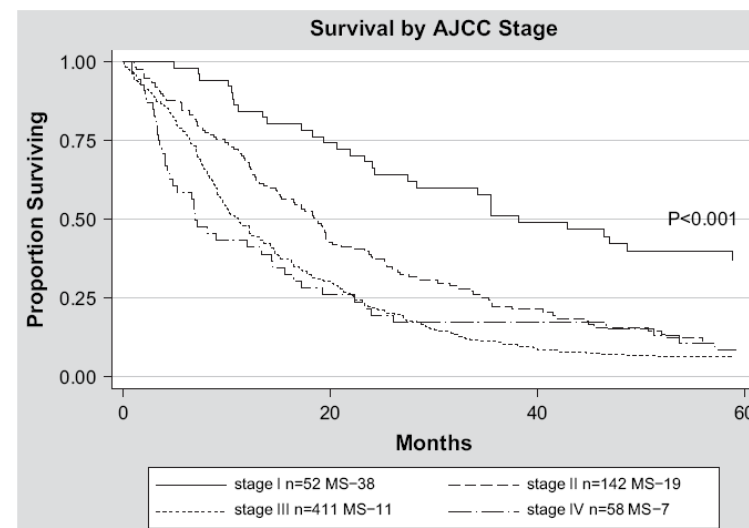
\* Flores R. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6

# Resultados globales

Supervivencia en meses por Estadios		
Autor	Flores * n= 663	Richards ** n= 354
<b>E I</b>	<b>38</b>	<b>51,2</b>
<b>E II</b>	<b>19</b>	<b>31,9</b>
<b>E III</b>	<b>11</b>	<b>18,9</b>
<b>E IV</b>	<b>7</b>	<b>12,6</b>

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

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



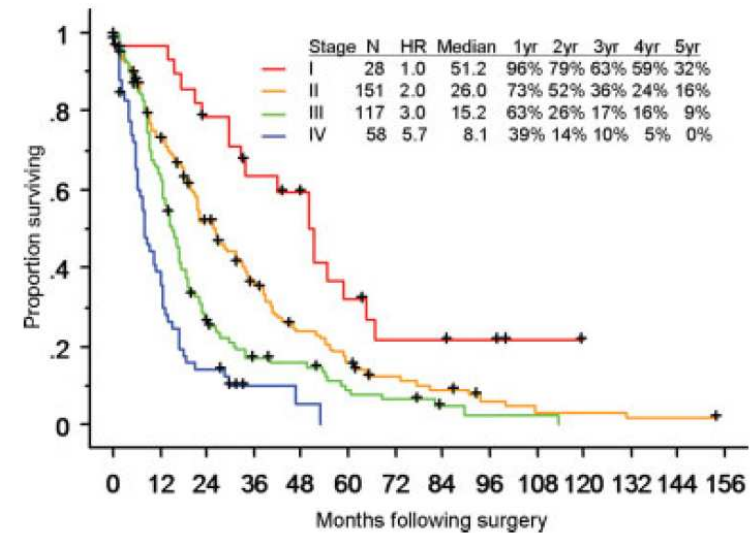
# Resultados globales

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

# Resultados globales

**Table 4** Current Data for Pleurectomy/Decortication Plus Adjuvant Therapy

Author	Study Design	P/D (n)	Modalities	Mortality (%)	Median OAS (mo)
Chailleux et al (1988) <sup>34</sup>	Retrospective	14	Adjuvant CTX+/RT	NR	13
Achatzy et al (1989) <sup>35</sup>	Retrospective	Radical P/D 46 Pall. P/D 72	Adjuvant CTX + RT	4.3 11.1	9.2
Ruffie et al (1989) <sup>36</sup>	Retrospective	63	Adjuvant CTX + RT	NR	9.8
Branscheid et al (1991) <sup>26</sup>	Retrospective	82	Adjuvant CTX	2.7	10.4
Allen et al (1994) <sup>27</sup>	Retrospective	56	Adjuvant CTX + RT	5.4	9
Pass et al (1997) <sup>24</sup>	Prospective	39	PDT/CTX	2	14.5
Pass et al (1998) <sup>37</sup>	Prospective	23	PDT/ICTX	2.1	22
Moskal et al (1998) <sup>38</sup>	Prospective	28	PDT	0	15
Rusch et al (1999) <sup>29</sup>	Prospective	59	Adjuvant CTX+/RT	3	18.5
Aziz et al (2002) <sup>7</sup>	Retrospective	47	Adjuvant CTX	0	14
De Vries et al (2003) <sup>39</sup>	Retrospective	29	Adjuvant CTX+/RT	3.8	9
Schipper et al (2008) <sup>6</sup>	Retrospective	Sub tot. P/D 34 Radical P/D 10	Neo/adjuvant CTX+/ adjuvant RT	2.9 0	8 17.2
Flores et al (2008) <sup>23</sup>	Retrospective	278	Adjuvant CTX+/RT	4	16
Nakas et al (2008) <sup>25</sup>	Retrospective age 65 years	P/D 8 VATS P/D Pall. 42	Adjuvant CTX+/RT	12.5 7.1	12.4 14

CTX, chemotherapy; RT, radiotherapy; OAS, overall survival; ICTX, immunochemotherapy; ITX, immunotherapy; RT, radiotherapy; BT, brachytherapy; ip, intrapleural; PDT, photodynamic therapy; NR, not reported.  
Only studies reporting about more than 10 patients are reported.

\* Weder W. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 21: 172-6

# Resultados globales

**Table 1** Current Data for Extrapleural Pneumonectomy Plus Adjuvant Therapy

Author	Study Design	EPP (n)	Modalities	Mortality (%)	Median OAS (mo)
Branscheid et al (1991) <sup>26</sup>	Retrospective	76	Adjuvant CTX	11.8	9.3
Allen et al (1994) <sup>27</sup>	Retrospective	40	Adjuvant CTX + RT	7.5	13.3
Baldini et al (1997) <sup>20</sup>	Retrospective	49	Adjuvant CTX + RT	4	22
Sugarbaker et al (1999) <sup>5</sup>	Retrospective	183	Adjuvant CTX + RT	3.8	19
Rusch et al (1999) <sup>21</sup>	Prospective	115	Adjuvant CTX+/RT	5	14.7
Maggi et al (2001) <sup>28</sup>	Prospective	23	Adjuvant CTX+/RT	6	9.5
Aziz et al (2002) <sup>7</sup>	Retrospective	64	Adjuvant CTX	9	35
Schipper et al (2008) <sup>6</sup>	Retrospective	73	Neo/adjuvant CTX+/adjuvant RT	8.2	16
Flores et al (2008) <sup>23</sup>	Retrospective	385	Adjuvant CTX+/RT	7	12
Batirel et al (2008) <sup>8</sup>	Prospective	16	Adjuvant CTX + RT	5	17

CM, combined modality; CTX, chemotherapy; RT, radiotherapy; OAS, overall survival.

\* Weder W. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 21: 172-6

# Resultados globales

**Table 2** Current Data for Neoadjuvant Chemotherapy Plus Extrapleural Pneumonectomy

Author	Study Design	EPP (n)	Modalities	Mortality (%)	Median OAS (mo)
Weder et al (2004) <sup>16</sup>	Prospective	19	Neoadjuvant CTX + adjuvant RT	0	23
Flores et al (2006) <sup>29</sup>	Prospective	8	Neoadjuvant CTX + adjuvant RT	0	33.5
Weder et al (2007) <sup>17</sup>	Prospective	61	Neoadjuvant CTX + adjuvant RT	2.2	23
Rea et al (2007) <sup>30</sup>	Prospective	21	Neoadj. CTX + adjuvant RT	0	25.5
Opitz et al EMCTO 2009	Prospective	105	Neoadjuvant CTX + adjuvant RT	4.8	22
De Perrot et al (2009) <sup>31</sup>	Retrospective	45	Neoadjuvant CTX + adjuvant RT	6.7	59 <sup>a</sup>
Krug et al (2009) <sup>19</sup>	Retrospective	54	Neoadjuvant CTX + adjuvant RT	3.7	29.1

CM, combined modality; CTX, chemotherapy; RT, radiotherapy; OAS, overall survival.

<sup>a</sup>Patients with completed trimodality treatment and without mediastinal lymph node involvement.

\* Weder W. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 21: 172-6

# Conclusiones

**Intentar conseguir correcto diagnóstico y estadificación preoperatoria**

**(TAC, RM, PET, MTS, MTM, VATS, EUS, EBUS, Laparoscopia, etc.)**

**Peor pronóstico estadios avanzados y tumores no epiteliales**

**Tipo de resección debe ser determinado en el acto operatorio**

**(dependiendo de los hallazgos)**

**Pleurectomía / Decorticación opción aceptable en E I**

**Pleuroneumectomía si la Pleurectomía no permite resección R1**

**En E II discreta mejor supervivencia con Pleuroneumectomía**

**No realizar Pleuroneumectomía si no consigue resección R1**

**En E IV y no epiteliales evitar siempre la Pleuroneumectomía**

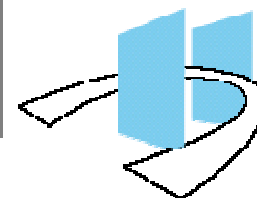
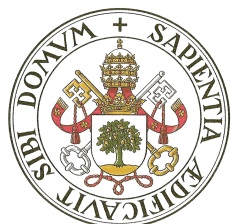
**Las terapias multimodales han mejorado discretamente la supervivencia**

# Mesotelioma pleural



## Tratamiento quirúrgico: Nuevos esquemas multimodales y perspectivas futuras

Félix Heras Gómez  
Servicio de Cirugía Torácica  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
[www.felixheras.es](http://www.felixheras.es)



# Resultados globales

**Table 3** Current Data for Extrapleural Pneumonectomy Plus Radiotherapy

<b>Author</b>	<b>Study Design</b>	<b>EPP (n)</b>	<b>Modalities</b>	<b>Mortality (%)</b>	<b>Median OAS (mo)</b>
Rusch et al (2001) <sup>32</sup>	Prospective	62	Adjuvant RT	11	17
Rosenzweig et al (2005) <sup>33</sup>	Prospective	7	HDR-IORT	14.3	Study closed
Rice et al (2007) <sup>13</sup>	Prospective	37	Neo(adj.) CTX + adjuvant IMRT	8	10.2
		EPP + IMRT 63			14.2

CM, combined modality; CTX, chemotherapy; RT, radiotherapy; HDR-IORT, high-dose rate intraoperative radiotherapy; IMRT, intensity-modulated radiation therapy; OAS, overall survival.

\* Weder W. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 21: 172-6