

Mesotelioma pleural

Anacronismo vs vanguardismo

Dra. María Martín Ureste

Oncología Médica

Hospital de Manises

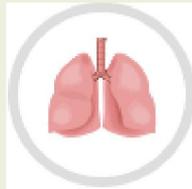
Whats 's up in
mesotelioma,
doc?



Algunos datos básicos ...

- Tumor maligno raro. Incidencia actual 300-400 / año
- Según su localización,

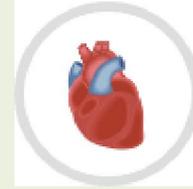
pleural



peritoneal



pericárdico

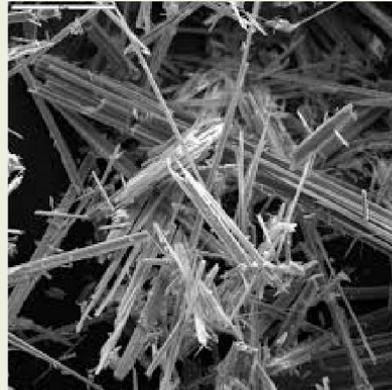


- En un 80% de los casos su etiología es la exposición a polvo de asbesto, con un período de latencia de 20 a 50 años (edad de aparición de los síntomas entre 50-70 años)
- Es más frecuente en hombres > mujeres
- Desde el punto de vista histológico, el mesotelioma se clasifica en 3 tipos:
 - Epiteloide (50%) , mejor pronóstico y expectativa de vida;
 - sarcomatoide (7 al 20%), mayor resistencia al tto , sv < 1 año
 - mixto o bifásico (20 a 35%)
- Pronóstico pobre < 12 meses

Mesotelioma

- Causas

- 85% exposición laboral , asbesto inhalado



ASBESTO

- Procede del griego → Inextinguible, incombustible
- Composición → Silicatos de Mg, Fe, Na y Ca
- VARIEDADES:
 - **Serpentinas** (fibras curvadas)
 - Crisolito (blanco) → Más usado > 90%
 - **Anfiboles** (fibras rectas): mayor riesgo carcinogénico
 - Amosita (marrón)
 - Crocidolita (azul)
 - Tremolita
 - Antofilita
 - Actinolita



- exposición ambiental

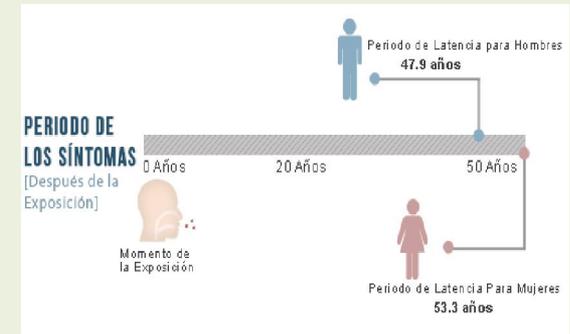


Mecanismos de oncogénesis

- Anomalías cromosómicas múltiples, mayor agresividad
- Pérdida de genes supresores > ganancia mutaciones activadoras
- Más frecuente: **del9p21**
 - Hipermetilación promotor, otras mutaciones puntuales
 - Regulación del ciclo celular G1-S

Mesotelioma: que hay de nuevo en epidemiología?

- Amianto
 - 70 s : Alarma.....2002 Prohibición uso
 - Máxima utilización 1960-1984 !!



- Largo tiempo de latencia → esperable aumento de incidencia a partir de 2015!!
- Distribución



Anacronismo ??



anacronismo.

(Del gr. ἀναχρονισμός).

- **1.** m. Error que consiste en suponer acaecido un hecho antes o después del tiempo en que sucedió, y, por ext., incongruencia que resulta de presentar algo como propio de una época a la que no corresponde.
- **2.** m. Persona o cosa anacrónicas.

Enfermedad "antigua"

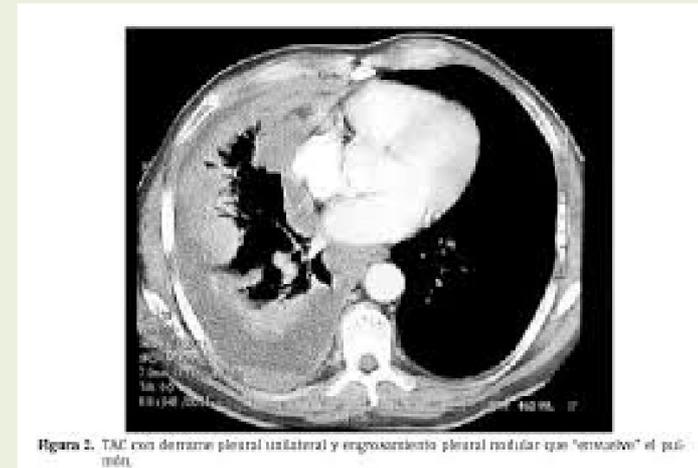
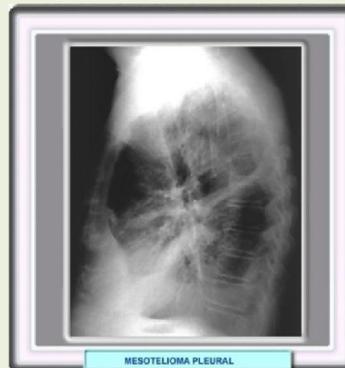
- Pero...difícil de reconocer
- Aumento de incidencia esperable



Enfermedad más previsible !!

Clínica.- Diagnóstico

- Tiempo de latencia largo
 - Exposición --> desarrollo de la enfermedad
 - Síntomas --> confirmación diagnóstica
- dolor torácico, disnea
- tos, debilidad, síndrome constitucional
- Taponamiento cardiaco, SVCS



- Radiología: El hallazgo radiológico más común es el de una opacidad irregular en la periferia del pulmón, asociada a derrame pleural ipsilateral, con evidencia de pérdida de volumen, contracción del hemitórax comprometido y ausencia de desviación del mediastino al lado contrario, a pesar de derrames pleurales importantes
- Signos de pérdida de volumen: desviación homolateral mediastino, reducción espacio intercostal, elevación hemidiafragma
- El diagnóstico debe sospecharse cuando se encuentra engrosamiento pleural que rodea el pulmón atrapándolo y fijándolo al mediastino.

Diagnóstico. -Otros datos

- Reactantes fase aguda: trombocitosis
- Patrón funcional restrictivo
- Síntomas progresión locales.
- Metástasis:

N + (60%), hígado (35%), corazón (20%), SPR (25%), pulmón contralateral (15%), hueso (10%)

Derrame pleural

- exudado
- viscoso
- concentraciones elevadas de ácido hialurónico
- frecuentemente hemorrágico
- pH<7,30
- S y E bajas
- citología :difícil diferenciar entre células mesoteliales reactivas y de mesotelioma.

Biopsia pleural (vía quirúrgica)



TABLA VI
Diagnóstico histológico diferencial del mesotelioma

	Mesotelioma	Adenocarcinoma metastásico
Tinción de PAS y digestión con diastasa	-	+
Antígeno carcinoembrionario	-	+
Queratinas	+	-
Calretinina	+	-
Vimentina	+	-
Microvellosidades largas y finas (por microscopia electrónica)	+	-

Estadios. Estudio de extensión

Clasificación de las Etapas del Mesotelioma

3 sistemas para clasificar la severidad de los casos de mesotelioma



Un nuevo sistema basado en la efectividad del tratamiento

Estadio 1

La malignidad puede ser erradicada con tratamiento quirúrgico y los nódulos linfáticos no se han visto afectados

Estadio 2

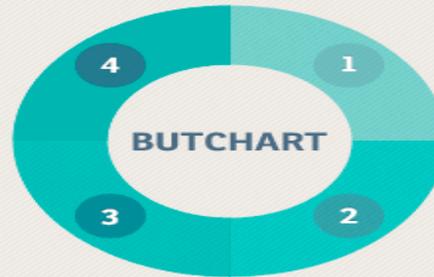
Los nódulos linfáticos se han visto afectados pero todavía hay opción quirúrgica

Estadio 3

El tratamiento quirúrgico no erradicará la malignidad. Se ha extendido por las cavidades del cuerpo, por el diafragma, por la pared pectoral o por el corazón

Estadio 4

Hay metástasis o la enfermedad se ha esparcido por todo el cuerpo



Para casos de mesotelioma pleural que se clasifican según el tamaño del tumor

Estadio 1

El estadio primario localizado en el pleura alrededor del pulmón. Solo está afectada una parte del cuerpo

Estadio 2

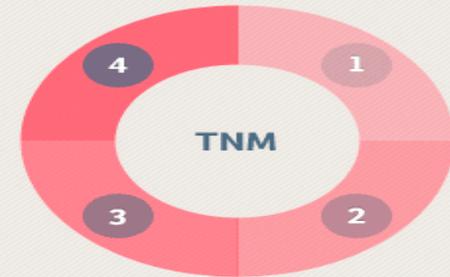
Se esparce por la pared del pecho y por el esófago. Pueden estar afectadas las dos partes del cuerpo

Estadio 3

Ha penetrado en el diafragma. Se esparce por el tejido que recubre la cavidad abdominal

Estadio 4

Hay metástasis por distintas partes del cuerpo



Basado en el tamaño del tumor y en si ha afectado a los nódulos linfáticos o a otras partes del cuerpo

Estadio 1

No se ha esparcido más allá de la membrana que cubre la pared del pecho o el mesotelio

Estadio 2

Se ha extendido a los pulmones y/o al diafragma, pero no a los nódulos linfáticos.

Estadio 3

Se ha extendido a los nódulos linfáticos o a la membrana que cubre el abdomen

Estadio 4

Se ha extendido a los nódulos linfáticos o a la membrana que cubre el abdomen

- RM : grado de invasión local
- PET: previo a cirugía

Evolución . Pronóstico

- Pronóstico pobre < 12 meses

Table 3 Prognostic Scoring Systems in Malignant Mesothelioma

	Parameter	Good Prognostic Group	Poor Prognostic Group
CALGB[5]	Performance status	Good	Poor
	Age	> 75 years	≤ 75 years
	Platelet count	< 400 × 10 ⁹ /L	≥ 400 × 10 ⁹ /L
	Chest pain	Absent	Present
	Lactate dehydrogenase level	< 500 IU/L	≥ 500 IU/L
EORTC[6]	ECOG performance status	0	1–2
	Histological subtype	Epitheloid	Nonepitheloid
	Sex	Female	Male
	Certainty of diagnosis	Definite	Possible
	White blood cell count	< 8.3 × 10 ⁹ /L	≥ 8.3 × 10 ⁹ /L
EORTC revised[16] ^a	Stage	I/II	III/IV
	Histology	Epitheloid	Nonepitheloid
	Interval since diagnosis	< 50 days	≥ 50 days
	Platelet count	< 350 × 10 ⁹ /L	≥ 350 × 10 ⁹ /L
	Hemoglobin difference ^b	< 1	≥ 1
	Pain	Absent	Present
	Appetite loss	Absent	Present
IALSC[32]	Stage	I/II	III/IV
	Histological subtype ^c	Epitheloid	Nonepithelioid
	Sex ^c	Female	Male
	Age ^c	≥ 50 years	< 50 years
	Type of surgery ^c	Curative	Palliative
	Adjuvant therapy	Yes	No
	Smoking history	No	Yes
	Asbestos exposure	No	Yes
	Weight loss	No	Yes
	ECOG performance status	0	1–2
	Chest pain	No	Yes
	Dyspnea	No	Yes
	Hemoglobin	< 14.5 g/dL	≥ 14.5 g/dL
	White blood cell count	< 15.5 × 10 ⁹ /L	≥ 15.5 × 10 ⁹ /L
	Platelet count	< 400 × 10 ⁹ /L	≥ 400 × 10 ⁹ /L

^aPerformance status 0–1 was an inclusion criterion for this series.

^bDifference between actual value and 16 g/dL in males, or between actual value and 14 g/dL in females.

^cCore variables.

CALGB = Cancer and Leukemia Group B; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group;

EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IALSC = International Association for the Study of Lung Cancer.

Mesotelioma. Tratamiento

- Objetivos
 - Aumento de supervivencia
 - Control sintomático. Calidad de vida



- Resultados pobres 
 - SV 10-17 meses desde aparición de síntomas
 - SV 12 meses desde el diagnóstico

- Importancia del tto de soporte
 - Tratamiento dolor, disnea



Tratamiento: cirugía

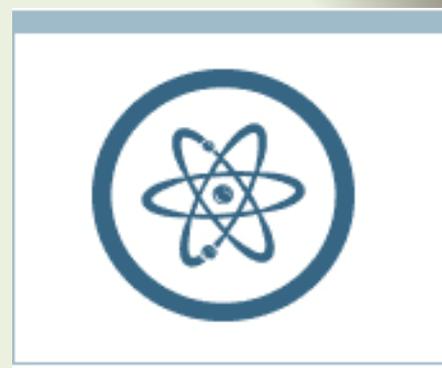


- Intención curativa .
- SV a 5 años pacientes intervenidos es < 25%

Tipos de cirugía :

- **Neumectomía extrapleuraleal:**
 - consiste en la resección en bloque de la pleura parietal y visceral, junto con el pulmón infiltrado por el tumor, los ganglios linfáticos mediastínicos, diafragma y pericardio. Todo esto es reconstruido con mallas. Es una técnica muy complicada que no se hace en todos los centros y que tiene una morbi-mortalidad perioperatoria elevada (en casos muy seleccionados y manos expertas es de un 4%). Tiene una media de supervivencia entre los 9 y los 19 meses, y una supervivencia a los dos años entre el 9 y el 37%.
- **Pleurectomía (decorticación):** consiste en la resección de la pleura parietal, incluyendo la porción del mediastino, pericardio y diafragma y parte de la pleura visceral.
 - Esta técnica es menos agresiva que la anterior y, sobre todo, más funcional para el paciente;
 - la mortalidad de la intervención oscila entre el 1,5% y el 5%, lo que pasa es que con esta técnica en el 80% de los casos queda tumor viable.
 - Esta técnica no alarga la supervivencia, pero controla mejor los derrames pleurales recidivantes, de forma más efectiva que la pleurodesis con talco (pegar la pleura visceral a la parietal introduciendo talco entre las dos "hojas" pleurales). La mediana de supervivencia va entre los 9 y los 20 meses
- **Videotoracoscopia (VATS) y pleurodesis:** se considera el tratamiento sintomático de elección.
- **Limitaciones: enfermedad avanzada, comorbilidad pacientes**

Tratamiento: Radioterapia



- Mesotelioma es un tumor **radiosensible**
Hakkinen AM et al. Radiosensitivity of mesothelioma cell lines. Acta Oncol 1996;35:451-6.
- Indicaciones
 - **Profiláctica** en el lugar de la biopsia o punción, para evitar la diseminación tumoral.
 - **Paliativa**: alivia el dolor en un 50% de los pacientes, sin influir en la supervivencia.
 - **Adyuvante** (complementaria) con o sin quimioterapia tras la cirugía (aunque no hay estudios que demuestren beneficio).
- Limitación : extenso volumen tumoral, proximidad de estructuras más radiosensibles...

Tratamiento: Quimioterapia



- Baja incidencia , evidencia escasa
- Citotóxicos activos:
 - antraciclinas, platinos, antimetabolitos (TR 15%)
 - antifolatos: pemetrexed, raltitrexed
- Combinación

Main efficacy results of two phase III trials in the first-line setting in patients with advanced MPM.

	EMPHACIS Trial		EORTC Trial	
	Cisplatin plus pemetrexed	Cisplatin	Cisplatin plus raltitrexed	Cisplatin
N	226	222	126	124
RR, %	41.3	16.7	23.6	13.6
p value	<0.0001		0.56	
OS, months	12.1	9.3	11.4	8.8
HR	0.77		0.76	
p value	0.02		0.048	
TTP, months	5.7	3.9	5.3	4
HR	0.68		0.78	
p value	0.001		0.058	

+3
m

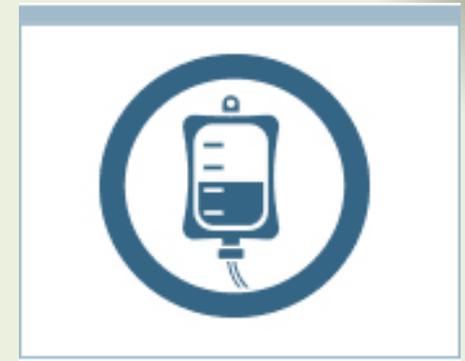
HR: hazard ratio; OS: overall survival; RR: response rate; TTP: time to progression.

- J Clin Oncol 2003 Jul 15;21(14):2636-44. Vogelzang NJ et al. **Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma.**

- J Clin Oncol 2005;23:6881-9. Van Meerbeeck JP et al . Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the EORTC and NCCI

- Limitaciones: escasa tasa de respuesta. Pobre pronóstico.

Tratamiento: Quimioterapia



Otros fármacos

- Carboplatino:
 - solo fases II → “efectividad” TTP 7 m, OS 14 m
 - No fases III, datos uso expandido (n= 1700):...utilizado, no tto standard
- Gemcitabina
 - Fase II CIS + GEM. Eficacia similar. No estudios fase III.

Byrne MJ et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1999;17:25–30.

Nowak AK et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002;87:491–6.

MANTENIMIENTO

- Estudio fase II : seguridad , factible
- Estudio Fase II CALGB...> tto aún no validado

van den Bogaert DP et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006;1:25–30.

2ª línea : no estudios fase III

- PEM activo en ptes naïve pem (fase II)
- Retratamiento con pem (fit, TTP > 12 m)
- VNR vs BSC: HR 0,80 m, p =0,08

Zucali PA et al. Vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;84:265–70.

- Citostáticos --→ Plateau

Vanguardismo

El **vanguardismo**, o **avant-garde** en francés,¹ se refiere a las personas o a las obras que son **experimentales** o innovadoras, en particular en lo que respecta al **arte**, la **cultura** y la **política**. El vanguardismo representa un empuje de los límites de lo que se acepta como la **norma** o **statu quo**, sobre todo en el ámbito cultural.



Tratamiento mesotelioma



Mejoras en técnicas de imagen: estadificación

Mejoras en técnicas quirúrgicas

Técnicas de RT más precisas (IMRT)

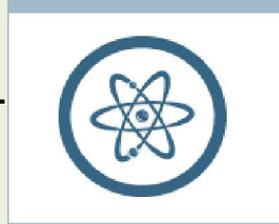
Fármacos de nueva generación

Conocimiento de biología molecular

Tratamiento multimodal (TMM)



+



- Estadios iniciales : ttos más radicales

Systematic Review

Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma

Christopher Cao^{1,2,3}, David Tian¹, Con Manganas², Phoebe Matthews¹, Tristan D. Yan^{1,3,4}

- n= 16 estudios (1 January 1985-1 October 2012), ptes 744, TMT 612 p
- 6 ady (retrospectivos , esquemas no standard), 6 neo (esquema no estándar Cis- carbo + gem)
- OS 12.8-46.9 m, DFS 10-16.3 m
- Perioperative mortality 0-12.5 %, morbidity 50-82.6%
- TMM: tto para pacientes **seleccionados**
 - T1-2, N0
 - Factores px (buen PS, histología favorable...)
 - Centros experimentados

Agentes biológicos



New Drugs

Malignant pleural mesothelioma: New hope in the horizon with novel therapeutic strategies

J. Remon ^{a,*}, N. Reguart ^{b,1}, J. Corral ^{c,2}, P. Lianes ^{a,3}

EGFR sobre expresado en mesotelioma

- Ttos con ITK: No beneficio → no descritas mutaciones EGFR

Dazzi et al. Br J Cancer 1990; 61: 924-6.

Antiangiogénicos

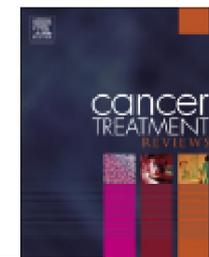
- Talidomida . Fase III trial (NVALT 5): no beneficio en PFS no OS vs placebo (n= 222 tras tto inducción con pemetrexed)
- Bevacizumab
 - Dos fase II trials of bevacizumab mantenimiento tras 6 ciclos platino–pemetrexed plus bevacizumab: no mejoría PFS vs controles
 - Ceresoli GL et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer 2013;109:552–8.
 - Dowell JE, Dunphy FR, Taub RN, et al. A multicentre phase II study of cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab in patients with advanced malignant mesothelioma. Lung Cancer 2012;77:567–71.
 - Ongoing fase II-III MAPS trial (NCT 00651456) : cisplatin and pemetrexed with or without bevacizumab followed by bevacizumab until progression
 - Preliminary results suggest better 6 months' disease control rate in experimental arm (73.5% vs.43.2%, p = 0.01)



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Cancer Treatment Reviews

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/ctrv

New Drugs

Malignant pleural mesothelioma: New hope in the horizon with novel therapeutic strategies

J. Remon ^{a,*}, N. Reguart ^{b,1}, J. Corral ^{c,2}, P. Lianes ^{a,3}**Table 2**

Selected ongoing studies in malignant pleural mesothelioma.

Drug	Trial	Phase	Setting
Pemetrexed	CALGB 30901	II	Maintenance
Bevacizumab	MAPS	II/III	Induction & maintenance
Cediranib	SWOG 0905	I/II	Induction & maintenance
Nintedanib		II	Induction & maintenance
NGR-hTNF	NGR019	II	Maintenance
	NGR015	III	2nd line
Defactinib	COMMAND	IIb	Maintenance
Ganetespib	MESO02	I/II	Induction & maintenance
Everolimus	SWOG 0722	II	2nd line
	MSKCC	II	2nd in Merlin/NF2 negative tumor
ADI-PEG20	ADAM	II	2nd line
Vinorelbine	VIM	II	2nd line-according BRCA1 level
Tremelimumab		IIb	2nd line

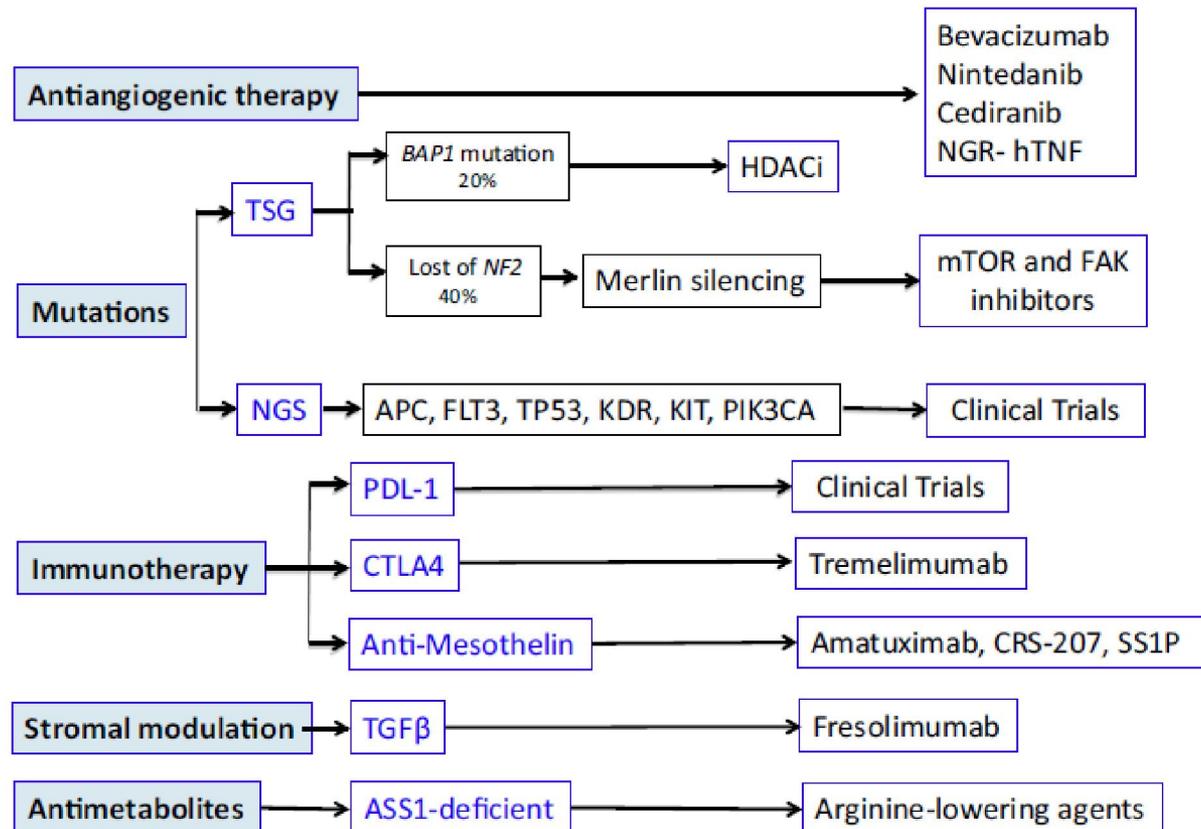
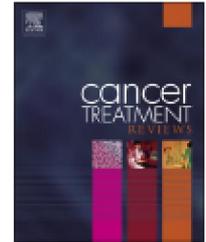


Fig. 1. New therapies in malignant pleural mesothelioma. TSG: tumor suppressor gene. NGS: next generation sequencing.

Conclusiones

- Mesotelioma: una enfermedad del futuro !!
- Difícil tratamiento. Pobre pronóstico.
- Avances: ttos establecidos Qt, mejora tecnológica
- Limitaciones: plateau QT , tto TMT: pacientes muy-demasiado seleccionados
- Vanguardia: conocimiento molecular: nuevos enfoques terapéuticos

muchas gracias
por vuestra atención