

Treball de Recerca.

Universitat Autònoma de Barcelona.

Impacte del tractament quimioteràpic en terceres
línies i posteriors en el mesotelioma pleural maligne.

Sara Cros Costa.

Dirigit per:

Dr. Rafael Rosell Costa.

Barcelona, setembre 2011.

AGRAÏMENTS:

Al director del treball de recerca el Dr. Rafael Rosell Costa per la seva predisposició i ajuda en aquest treball.

A l'Enric Carcereny Costa per la seva proposta inicial, la seva ajuda en tot moment i el seu seguiment imprescindible per a la realització d'aquest treball.

INDEX.

Resum.	1
1.- Introducció.	3
2.- El mesotelioma.	5
2.1.- Presentació clínica i diagnòstic.	5
2.2.- Histopatologia.	9
2.3.- Epidemiologia.	11
2.4.- Factors etiològics.	12
2.5.- Factors pronòstics.	15
2.6.- Tractament.	18
3.- Treball de camp.	23
3.1.- Material i mètodes.	23
3.2.- Resultats.	25
4.- Discussió.	36
5.- Conclusions.	41
6.- Annex.	42
6.1.- Classificació TNM de mesotelioma maligne.	42
6.2.- Escala Performance Estatus – ECOG.	45
7.- Bibliografia.	46

RESUM.

El mesotelioma maligne és un tumor poc freqüent amb una diversitat histològica que en dificulta el diagnòstic. Etiològicament guarda relació directa amb l'exposició a l'amiant amb un període de latència llarg. En el moment del diagnòstic generalment es troba en fases avançades que impedeixen un tractament curatiu. La seva resposta a la quimioteràpia és discreta i els tractaments impacten poc en la supervivència del pacient.

La baixa incidència dificulta la realització d'estudis clínics que aportin coneixement de la millor seqüència de tractaments a administrar. No existeix consens més enllà de la primera línia de quimioteràpia basada en la combinació de cisplatí i pemetrexed.

S'ha recollit una mostra de pacients diagnosticats a l'Hospital Germans Trias i Pujol entre els anys 2003 i 2010. S'han avaluat les característiques dels pacients així com la seva supervivència. S'ha realitzat un subanàlisi en el subgrups de malalts que han rebut tres o més línies de tractament quimioteràpic.

Comparativament el subgrup de malalts més tractats tenen millor supervivència global. Per altre cantó els pacients amb un estat general conservat en el moment del diagnòstic tenen una mitjana de supervivència superior.

Els factors que milloren la supervivència en aquest subgrup poden ser diversos i en relació tant a característiques dels pacients, a trets diferencials de la malaltia o al politractament.

Més estudis tant a nivell clínic com molecular han de ser realitzats per a un millor coneixement de la naturalesa gènica del mesotelioma maligne com de subgrups de pacients que es puguin beneficiar de tractaments dirigits.

1.- INTRODUCCIÓ.

El mesotelioma maligne (MM) és un tumor derivat de les cèl·lules mesotelials. Per compartir el mateix origen embrionari, el mesoderm, podem trobar-lo a diferents seroses (pleura, pericardi, peritoneu o la túnica vaginal testicular). Aquest tumor es localitza preferentment a la pleura, representant el mesotelioma pleural maligne el 70-90% dels casos.

El mesotelioma es un tumor poc freqüent, que afecta preferentment a homes a partir dels 60 anys, associat a l'amiant i amb un llarg període de latència. Aquest tumor s'ha estudiat de manera menys extensiva que altres tumors del tòrax, cosa que ha fet que encara no s'hagi beneficiat de tractaments dirigits i de l'inclusió de nous fàrmacs al tractament.

Com que la simptomatologia no apareix fins a fases avançades de la malaltia majoritàriament el tractament que es pot oferir al pacient quan es diagnostica és pal·liatiu. En aquesta situació la supervivència és de entre 6 i 14 mesos, amb una supervivència a un any del 35% dels malalts i del 5% als 2 anys.

Quan no es possible un tractament quirúrgic, la quimioteràpia amb combinacions basades en platí son l'únic tractament que ha demostrat un benefici en supervivència en estudis clínics aleatoritzats. La primera línia de tractament amb cisplatí més pemetrexed confereix un augment de 3 mesos en supervivència sobre el cisplatí sol. Aquesta combinació en primera línia no ha demostrat només un augment de 9,3 mesos a 12,1 mesos (p 0,02), si no també un augment en la qualitat de vida dels malalts.

Més enllà de la primera línia de tractament, no hi han estudis que demostrin el benefici d'una segona o posteriors línies de tractament sobre el tractament de suport. Tot i que és pràctica clínica habitual oferir més línies de tractament a la progressió de la primera línia en aquells malalts que mantenen un bon estat general amb fàrmacs que han demostrat activitat en estudis fase II.

L'objectiu d'aquest treball es estudiar l'impacte que tenen els tractaments de quimioteràpia en els malalts amb mesotelioma pleural maligne, especialment en segones i posteriors línies de tractament on el paper de la quimioteràpia no està establert. Per això hem realitzat un anàlisi retrospectiu de tots els malalts diagnosticats de mesotelioma pleural maligne i tractats amb quimioteràpia entre els anys 2003-2010 en l'Hospital Germans Trias i Pujol.

2.- EL MESOTELIOMA.

2.1.- Presentació clínica i diagnòstic.

El mesotelioma és un tumor d'extensió típicament locoregional que rarament presenta lesions metastàtiques a distància.

En funció de la seva extensió local, l'afectació de les adenopaties regionals i les metàstasi a distància es classifica per criteris radiològics segons l'escala TNM en quatre estadis diferenciats, estadi 1, 2, 3 i 4 (Annex 1).

Clínicament es presenta amb dispnea progressiva, símptoma desencadenat principalment per un vessament pleural, alteració que presenten el 95% dels pacients en algun moment de l'evolució de la malaltia. Així com dolor toràcic en el 60% dels casos, secundari a la invasió directa de la pleura pel tumor¹.

Altre simptomatologia associada com pot ser el desplaçament d'estructures mediastíniques o el síndrome de vena cava superior és secundària a l'extensió locoregional de la malaltia i es presenta en etapes més avançades de la malaltia.

En cas de mesoteliomes de localitzacions menys freqüents la simptomatologia es relaciona a la localització, ascites en els mesoteliomes peritoneals, taponament pericàrdic en els mesoteliomes localitzats al pericardi, etc.

La simptomatologia sistèmica com astènia, anorèxia i la pèrdua de pes són més freqüents en estadis avançats de la malaltia.

Tot i ser poc freqüent en fases avançades de la malaltia es poden documentar disseminacions a distància per via limfàtica o via hematògena. Les localitzacions més habituals són els ganglis limfàtics mediastínics i hiliars en un 60%, el fetge en un 35%, el cor en un 20%, el ronyó i les glàndules suprarenals en un 25% i l'os en un 10% dels casos.

El diagnòstic s'obté per estudi histològic d'una mostra de teixit tumoral. El diagnòstic histològic és difícil per la similitud cel·lular del MM amb altres tumors toràcics. El diagnòstic diferencial engloba la hiperplàsia mesotelial reactiva, el tumor fibrós solitari, l'adenocarcinoma de pulmó o les metàstasis d'adenocarcinomes d'origen extratoràcic.

La primera mostra de la que es disposa habitualment és certa quantitat de líquid pleural. Aquest líquid és un exsudat d'aspecte serohemorràgic. Estudis antics relacionaren la concentració d'àcid hialurònic amb el diagnòstic de MM encara que la poca especificitat i la complexitat de la tècnica han fet que aquesta dada hagi quedat obsoleta. Així mateix una altra característica freqüent en el vessament pleural associat al MM és la eosinofília que avui en dia és considerada un factor sense cap valor diagnòstic per la alta inespecificitat ja que la mateixa realització repetida de toracocentesi la pot provocar.

Les mostres de líquid pleural contenen cèl·lules malignes identificables, en funció de la sèrie estudiada, en un 45-50% dels casos de MM. D'aquests casos l'estudi citològic del líquid pleural porta al diagnòstic de malignitat amb sospita de MM en aproximadament un 50% de mostres però el diagnòstic de certesa s'assoleix només en un 10-20% dels casos.

Aquest escàs percentatge diagnòstic va promoure l'estudi de tècniques d'immunohistoquímica aplicables a mostres citològiques o a blocs citològics que augmentessin el rendiment diagnòstic respecte a l'estudi morfològic bàsic amb hematoxilina eosina.

L'origen mesotelial és determinat per la positivitat de immunoglobulina G anti-calretinina i la transformació maligne per l'expressió de l'antigen de membrana epitelial. La tinció per citoqueratines s'utilitza per diferenciar el MM de sarcomes i melanomes i per confirmar el potencial invasor de la malaltia. Més del 85% dels casos són positius per a les tincions de l'antigen epitelial de membrana, la calretinina, l'antigen del gen del tumor de Wilm 1, citoqueratines, l'antigen de cèl·lula de mesotelioma humà 1 o la mesotelina. Així mateix són negatius per a l'antigen carcinoembriogenic (CEA), el factor 1 de transcripció tiroïdal (TTF1) i l'antigen carcinoembriogenic policlonal (CD15, B72.3)¹.

Aquestes tècniques permeten el diagnòstic diferencial entre el mesotelioma i la resta de processos neoplàsics però no discriminen el MM de la hiperplàsia mesotelial reactiva, diagnòstic que segueix a dia d'avui depenent de factors morfològics.

Davant el baix rendiment obtingut amb la citologia es requereixen de tècniques invasives per a obtenció de biòpsies pleurals que permetin un millor estudi histològic. La biòpsia pleural a cegues amb agulla de Abrams és una tècnica invasiva que requereix d'anestèsia local, té un perfil de seguretat millor al de la biòpsia pleural oberta, però un rendiment diagnòstic entorn al 60%. Una segona tècnica per a obtenir mostres pleurals és la biòpsia dirigida per toracoscòpia de

fibra òptica que permet la visualització dels nòduls pleurals. Aquesta resulta més invasiva amb un major risc de pneumotòrax i hemorràgia. Aporta un discret augment en el rendiment diagnòstic que és del 65%. Habitualment es consideren equiparables i es practica biòpsia a cegues o biòpsia dirigida en funció de l'experiència de cada centre.

En aproximadament un terç dels pacients no s'assoleix un diagnòstic amb les citades tècniques i es requereix de una biòpsia pleural oberta. Es tracta d'un procediment invasiu que necessita d'anestèsia general. Amb la mostra obtinguda s'arriba al diagnòstic en pràcticament el 100% dels casos.

Secundàriament a la realització de la biòpsia pleural existeix risc de disseminació d'implants tumorals en el trajecte de l'instrumental de biòpsia.

La primera prova d'imatge realitzada al diagnòstic és habitualment una radiografia de tòrax que evidencia el vessament pleural i l'engruiximent pleural.

L'estudi d'extensió es realitza bàsicament amb una tomografia axial computeritzada (TAC). Altres proves s'utilitzen per a la presa de decisions en casos concrets. La ressonància magnètica és útil per a valorar l'afectació estructures veïnes en casos on es planteja una cirurgia radical. La tomografia per emissió de positrons (PET) ajuda al diagnòstic diferencial entre la naturalesa benigne o malignes de les masses pleurals i a descartar l'existència de malaltia extratoràcica.

2.2.- Histopatologia.

La cavitat pleural és un espai virtual entre la pleura visceral i la pleura parietal. La primera recobreix la superfície del parènquima pulmonar i les cissures interlobars i la segona la caixa toràcica. Entre elles es troba una mínima quantitat de líquid que permet el lliscament entre elles. Per microscòpia òptica es diferencien a la pleura cinc capes, de més externa a interna: capa mesotelial, capa de teixit connectiu submesotelial, capa elàstica superficial, capa elàstica de teixit connectiu laxa subpleural i capa fibroelàstica densa profunda. La més externa d'elles s'adhereix íntimament amb el parènquima pulmonar en el cas de la pleura visceral i amb la caixa toràcica en el cas de la pleura parietal. Entre les capes de la pleura es creen filaments intermitjos dinàmics que poden variar en nombre i poden fer variar el gruix de cada capa en determinades zones de la pleura. Aquesta plasticitat de la pleura normal pot justificar la gran diversitat de canvis histològics que es pot trobar en el teixit pleural tant sa com neoplàsic i explicar la gran diversitat histològica del MM.

Es descriuen tres subtipus histològics de MM. El diagnòstic diferencial entre ells es basa en diferències morfològiques estudiades pel un patòleg sobre una mostra tenyida amb hematoxilina eosina. Així la determinació del subtipus de MM depèn de la qualitat de la mostra, de la qualitat de la tinció i de la variabilitat interprofessional.

Els subtipus de mesotelioma maligne són:

1.- Mesotelioma epitelial (ME).

1.1.- ME tubulopapilar.

1.2.- ME epitelioides.

1.3.- ME glandular.

2.- Mesotelioma sarcomatoide.

3.- Mesotelioma mixta o bifàsic.

El mesotelioma epitelial representa el 60% dels casos. La seva variant tubulopapil·lar, la més freqüent, pel seu aspecte glandular amb cèl·lules clares i cribiformes pot dificultar el diagnòstic diferencial amb l'adenocarcinoma de pulmó amb invasió pleural.

El subtipus sarcomatoide contitueix el 20% dels casos i el seu patró histològic és més atípic augmentat la dificultat en el seu diagnòstic. La diferenciació amb el sarcoma de parts toves és extremadament difícil excepte si existeix alguna àrea amb diferenciació epitelial, característica molt poc freqüent.

La resta de casos es consideren bifàsics o de histologia mixta amb la coexistència d'àrees sarcomatoides amb àrees epitelials sense que es pugui determinar la predominança de cap de les dues.

Aquesta diferenciació histològica per bé que difícil es considera important pel seu valor pronòstic. Diversos estudis clínics determinen que el subtipus epitelial té un millor pronòstic respecte al sarcomatoide o al mixte².

2.3.- Epidemiologia.

El mesotelioma maligne és un tumor poc freqüent. La seva incidència és de 1-2 casos cada 100.000 habitants per any en cas dels homes essent menys freqüent en dones en les que la seva incidència no supera el cas cada 100.000 habitants per any. La seva incidència es relaciona directament amb la indústria de l'amiant per això és més elevada a Austràlia, el nord d'Itàlia i Escòcia³.

A nivell de l'estat espanyol la seva incidència global és de 0.61 casos cada 100.000 habitants per any. El 90% dels casos diagnosticats són de mesotelioma pleural.

Geogràficament el risc de mort per mesotelioma és distribueix en relació a la industrialització del territori. Així el major risc de mort per mesotelioma es troba a les províncies de Barcelona, Saragossa, el País Basc, Canàries, Valencia i Navarra⁴.

Les dades de mortalitat registrades són de cinc persones per cada milió d'habitants. Aquestes dades no es consideren fiables ja que són extrems del registres de certificats de defunció que ocasionalment registren com a causa de mort l'esdeveniment final sense identificar-ne la malaltia de base.

L'edat mitja de diagnòstic del mesotelioma és entre els 70 i 75 anys. Més freqüent en homes que en dones amb una raó 2 a 1. El mesotelioma peritoneal representa menys d'un 10% en homes, en dones arriba al 30% dels casos.

2.4. Factors etiològics.

La principal causa de mesotelioma es l'exposició laboral a l'amiant. Entre un 60-80% dels casos de mesotelioma pleural maligne es relacionen amb una exposició laboral o ambiental a l'amiant. El període de latència entre l'exposició i el diagnòstic de la malaltia és llarg i en funció de la sèrie de casos consultada varia entre els 20 i 40 anys^{3,4}.

L'elevada incidència en àrees no industrialitzades de la Capadocia a Turquia motivaren estudis que demostraren que l'exposició a la erionita, una fibra natural que es troba a la zona i de característiques similars a l'amiant és també capaç de desencadenar un MM³.

Un tercer factor etiològic descrit han estat les radiacions ionitzants. S'ha documentat un augment d'incidència en pacients que han rebut prèviament tractament radioteràpic toràcic per altres tumors especialment limfomes de Hodgking.

Alguns estudis suggereixen l'existència de factors genètics que puguin contribuir a l'etiologia del MM en famílies amb una incidència inusual d'aquesta malaltia. De tota manera no s'han identificat els trets genòmics que podrien associar-se a aquestes famílies.

A diferència d'altres tumors del tòrax no s'ha demostrat relació entre el consum de tabac i un augment de risc de mesotelioma maligne.

L'amiant o asbest és una fibra mineral amb gran resistència a la calor i a la tracció. Es diferencien dos tipus de fibres les serpentina i els amfíbols. Per les

seves característiques ha estat àmpliament utilitzat en la construcció d'aïllaments i canonades.

La inhalació mantinguda d'amiant és un factor de risc per desenvolupar tant MM com altres tumors com el carcinoma broncopulmonar. Així també és causa etiològica de malalties pulmonars no tumorals com la fibrosi pulmonar o de malalties pulmonars restrictives derivades de paquipleuritis extenses.

Les fibres d'amiant tenen un diàmetre de entre 0,2 i 1,5 micròmetres. Per les característiques i els mecanismes de defensa tant físiques com immunitàries del tracte respiratori superior tan sols les partícules iguals o inferiors a 0,3 micròmetres arribaran a l'espai alveolar. Aquestes fibres seran les responsables de desencadenar el MM encara que es desconeix el mecanisme pel que des de l'alvèol assoleixen la membrana pleural. La teoria més acceptada és la de la disseminació per via limfàtica directe a través dels vasos que connecten l'espai alveolar amb la cavitat pleural. La via hematològica és menys probable per la distribució en forma de plaques, no homogènia de la paquipleurítis per amiant⁴.

El mecanisme de carcinogènesi pel que l'amiant desencadena el MM no està ben definit. Es postulen teories com les del dany oxidatiu que poden provocar els radicals lliures produïts pels ions de les fibres. També és contemplada l'opció de que la carcinogènesi sigui un procés de fibrogènesi desencadenada pel procés inflamatori crònic que activa l'organisme com a resposta de la presència de les fibres a nivell pleural⁵. Així mateix l'acció mecànica de les fibres pot interferir en la divisió cel·lular^{3,4}.

Per la relació directe coneguda entre l'exposició a l'amiant i les diverses malalties anteriorment mencionades el seu ús està regulat per llei. Des de finals de la dècada dels vuitanta diversos països de la unió europea iniciaren la regulació de l'ús de l'asbest. El 1999 la unió europea va exigir la prohibició de l'amiant, aquesta prohibició s'ha fet extensa a tota la Unió Europea, la seva data límit d'aplicació fou l'1 de gener de 2005. Actualment el risc d'exposició va lligat a la retirada d'estructures que contenen amiant. Aquestes operacions resten regulades per llei i es fixa com a límit d'exposició 0.6 fibres per mil·lilitre de crisòtil i 0,3 fibres per mil·lilitre per qualsevol altre varietat o barreja.

Pel llarg període de latència fins al diagnòstic del MM es desconeix si les normatives de seguretat que han prohibit l'ús de l'amiant tindran un impacte en la incidència del mesotelioma encara que així es preveu. Si es postula que després de l'any 2042 l'amiant ja no serà un factor etiològic en els casos diagnosticats⁴.

2.5.- Factors pronòstics.

Essent el MM una malaltia de mal pronòstic per la que disposem de pocs recursos terapèutics que s'hagin demostrat eficaços s'han buscat factors que puguin predir el pronòstic del malalt i acotin subtipus de malalts buscant subgrups de pacients que es puguin beneficiar de tractaments més agressius o pel contrari evitar el politractamet.

El CALGB (Cancer and Acute Leukemia Group B) va intentar definir aquests subrupus de malalts estudiant els 337 malalts inclosos en 10 assajos clínics fase II que es realitzaren entre el 1984 i el 1994. L'anàlisi estadístic determinà com a principal factor pronòstic l'estat general del pacient al diagnòstic. Així mateix resultaren factors de mal pronòstic la presència de dolor toràcic o dispnea al diagnòstic, trombocitosi per sobre de 400.000 plaquetes per litre, pèrdua de pes, LDH en sèrum superior a 500U/L, afectació pleural, anèmia, leucocitosi i edat al diagnòstic superior als 75anys. S'analitzaren els paràmetres descrits segons el model de COX amb regressió exponencial i s'obtingueren 6 subgrups de malalts en funció de les seves característiques al diagnòstic⁶.

Grup	Característiques	Mitjana de supervivència (mesos)	S 1a	S 3a
1	PS=0, <49 a PS=0, >49 a, Hb >14,6	13,9	0,63	0,38
2	PS= 1/2, Nt <8,7, no dolor toràcic	9,5	0,41	0,21
3	PS=0, >49 a, Hb <14,6 PS = 1/2, Nt <15,6, dolor toràcic, no pèrdua de pes, Hb > 12,3 PS = 1/2, 9,8 < Nt < 15,6, dolor toràcic, pèrdua de pes, Hb >11,2	9,2	0,30	0,10
4	PS = 1/2, 8,7< Nt <15,6, no dolor toràcic	6,5	0,25	0,06
5	PS = 1/2, Nt <15,6, dolor toràcic, no pèrdua de pes, Hb < 12,3 PS = 1/2, 9,8 < Nt < 15,6, dolor toràcic, pèrdua de pes, Hg < 11,2 PS = 1/2, Nt < 9,8, dolor toràcic, dolor pèrdua de pes.	4,4	0,07	0
6	PS = 1/2, Nt > 15,6	1,4	0	0

Taula 1: Grups de la classificació pronostica del CALGB. (PS: Performance Status, estat general. a: anys. Nt: Neutròfils. Hb: Hemoglobina. S 1a : supervivència a 1 any del diagnòstic. S 3a : supervivència a 3 anys del diagnòstic.)

Així el subgrup amb millor supervivència assolí els 13,9 mesos incloent pacients amb estat general mantingut i edat menor de 49 anys i pacients amb estat general mantingut, edat superior als 49a i sense anèmia (Hb > 14,6). La pitjor supervivència es donà en pacients amb estat general deteriorat (PS 1-2) i recompte de neutròfils elevat, amb una supervivència de 1,4 mesos.

Per altre cantó la EORTC (European organisation for research and treatment of cancer) realitzà un treball similar amb malalts 207 inclosos en 5 estudis fase II entre els anys 1984 i 1993. L'estudi concloué com a factors de mal pronòstic

l'estat general, el diagnòstic de certesa de MM; el subtipus sarcomatoide i el sexe masculí ⁷. Així dividiren els malalts en 2 subgrups:

Grup	Factors Pronòstics complets	Supervivència mitja (mesos)	S 1a (%)
Bon pronòstic	0 , 1 ó 2	10,8	40 %
Mal pronòstic	3 , 4 ó 5	5,5	12 %

Taula 2. Grups de la classificació pronostica de la EORTC. (S 1a: supervivència a 1any del diagnòstic.)

Ambdues classificacions han estat validades en estudis posteriors i s'han demostrat vàlides com a guia en la pràctica clínica.

Els estudis actuals en el camp dels factors pronòstics en el mesotelioma i en l'oncologia en general es basen en l'estudi de perfils gènics i expressió de marcadors moleculars que puguin determinar factors pronòstics més precisos dels que es derivin classificacions menys subjectives.

2.6.- Tractament.

El tractament del MM ha de considerar de manera global la naturalesa de la malaltia tant com les característiques del pacient a tractar. La manca de consens en el maneig terapèutic fa que preferiblement el tractament es realitzi en un centre especialitzat i la decisió sorgeixi d'un comitè multidisciplinar on prenguin part tots els professionals que hi puguin intervenir (oncòlegs mèdics, oncòlegs radioterapeutes, radiòlegs i cirurgians toràcics).

La cirurgia radical del MM s'ha de valorar en funció de l'estadi de la malaltia i de la funció cardiopulmonar basal del pacient. Es consideren contraindicacions relatives per la cirurgia un volum expirat màxim en el primer segon de la expiració forçada menor a 1 litre, la insuficiència respiratòria crònica (pressió parcial d'oxigen en sang menor a 55mmHg) i la hipercàpnia crònica (pressió parcial de diòxid de carboni major a 45mmHg). Es considera una cirurgia radical, amb intenció curativa, aquella que extirparà el tumor en la seva totalitat amb els marges de resecció quirúrgica sense evidència macroscòpica de tumor. En el cas del MM aquestes condicions es plantejaran en malalties amb estadiatge I i II. No està definit el paper de l'afectació ganglionar a l'hora de plantejar una cirurgia radical però es recomana una revisió histològica dels ganglis mediastínic en l'acte quirúrgic⁸.

La tècnica més acceptada és la pneumonectomia extrapleural⁸ que comporta l'extirpació de la pleura parietal i visceral, el pulmó, el diafragma i ocasionalment del pericardi homolateral. Es tracta d'una tècnica amb alta comorbilitat, entorn a un 60% incloent complicacions arrítmiques cardíques i

una mortalitat del 6-8% en centres especialitzats. Tot i aquestes consideracions la cirurgia sense tractament adjuvant aconsegueix taxes de supervivència molt discretes, entorn als 12mesos.

Altres opcions quirúrgiques com la decorticació, la pleurectomia o la pleurodesi es valoren com a pal·liatives, sense impacte en la supervivència i ajuden a al control del vessament pleural.

La radioteràpia com a tractament radical en el MM es veu molt limitada pel volum de tractament. El patró de creixement locoregional del mesotelioma fa que el camp de tractament requerit sigui generalment molt ampli i englobi estructures nobles com el cor, la medul·la espinal a nivell de columna dorsal i el moll de l'os a nivell esternal i vertebral a més del parènquima pulmonar. Assolir les dosis radicals (60 Grays) en el camp necessari per a ser radical comporta una toxicitat no acceptable (neumotinis, mielitis, insuficiència medul·lar, etc.).

El paper pal·liatiu de la radioteràpia en el MM s'aplica com a la resta de tumors amb intenció antiàlgica en cas de que els implants tumorals desencadenin dolor localitzat.

Així mateix és pràctica habitual administrar radioteràpia sobre el punt de biòpsia. Com hem comentat existeix risc de sembra tumoral en el trajecte de la punció de la biòpsia, de la cicatriu en cas de biòpsia oberta o en el trajecte dels tubs de drenatge en les cirurgies. Un petit estudi realitzat en un centre ha obtingut resultats satisfactoris amb disminució del nombre de disseminacions a aquest nivell¹⁰. Per altre cantó un segon estudi no hi ha trobat diferències significatives entre l'administració o no de la radioteràpia¹¹.

El gran nombre de casos diagnosticats en estadis avançats, la dificultat del tractament radical quirúrgic i la manca d'altres opcions terapèutiques locals fa que la quimioteràpia sigui en molts pacient la peça cabdal del tractament. Tot i això no es disposa d'un esquema de tractament estàndard més enllà de la primera línia de tractament. El MM és un tumor poc freqüent i molt heterogeni ja que els seus subgrups histològics comporten diferent evolució. Tots aquests factors porten a una manca d'estudis aleatoritzats multicèntrics amb potència suficient per dictar estàndards de tractament.

Diversos agents quimioteràpics han estat estudiats en monoteràpia en estudis fase II amb resultats desiguals. Les antraciclines foren un dels primers en estudiar-se. La doxorubicina administrada en monoteràpia en un estudi fase II assolí una taxa de respostes del 14% amb una supervivència mitja de 7 mesos¹². Altres antraciclines com la epirubicina o la doxorubicina liposal han obtingut resultats més pobres. Les sals de platí com a agent únic han aconseguit bons resultats en estudis fase II. Així el cisplatí assoleix una taxa de respostes del 13-17%. Aquests resultats varen promoure el cisplatí com a agent base per a combinacions de tractament posteriors¹³.

La gemcitabina, agent antimetabòlit, amb eficàcia com a tractament únic en estudis fase II es va combinar a cisplatí en un posterior estudi fase II multicèntric amb taxes de resposta entorn al 15%¹⁴.

L'estudi de la família dels antifolats va introduir un canvi en l'estàndard de tractament. El pemetrexed, després de demostrar eficàcia en monoteràpia en estudis fase II, s'estudià en combinació amb cisplatí. Es realitzà un estudi

aleatoritzat multicèntric fase III que comparava la combinació amb el cisplatí en monoteràpia. La taxa de respostes millorà de manera significativa, essent del 41% en el braç experimental respecte al 17% en el braç control. La supervivència mitja millora fins a 12 mesos en el tractament amb combinació respecte als 9 mesos aconseguits amb la monoteràpia. L'estudi també documentà un augment del temps a la progressió, milloria en la capacitat pulmonar dels malalts i milloria de la qualitat de vida¹⁵. Un segon agent antifolat, el raltitrexed¹⁶, ha estat estudiat també en combinació amb cisplatí obtenint resultats prometedors encara que el fet de que es disposin més dades de la combinació amb pemetrexed tant en taxa de respostes com en qualitat de vida fa que a la pràctica clínica s'administri majoritàriament aquest tractament.

Així arrel dels resultats de l'estudi del cisplatí en combinació amb pemetrexed es considera aquest el tractament en primera línia. No existeix consens en el tractament en segona línia i posteriors. Aquest es basa en les dades dels diversos estudis fase II i de l'experiència de cada centre.

No disposem d'estudis que suportin evidència per a un estàndard en segona línia de tractament per al MM. S'han publicat diversos estudis demostrant un benefici de l'administració de pemetrexed en els casos en que no ha estat administrat en una primera línia, ja sigui en monoteràpia o en combinació amb un agent platinat. Un estudi fase III analitzà el paper del pemetrexed en monoteràpia versus el millor tractament de suport demostrant-ne una millor supervivència lliure de progressió amb una taxa de respostes parcials del 18% encara que sense assolir diferències significatives en la supervivència global¹⁷.

Així mateix s'han estudiat en segona línia combinacions de gemcitabina i vinorelbina en pacients que han progressat a un règim basat en pemetrexed. Amb una taxa de respostes del 7.4% i un temps a la progressió de 2,8 mesos¹⁸. Per altre cantó la vinorelbina com a agent monoteràpia ha aconseguit en estudis fase II en segona línia de tractament una taxa de respostes del 16% amb una supervivència global de 9,6 mesos¹⁹.

La biteràpia amb gemcitabina i oxaliplatí ha estat analitzada en un estudi observacional en pacients prèviament tractats amb esquemes basats en pemetrexed. Valorant pacients tractats en segona, tercera, quarta i cinquena línia amb el citat esquema es reportà una supervivència mitja des de l'inici del tractament de 6,1 mesos amb una supervivència global de 17,9 mesos i un temps a la progressió de 2,3 mesos. Una taxa de respostes del 6.9% i estabilització de la malaltia en el 44,8% dels pacients. Així la combinació de gemcitabina amb oxaliplatí es mostra activa i amb un perfil de toxicitat acceptable en pacients amb MM²⁰.

3.- TREBALL DE CAMP.

3.1. Material i mètodes.

Per a valorar l'impacte del politractament quimioteràpic s'han recollit tots els casos de MM diagnosticats a l'Hospital Germans Trias i Pujol en el període entre el 2003 i el 2010 tractats amb quimioteràpia pal·liativa, un total de 38 malalts. S'han exclòs els malalts tractats amb cirurgia radical amb intenció curativa.

La informació de les variables estudiades ha estat recollida de la història clínica de cada malalt.

Les variables estudiades en cadascun dels casos han estat:

- Edat al diagnòstic.
- Sexe.
- Estat general del malalt al diagnòstic avaluat segons l'escala Performance Status de l'ECOG.^(Annex 2).
- Tabaquisme: valorant com a mai fumador el pacient que no ha consumit mai tabac, ex-fumador el pacient que ha consumit tabac de manera continuada en algun període de la seva vida però que en el moment del diagnòstic havia suspès aquest hàbit i fumador actiu el pacient amb un consum de tabac continuat al diagnòstic o aquell que ha suspès el consum del tabac en el moment de l'inici de la simptomatologia.

- Contacte amb l'asbest segons la història clínica: valorem com a contacte aquell pacient amb una exposició laboral a l'asbest, sense contacte el pacient que no ha estat en contacte amb asbest al llarg de la seva vida laboral i com a no reportat a la història clínica quan la dada no es troba registrada a l'historial del pacient.
- El subtipus histològic: epitelioides, sarcomatoide o mixte.
- L'estadi clínic de la malaltia al diagnòstic: estadi III o estadi IV.
- Els tractaments rebuts en les diverses línies de quimioteràpia.
- La supervivència lliure de progressió (SLP) a la primera línia definida com el temps des de la fi del tractament fins a la aparició de simptomatologia associada a la malaltia.
- La supervivència global (SG) definida com a temps des del diagnòstic a la mort del pacient o a la pèrdua de seguiment.

S'ha realitzat un estudi estadístic amb el programa SPSS® versió 17,0 valorant les característiques descriptives de la població i els intervals de supervivència lliure de progressió i la supervivència global.

Per altra banda s'ha subanalitzat el grup de malalts que han rebut 3 o més línies de tractament valorant-ne les variables descrites prèviament amb un posterior anàlisi comparatiu entre aquest subgrup i la població general.

3.2.- Resultats.

Dels 38 pacients que conformen la població de la mostra (taula 3) el 73,7% són homes i un 26,3% dones amb una mitjana d'edat de 68.7anys.

El 15,8% dels malalts eren fumadors actius al diagnòstic mentre que el 44,7% eren ex-fumadors i el 39,5% restant no havien estat mai fumadors. Aquesta dada té una significació relativa ja que com hem comentat no es coneix relació entre el tabaquisme i el MM.

De les històries revisades el 31,6% no conté informació sobre el possible contacte amb l'amiant dels pacients. El 36,8% dels pacients no han tingut contacte conegut amb l'asbest i el 31,6% restant si hi ha estat exposats

L'estat general dels pacients es distribueix en un 39,5% amb PS 0, un 52,6% amb PS 1 i un 7,9% amb PS 2 al diagnòstic.

El subtipus histològic del 39,5% dels casos és epitelial, el 26,3% sarcomatós, el 5,3% mixta i el 28,9% és indiferenciat.

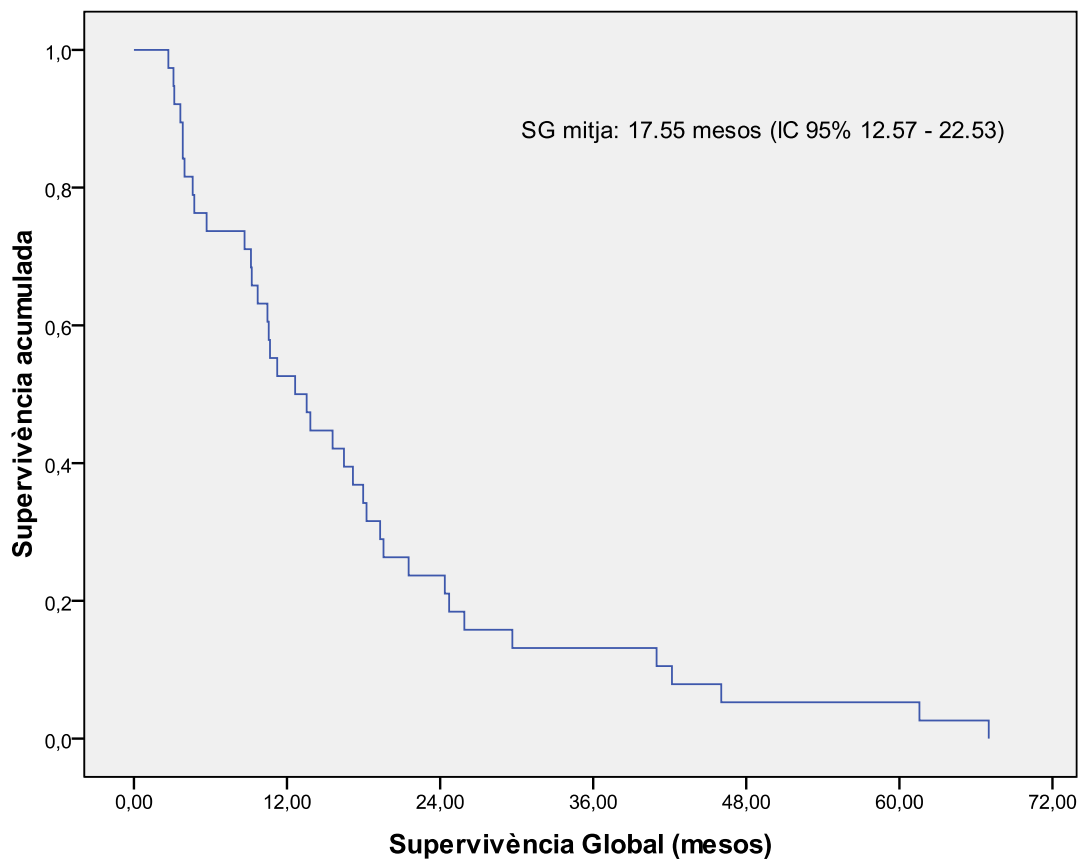
L'estadificació dels pacients a la mostra és distribueix en un 55,3% d'estadis III i un 44,7% d'estadis IV.

Taula 3. Característiques dels pacients

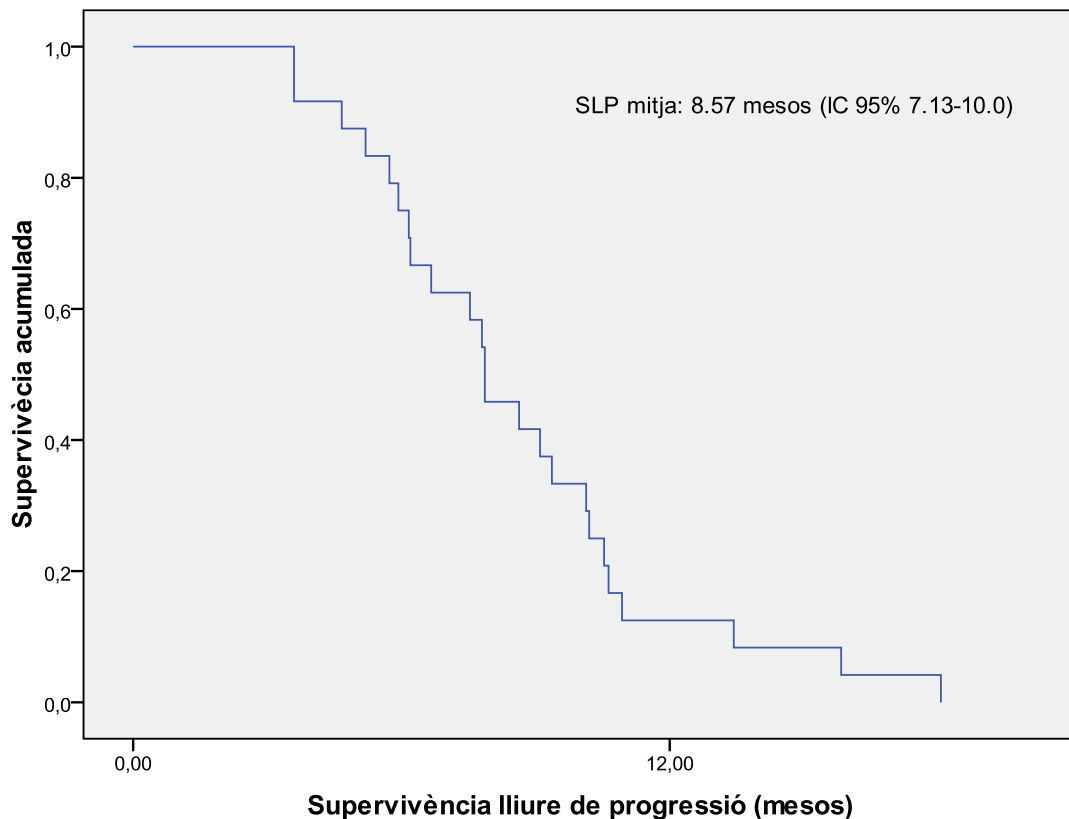
Característiques	Nombre de pacients N:38	%
Edat (anys)		
Mitja	68,74	
Rang	49 - 82	
Sexe		
Homes	28	73,7%
Dones	10	26,3%
PS		
0	15	39,5%
1	20	52,6%
2	3	7,9%
Tabaquisme		
Fumadors	6	15,8%
Exfumadors	17	44,7%
Mai fumadors	15	39,5%
Contacte Asbest		
Contacte	12	31,6%
No contacte	14	36,8%
No registrat	12	31,6%
Estadi		
Estadi III	21	55,3%
Estadi IV	17	44,7%
Subtipus histològic		
Epitelial	15	39,5%
Sarcomatoide	10	26,3%
Mixta	2	5,3%
Indiferenciat	11	28,9%

* PS: Performance Status (Annex 2)

En el conjunt de la població de l'anàlisi la supervivència lliure de progressió a la primera línia és 8,57 mesos i la supervivència global de 17,5 mesos.



Corba 1. Supervivència global en el total de la mostra



Corba 2. Supervivència lliure de progressió en el total de la mostra.

La població inclou un subgrup de malalts que han rebut tres o més línies de tractament quimioteràpic en l'evolució de la malaltia. Les característiques d'aquests malalts es descriuen a la taula 4. Es tracta d'un grup de 15 pacients dels que 10 són homes i 5 dones amb una edat mitja al diagnòstic de 64,6 anys.

El 46,7% mai havien estat fumadors, 13,3% fumaven en el moment del diagnòstic i el 40% eren exfumadors. Respecte al contacte amb l'asbest el 26,7% hi havia estat en contacte, el 33,3% no i en un 40% de les històries clíniques la dada no havia estat registrada.

L'estat general dels pacients segons l'escala performance status es distribueix en un 60% de malalts amb PS0 i un 40% amb PS 1, d'aquest subgrup cap malalt ha estat valorat amb un PS superior a 2.

Taula 4. Característiques dels pacients tractats amb tres línies o més de quimioteràpia.

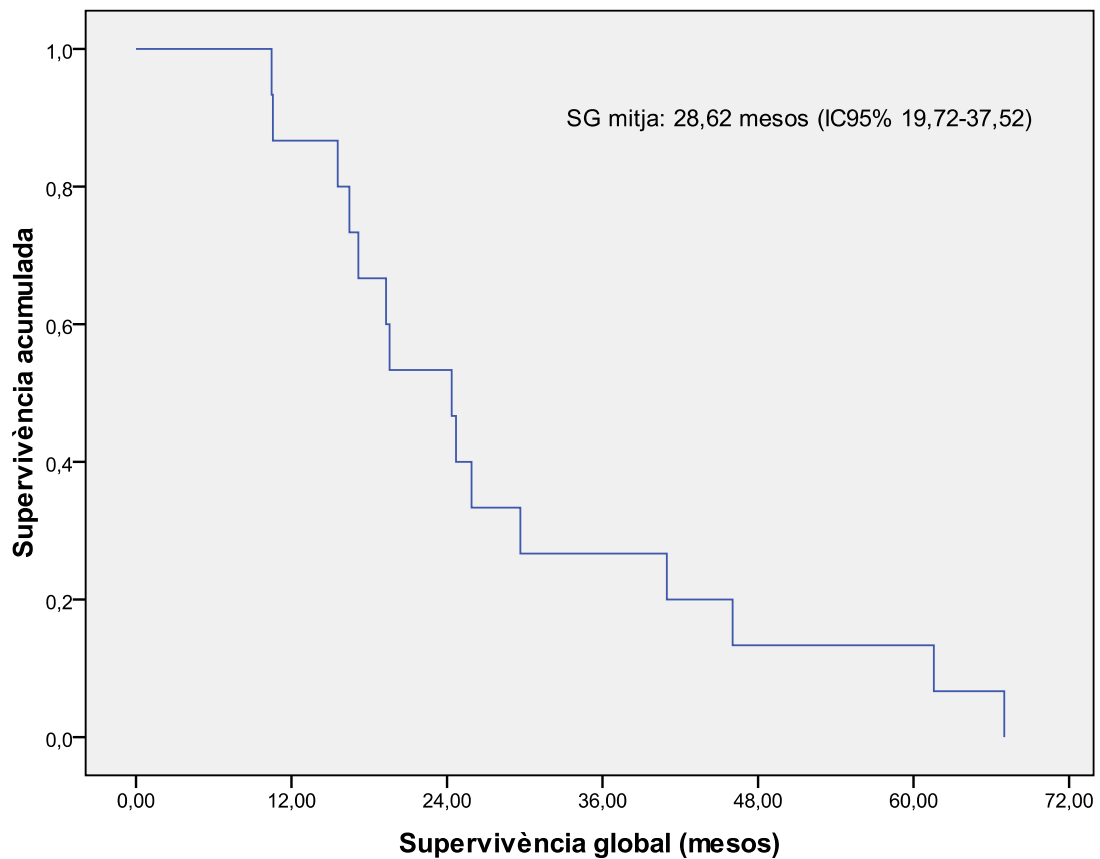
Característiques	Nombre de pacients N:15	%
Edat (anys)		
Mitja	64,6	
Rang	49 - 82	
Sexe		
Homes	10	66,7%
Dones	2	33,3%
PS		
0	9	60%
1	6	40%
Tabaquisme		
Fumadors	2	13,3%
Exfumadors	6	40%
Mai fumadors	7	46,7%
Contacte Asbest		
Contacte	4	26,7%
No contacte	5	33,3%
No registrat	6	40%
Estadi		
Estadi 3	9	60%
Estadi 4	6	40%
Subtipus histològic		
Epitelial	6	40%
Sarcomatoide	3	20%
Mixta	2	13,3%
Indiferenciat	4	26,7%

* PS: Performance Status (Annex 2)

L'estadi de la malaltia en un 60% és estadi III i en un 40% estadi IV al diagnòstic.

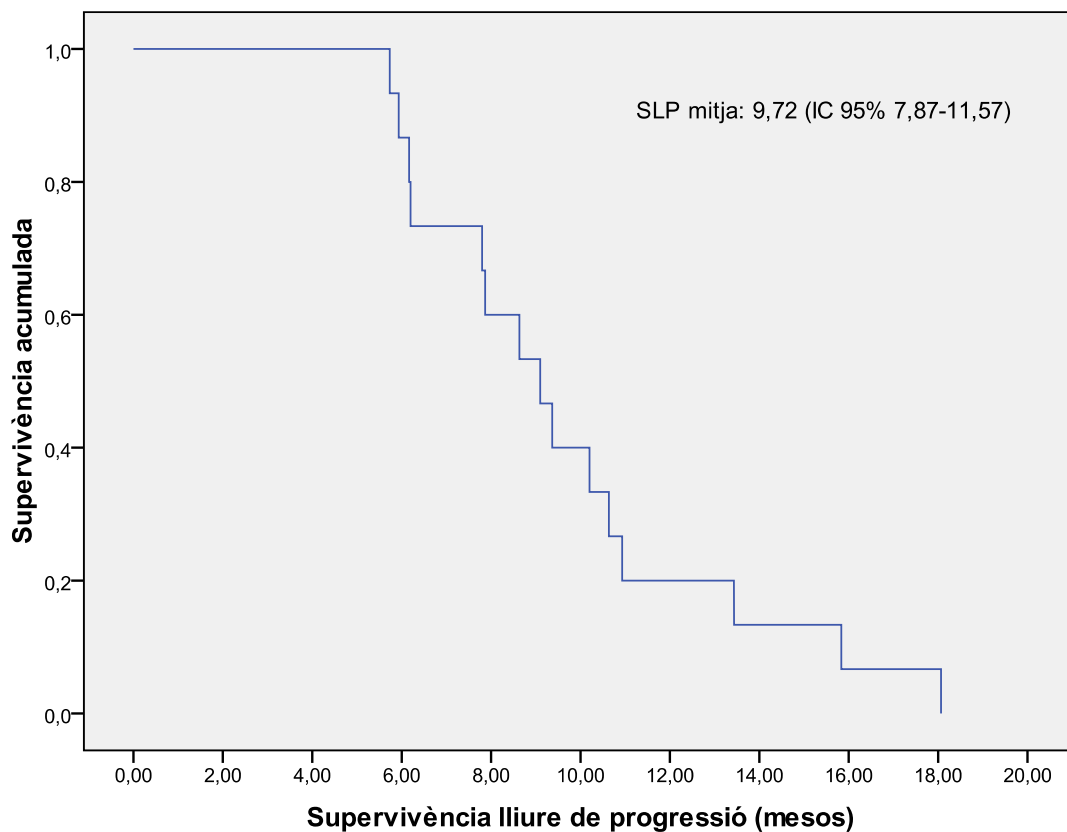
El subtipus histològic epitelial s'identifica en el 40% de les mostres, sarcomatoide en el 20%, mixta en el 13,3% i indiferenciat en el 26,7% dels casos.

La supervivència global en aquest subgrup de malalts politractats és de 28,62 mesos.



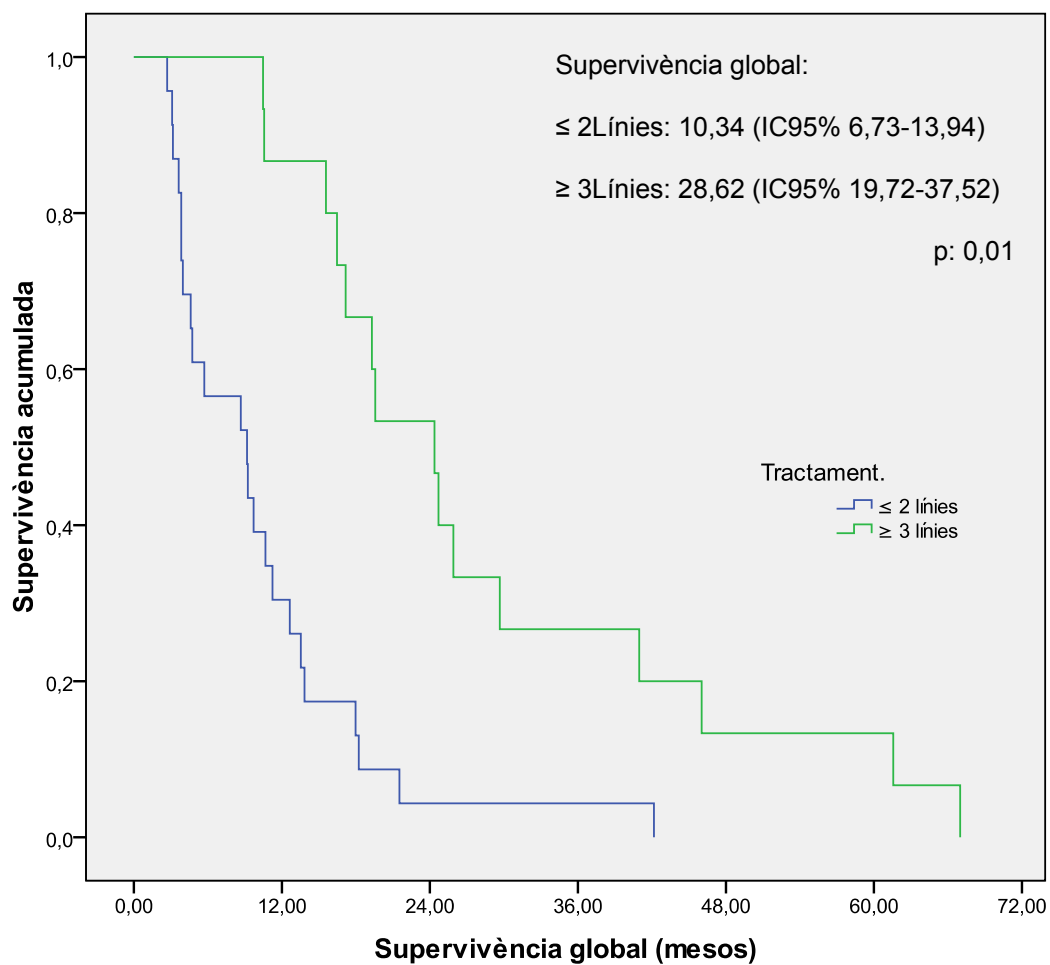
Corba 3. Supervivència global en subgrup de pacients tractats amb tres o més línies de quimioteràpia.

En aquest subgrup de malalts la supervivència lliure de progressió a la primera línia de tractament és de 9,72 mesos.



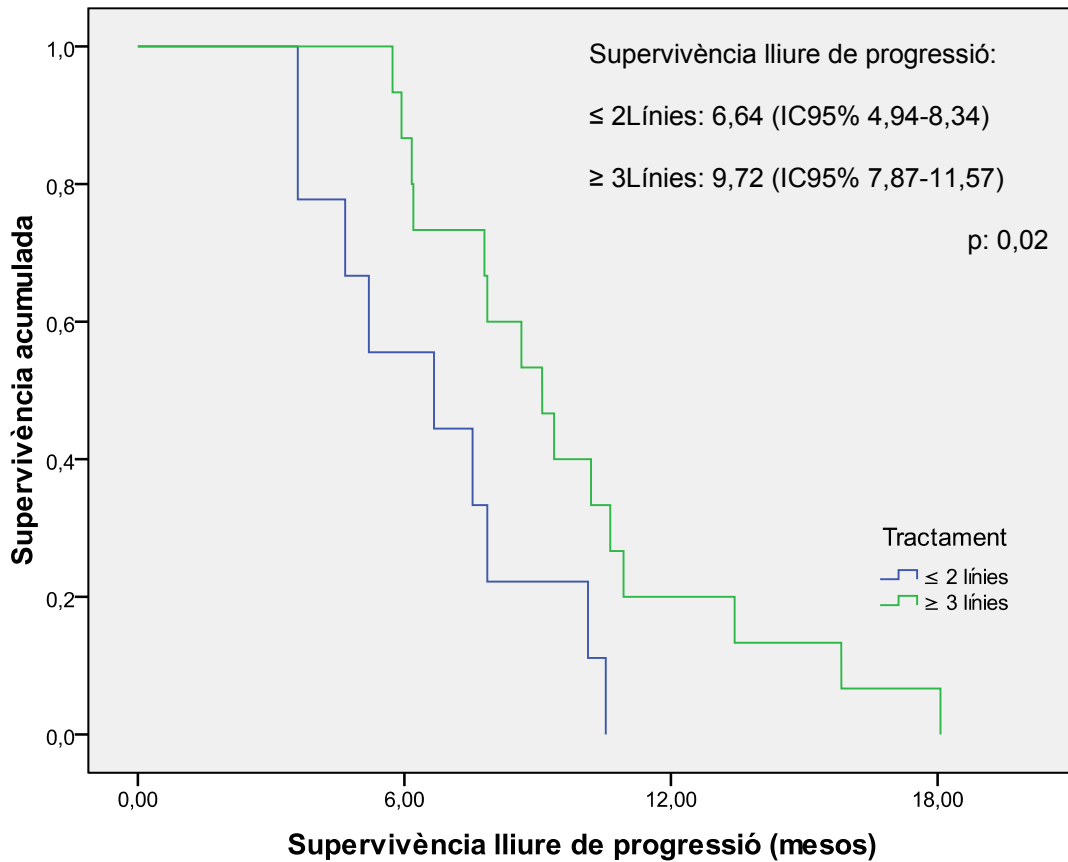
Corba 4. Supervivència lliure de progressió en pacients tractats amb tres o més línies de quimioteràpia.

En l'anàlisi comparatiu de les supervivències globals dels dos subgrups de la mostra, el tractat amb 2 o menys línies de quimioteràpia té una supervivència global de 10,34 mesos i el tractat amb 3 o més línies una de 28,62 mesos. La diferència és estadísticament significativa amb una $p: 0,01$.



Corba 5. Comparativa de supervivències globals entre subgrups tractats amb 2 o menys línies de quimioteràpia respecte a grup tractat amb 3 o més línies de quimioteràpia.

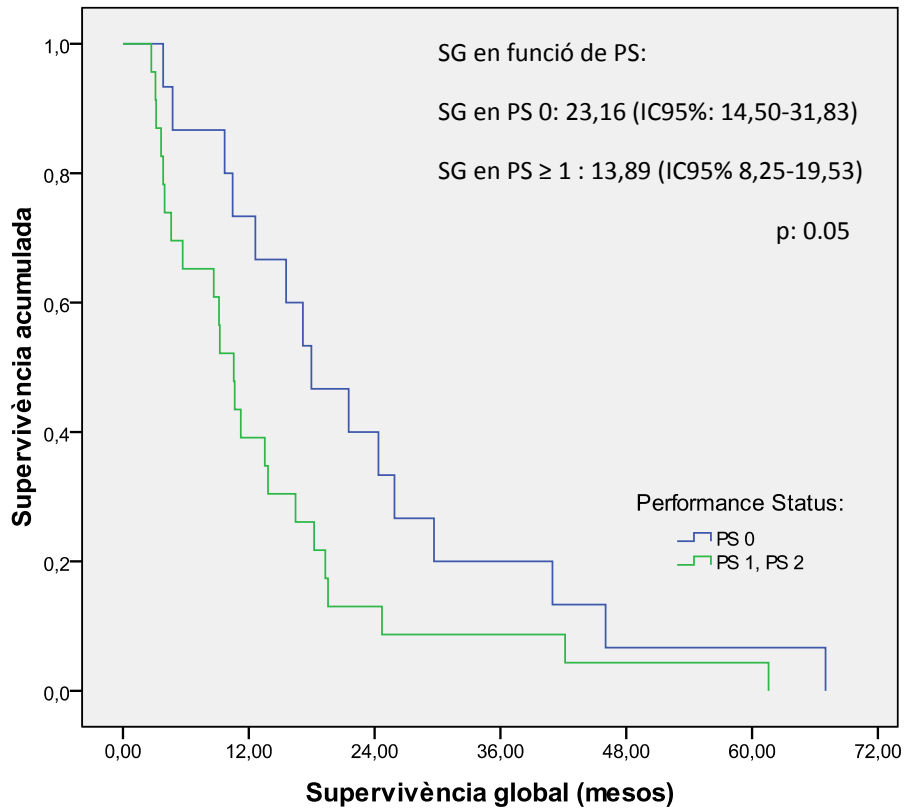
En l'anàlisi pels subgrups de la supervivència lliure de progressió la corresponent al subgrup tractat amb 2 o menys línies de tractament és 6,64 mesos essent la del subgrup politractat de 9,72 mesos. Aquesta diferència assoleix la significació estadística amb una p: 0,02.



Corba 6. Comparativa de supervivència lliure de progressió entre subgrups tractats amb 2 o menys línies de quimioteràpia respecte al grup tractat amb 3 o més línies de quimioteràpia.

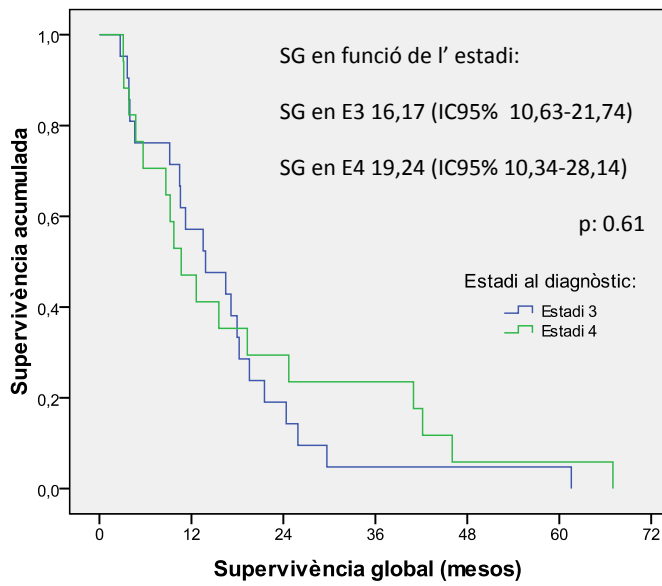
S'ha estudiat el comportament la supervivència global en funció de diferents variables amb objectiu de determinar si alguna d'aquestes es pot identificar com a factor pronòstic de la malaltia.

En l'estudi de la SG en funció del performance status al diagnòstic veiem que les corbes tendeixen a separar-se fins a assolir una diferència estadísticament significativa.

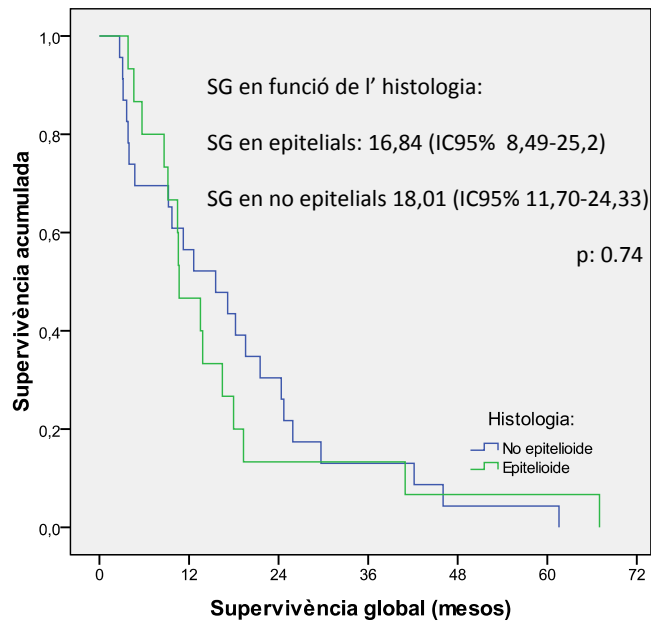


Corba 7. Supervivència global en funció de l'estat general expressat segons escala Performance status.

S'ha estudiat així mateix la SG en funció de l'estadi de la malaltia al diagnòstic i del subtipus histològic sense que s'evidenciïn diferències de significació estadística.



Corba 8. Supervivència global en funció de estadi de la malaltia al diagnòstic.



Corba 9. Supervivència global en funció del subtipus histològic sigui epitelial o no (sarcomatoide, mixta indiferenciat)

4.- DISCUSSIÓ.

La mostra estudiada posa en evidència la dificultat diagnòstica histològica del MM. En la comparativa extrapolada a les dades de la bibliografia s'observa que el percentatge de mesoteliomes sarcomatosos de la mostra és equivalent a altres series de casos publicades. Per altre banda s'esperaria entorn un 60% de mesoteliomes epitelials i un 20% de mixtes en comptes del 39,5% i 5,3% respectivament. En un 28,9% dels casos de la mostra no es pot determinar el subtipus histològic, ja sigui per manca de teixit, per mala qualitat de la mostra o alteracions en la tinció de la mateixa. La dispersió en els subgrups histològics pot portar a una pèrdua de pes estadístic a l'hora d'analitzar l'impacte del subtipus histològic en la supervivència del pacient. Aquest factor que no es conclou com a determinant en el nostre anàlisi és descrit com a pronòstic en múltiples publicacions. El grup EORTC l'inclou com a un dels factors pronòstics en la seva escala arrel de l'estudi realitzat en 204 pacients extrets de 5 estudis clínica fase II⁷. Així mateix un anàlisi de factors pronòstics del Dana-Farber Cancer Institute compta la histologia epitelial com a un dels factors de bon pronòstic²¹. Tanmateix altres revisions aporten resultats discrepants ja que un recull de casos de l'Hospital Universitari de Nantes on l'activitat laboral condiona una alta exposició a l'asbest no en conclou el subtipus histològic com a factor pronòstic²².

Com s'ha comentat l'exposició laboral a l'amiant té una relació directe amb la incidència de MM. A la mostra l'exposició en els malalts és principalment laboral en relació a oficis vinculats a la construcció. De la mostra el 31,6% dels malalts han tingut una exposició a l'asbest. En l'extrapolació a la literatura les

poblacions estudiades compten amb un percentatge de pacients exposats a l'asbest del 70-80%. La diferència és atribuïble a la manca de registre de les dades a les històries clíniques revisades i a la selecció de les poblacions estudiades. La baixa incidència del tumor i la relació etiopatològica directa fa que les àrees amb exposició de risc siguin les seleccionades per a la realització d'estudis.

La supervivència global dels pacients tractats amb tres o més línies de quimioteràpia és superior a la dels pacients que reben menys esquemes de tractament. Aquest augment en la supervivència pot ser derivat del benefici d'administrar múltiples línies de quimioteràpia o de determinades característiques clíniques o moleculars dels pacients, que els fan viure més i per tant rebre més tractament.

En l'anàlisi de característiques clíniques que puguin impactar en la supervivència global l'estat general mantingut al diagnòstic és l'únic factor que assoleix la significació estadística. Es coneix per una àmplia bibliografia publicada que un bon performance estatus al diagnòstic és un factor de bon pronòstic i que comporta una millor evolució de múltiples i diversos processos neoplàsics en els que també es troba el MM. De fet el PS és un dels ítems presents en les dues escales pronostiques validades a nivell internacional de l'EORTC i del CALGB^{6,7}.

La supervivència lliure de progressió a la primera línia de tractament és superior en el subgrup de pacients politractats. Les taules descriptives posen de manifest que el subgrup de pacients politractats compta amb un percentatge

més alt de casos amb PS0, aquests malalts tenen una millor predisposició a poder completar el tractament en l'interval de temps idoni i a dosis complertes aconseguint així el màxim rendiment de l'esquema de quimioteràpia administrat. Tanmateix desconeixem si aquest subgrup de malalts que tenen millor PS i que reben més línies de tractament són afectes d'una malaltia amb un perfil biològic menys agressiu.

Un diferent interval de resposta al tractament de primera línia pot venir justificat per característiques moleculars de la malaltia que li confereixin un millor perfil de resposta. S'ha demostrat en models murins i línies cel·lulars humanes de MM l'activació de la via AKT (serina/treonina proteïna quinasa) i que la inhibició d'aquesta inhibeix el creixement cel·lular i augmenta la sensibilitat a la quimioteràpia²³. La identificació de pacients on la via AKT es trobi inhibida pot portar a la selecció d'un subgrup de malalts millor responedors a la quimioteràpia.

Per altra banda la baixa incidència del mesotelioma i la habitual manca de teixit tumoral per a anàlisis addicionals dificulta estudis de perfil molecular d'aquest tumor. S'han descrit a la bibliografia múltiples alteracions moleculars i genètiques que poden definir subgrups de malalts que podrien beneficiar-se de tractaments dirigits. Estudis en models murins s'ha identificat la sobreexpressió del receptor per al factor de creixement epitelial (EGFR) com a un important senyal d'inici per a la carcinogènesi derivada de les fibres minerals²⁴. La detecció d'aquesta sobreexpressió podria portar a la identificació d'un subgrup de malalts on les teràpies dirigits versus el EGFR poguessin tenir una eficàcia superior a la demostrada en estudis amb pacients no seleccionats.

En fases més avançades es troben estudis relacionats amb el factor de creixement vascular endotelial (VEGF). Nivells plasmàtics de VEGF alts han estat detectats en pacients amb MM. Un estudi fase II de tractament en primera línia avaluà el tractament amb cisplatí i gemcitabina associat o no a bevacizumab (inhibidor de VEGF) en funció de la branca de randomització. L'estudi no demostrà milloria ni en la taxa de respostes ni en la supervivència. El subgrup de pacients amb un nivell més alt de VEGF en sang presentaven una SLP menor i una pitjor SG. Així mateix els pacients amb nivells de VEGF per sota la mitjana tenien una major SLP i SG ²⁵. Altres molècules coinhibidores del VEGFR i del receptor del factor de creixement plaquetar com el sorafenib o el sunitinib han aconseguit pobres resultats en estudis fase II. Estudiats en fases preclíniques els inhibidors de la histona deacetilasa mostraren un control sobre el cicle cel·lular bloquejant l'acció de les histones sobre la transcripció del DNA. Un d'aquests agents, el vorinostat (o SAHA: acid hydroxamic suberoylanilidic) ha mostrat un perfil de seguretat acceptable i una taxa de respostes prometedora en estudis fase I i II ²⁶ i els resultats de l'estudi fase III en pacients amb MM en progressió resten pendents de publicació. Altres teràpies moleculars com els inhibidors del factor de creixement plaquetar (imatinib) o inhibidors de la via de senyalització intracel·lular mTor (RAD001) han mostrat resultats discrets en estudis fase II.

Així mateix un major coneixement de la naturalesa gènica del mesotelioma podria ajudar a definir subgrups de malalts refractaris al tractament en els que es podria plantejar una elecció més acurada i conservadora dels tractaments

amb l'objectiu de disminuir la toxicitat secundaria a la quimioteràpia i millorar l'eficàcia d'aquesta.

Altres estudis clínics i moleculars hauran de ser duts a terme amb l'objectiu de un millor coneixement de la malaltia i una millor elecció tant en el tipus de tractament quimioteràpic com en la seqüència del mateix. Algunes d'aquestes línies de treball en relació a l'estudi del EGFR en els MM estan en curs al nostre centre amb objectiu de realitzar un posterior anàlisi de perfils moleculars del MM.

5.- CONCLUSIONS.

Els pacients afectes de MM tractats amb tres o més línies de quimioteràpia tenen una supervivència global major als tractats amb dues o menys línies.

Un bon estat general al diagnòstic, definit com un ECOG PS de 0, s'associa a una major SG.

L'interval lliure de progressió a la primera línia de tractament és superior en els malalts que reben 3 o més línies de tractament.

Rebre 3 o més línies de tractament, un bon estat general i un interval lliure de progressió a la primera línia més llarg s'associa a una major SG.

Està en marxa l'ampliació de la mostra i estudis moleculars per determinar si existeixen factors derivats del tumor que s'associen a una major SG en aquesta patologia.

6.- ANNEX.

6.1. Classificació TNM de mesotelioma maligne.

La classificació TNM és sistema d'estadiatge del processos neoproliferatius publicat des del 1977 per l'American Joint Committee on Cancer i la Unió Internacional contra el càncer. Repetidament actualitzat la última versió data del 2010.

Valora de manera independent el tumor primari (T), l'afectació dels ganglis limfàtics regionals (N) i de la presència o no de metàstasis a distància (M).

Tumor primari	
Tx	El tumor primari no és avaluable.
T0	No hi ha evidència de tumor primari.
T1	<p>Tumor limitat a la pleura parietal ipsilateral amb o sense afectació de la pleura mediastínica i/o diafragmàtica.</p> <p>T1a. Sense invasió de la pleura visceral.</p> <p>T1b. Amb invasió de la pleura visceral.</p>
T2	<p>Tumor que afecta cadascuna de les superfícies de la pleura ipsilateral amb ≥ 1 dels següents supòsits:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La participació del múscul diafragmàtic. - L'extensió del tumor de la pleura visceral al parènquima pulmonar subjacent.
T3	<p>Tumor localment avançat però potencialment resecable. Afecta totes les superfícies pleurals ipsilaterals, amb ≥ 1 dels següents supòsits:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Participació de la fàscia endotoràcica. - Extensió al greix mediastínic. - Focus aïllat completament resecable de tumor que s'estén a la paret toràcica.
T4	<p>Tumor localment avançat tècnicament irresecable.</p> <p>Afecta totes les superfícies pleurals ipsilaterals, amb ≥ 1 dels següents supòsits:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extensió difusa o multifocal de masses tumorals a la paret toràcica, amb o sense destrucció de costelles. - Extensió transdiafragmàtica directa del tumor al peritoneu. - Afectació de la pleura contralateral. - Afectació d'òrgans mediastínic. - Afectació directa del raquis. - Afectació de la superfície interna del periucardi amb o sense vessament pericàrdic o afectació del miocardi.

Adenopaties regionals	
Nx	Ganglis regionals no avaluables.
N0	No afectació metastàtica als ganglis regionals.
N1	Metàstasi als ganglis broncopulmonars o hiliars ipsilaterals.
N2	Metàstasi a ganglis subcarinals o a ganglis mediàstínic ipsilaterals (incloent cadena mamària interna ipsilateral i ganglis peridiafragmàtics)
N3	Metàstasi a ganglis mediàstínics contralaterals, cadena mamària interna contralateral, ganglis supraclaviculars ipsi i contralaterals.

Metàstasi a distància	
M0	No hi ha evidència de metàstasi a distància
M1	Metàstasi a distància

Estadificació	T	N	M
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 , T2	N1	M0
	T1 , T2	N2	M0
	T3	N0 , N1 , N2	M0
IV	T4	Qualsevol N	M0
	Qualsevol T	N3	M0
	Qualsevol T	Qualsevol N	M1

6.2. Escala Performance Estatus – ECOG.

L'escala performance status consta de 5 nivells en els que es classifica al pacient segons les seves capacitats físiques des de la normalitat a la mort. Va ser publicada per primer cop al 1982 a l'American Journal of Clinical Oncology per MM. Oken dins el marc de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Posteriorment ha estat validada en diverses ocasions.

És una eina habitual en la pràctica clínica de l'oncologia per a una valoració objectiva de l'estat del pacient tant al diagnòstic com en l'evolució de la malaltia. S'utilitza com a guia per a la prescripció de tractaments quimioteràpics, per valoració de les seves toxicitats tant en l'assistència convencional, com dins d'assajos clínics i per determinar la necessitat de la limitació de l'esforç terapèutic i l'inici de les mesures simptomàtiques.

Escala Performance Status.	
0	Asintomàtic (Completament actiu, capaç de dur a terme totes les activitats sense restriccions)
1	Simptomàtic però totalment ambulatori (restringit per l'activitat física extenuant però ambulatori i capaç de dur a terme un treball de caràcter lleuger o sedentari, per exemple, tasques de la casa de treball, oficina.)
2	Simptomàtic, <50% al llit durant el dia (Ambulatori i capaç de totes les cures personals però incapaç de dur a terme qualsevol activitat de treball i fins a una mica més del 50% de les hores de vigília.)
3	Simptomàtic, > 50% al llit, però no enllitat (Capaç d'una auto-cura limitada, confinat al llit o la cadira del 50% o més de les hores de vigília)
4	Enllitat (Completament amb discapacitat no és capaç de qualsevol auto-cura totalment confinat a un llit o una cadira.)
5	Mort

6.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Tomasetti M, Amati A, Santarelli L, Alleva R, Neuzil J. Malignant Mesothelioma: Biology, Diagnosis and Therapeutic Approaches. *Current Molecular Pharmacology*, 2009, 2, 190-206.
- 2.- García Prats, M^ªD. Correlación morfológica e inmunohistoquímica de los mesoteliomas malignos pleurales. Diagnóstico diferencial con otros tumores malignos pleurales. (Tesis Doctoral). Madrid. Universidad Complutense de Madrid; 1993.
- 3.- Bianchi C, Bianchi T. Malignant Mesothelioma: Global Incidence and Relationship with Asbestos. *Industrial Health* 2007, 45, 379–387.
- 4.- Agudo Trigueros, A. Mesotelioma pleural y exposición ambiental al asbesto (Tesis doctoral). Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona; 2003.
- 5.- Ramos-Nino M.E., Testa J.R., Altomare D.A., Pass H.I., Carbone M, et al. Molecular Parameters of Mesothelioma. *J Cell Biochem*. 2006 July 1; 98(4): 723–734.
- 6.- Herndon J.E., Green E, Chahinian P, Corson J.M., Suzuki Y, Vogelzang N. Factors Predictive of Survival Among 337 Patients With Mesothelioma Treated Between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; 3: 723-31.
- 7.- Curran D, Sahnoud T, Therasse P, Meerbeeck J.V., Postmus P.E., Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleura mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol* 1998; 16:145-152.
- 8.- Sugarbaker, D.J, Strauss G.M., Lynch T.J., Richards W, Mentzer S.J., Lee T.H., et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *JCO* Jun 1, 1993:1172-1178.
- 9.- Butchart E.G., Ashcroft T, Barnsley W.C., Holden M.P. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax*, 1976, 31, 15.

- 10.- Emri S, Karakoca Y, Boris I, Zorlu F, Akyol F, et al. Preventive Irradiation after Invasive Diagnostic and Therapeutic Procedures in Malignant Pleural Mesothelioma. *Chest* 1996; 109: 1665-1666.
- 11.- Bydder S, Phillips M, Joseph D.J., Cameron F, Spry N.A., et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *BJC* 2004; 91: 9-10.
- 12.- Lerner HJ, Schoenfeld DA, Martin A, et al. Malignant mesothelioma: the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience. *Cancer*. 1983;52 : 1981-5.
- 13.- Zidar BL, Green S, Pierce HI, et al. A phase II evaluation of cisplatin in unresectable diffuse malignant pleural mesothelioma: a Southwest Oncology Group study. *Invest New Drugs*. 1988;6:223-6.
- 14.- Byrne ML, Davidson JA, Musk AW, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1999;17:25.
- 15.- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin vs. cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-44.
- 16.- Van Meerbeek 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. *J Clin Oncol*. 2005;23:6881-9.
- 17.- Sorensen J, Sundstrom S, Perell K, et al: Pemetrexed second-line treatment in malignant pleural mesothelioma following platinum-based first-line treatment. *Lung Cancer* 54:S46, 2006 (suppl). Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al: Pemetrexed alone or in combination with cisplatin in previously treated malignant pleural mesothelioma: Outcomes from a phase IIIB expanded access program. *J Thorac Oncol* 1:506-512, 2006.
- 18.- Zucali P, Garassino I, Ceresoli G, et al: Treatment with gemcitabine and vinorelbine (GEMVIN) as second-line chemotherapy in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 54:S48, 2006 (suppl).

- 19.- Stebbing J, Powles T, McPherson K, et al: The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 63:94-97, 2009.
- 20.- Xanthopoulos A, Bauer T, Blum T, Kollmeier J, Schönfeld N, Serke M. Gemcitabine combined with oxaliplatin in pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: an observational study. *J Occ Med and Tox* 2008, 3:34
- 21.- Antman K, Shemin R, Ryan L, Klegar K, Osteen R, Herman T, et al. Malignant Mesothelioma: Prognostic Variables in a Registry of 180 Patients, the Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital Experience Over Two Decades, 1965-1985 *J Clni Onc*, 6: 1988: 147-153.
- 22.- Chailleux E, Dabouis G, Pioche D, Lajartre M, Lajartre A, Rembeaux A. Prognostic Factors in Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma. A Study of 167 patients. *Chest*, 93: 1: 1988: 158-162.
23. Altomare DA, You H, Xiao GH, Ramos-Nino ME, Skele KL, De Rienzo A, Jhanwar SC, Mossman BT, Kane AB, Testa JR. Human and mouse mesotheliomas exhibit elevated AKT/PKB activity, which can be targeted pharmacologically to inhibit tumor cell growth. *Oncogene* 2005b;24:6080–6089.).
- 24.- Ramos-Nino M, Scapoli L, Martinelli M, Land S, Mossman B. Microarray analysis and RNA silencing link fra-1 to cd44 and c-met expression in mesothelioma. *Cancer Res* 2003;63(13):3539–3545.
- 25.- Karrison T, Kindler HL, Gandara DR, et al: Final analysis of a multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo (P) in patients (pts) with malignant mesothelioma (MM). *J Clin Oncol* 25:391s, 2007.
- 26.- Krug LM, Curley T, Schwartz L, et al: Potential role of histone deacetylase inhibitors in mesothelioma: Clinical experience with suberoylanilide hydroxamic acid. *Clin Lung Cancer* 7:257-261, 2006.