



FACULTAD DE ENFERMERÍA

TRABAJO FIN DE MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMERÍA
ONCOLÓGICA.

Nuevas líneas de tratamiento en el mesotelioma pleural
maligno: revisión bibliográfica

Autor: Alex Piñeiro Ramos

Tutor: Dr. Sergio Sandiego

Valencia, 2022-2023

ABSTRACT

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare thoracic tumor. It originates in the pleural cavity and is strongly related to asbestos exposure. The most frequent debut usually has chest pain, dyspnea or recurrent pleural effusion as a symptom. Regarding treatment, current first-line therapy is based on a combination of platinum and pemetrexed. There is no second-line alternative because no study has shown significant benefit. Surgery and radiotherapy are usually rejected in cases of clinical benefit. The prognosis of these patients is bleak, most die 2 years after treatment. For this reason, in this master's thesis a bibliographic review is carried out focused on finding possible future new lines of treatment that can improve current therapy. A high use of immunotherapy is evident, highlighting the combined treatment of Nivolumab and Ipilimumab and Durvalumab for its clinical benefits. Despite this, more future studies are needed to provide a better understanding of the role of different drugs in patients with pleural mesothelioma.

Keywords: Pleural mesothelioma, treatment, immunotherapy, clinical trial.

RESUMEN

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es un tumor torácico infrecuente. Se origina en la cavidad pleural y está fuertemente relacionado con la exposición al asbesto. El debut más frecuente suele tener como síntoma el dolor torácico, la disnea o el derrame pleural recurrente. En cuanto al tratamiento, la terapia actual de primera línea está basada en una combinación de platino y pemetrexed. No hay alternativa de segunda línea porque ningún estudio ha demostrado un beneficio considerable. La cirugía y la radioterapia se suelen rechazar por los escasos beneficios clínicos. El pronóstico de estos pacientes es sombrío, la mayoría fallecen 2 años después del tratamiento. Por ello, en este trabajo fin de máster se realiza una revisión bibliográfica enfocada en encontrar las posibles futuras nuevas líneas de tratamiento que puedan mejorar la terapia actual. La mayoría de los ensayos en curso o con datos recientemente publicados comparan la quimioterapia con la inmunoterapia. A pesar de ello, se necesitan más estudios futuros para proporcionar una mejor comprensión del papel de los diferentes fármacos en los pacientes con mesotelioma pleural.

Palabras clave: Mesotelioma pleural, tratamiento, inmunoterapia, ensayo clínico.

INDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	10
Diagnóstico	11
Estadificación	12
Tratamiento e investigación	13
Cirugía	13
Radioterapia	13
Quimioterapia	14
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	15
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de los diferentes niveles de la extensión local del tumor.....	12
Tabla 2. Descripción de los diferentes niveles de la extensión de los ganglios linfáticos afectados.....	12
Tabla 3. Descripción de los niveles según hay metástasis a distancia o no.....	12
Tabla 4. Diferentes estadios en el cáncer.....	12
Tabla 5. Criterios de exclusión e inclusión de artículos.....	15
Tabla 6. Resultados de los artículos reclutados para el presente trabajo final de máster.....	18
Tabla 7. Clasificación de la evidencia de los tratamientos mostrados en los artículos analizados.....	26

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Comparación entre una pleura sana y una pleura afectada por MPM.....	10
Figura 2. Aspecto del asbesto.....	11
Figura 3. Diagrama de flujo que representa los principales pasos para la obtención de los artículos estudiados en el trabajo final de máster.....	16

ABREVIATURAS

MPM Mesotelioma pleural maligno

PET Tomografía por emisión de positrones

TNM Tumor, Nodos, Metástasis

IV Intravenoso

TFM Trabajo final de máster

EC Ensayos clínicos

ICI Inhibición del punto de control inmunitario

SG Supervivencia general

SLP Supervivencia libre de progresión

TRO Tasa de respuesta objetiva

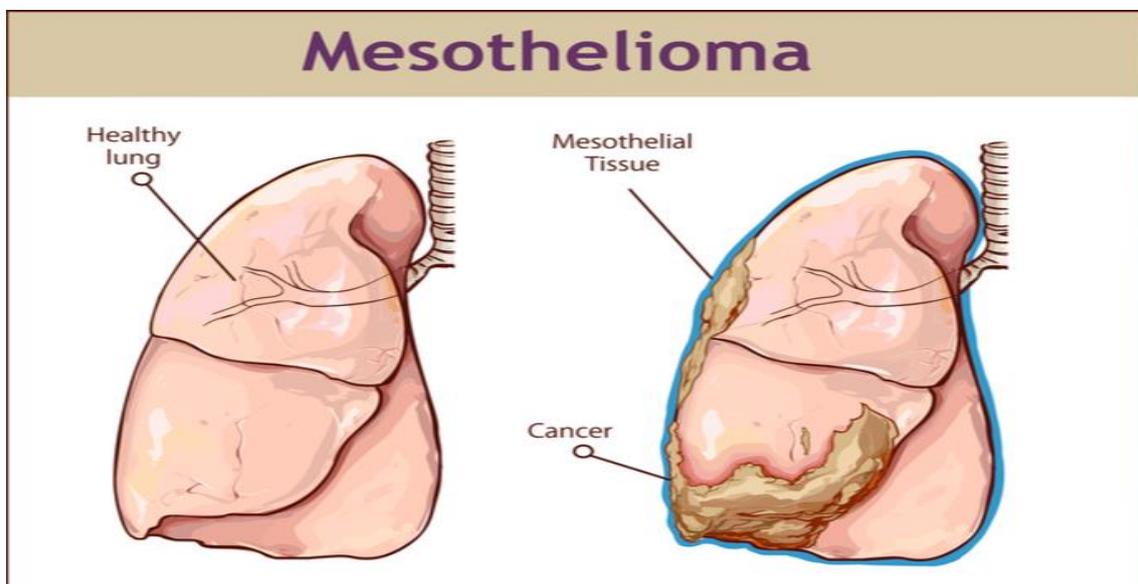
EA Efectos adversos

INTRODUCCIÓN

El MPM es un cáncer de carácter infrecuente que se origina en la membrana pulmonar o pleura. Se distinguen tres tipos principales de MPM:

- Epitelial o epitelioide: representa el 50-70% de los casos y es el de mejor pronóstico.
- Sarcomatoide: representa el 7-20% de los casos y tiene peor pronóstico.
- Mixto: contiene ambos tipos y tiene un pronóstico intermedio.¹

Figura 1. Comparación entre una pleura sana y una pleura afectada por MPM. *Los ensayos clínicos en Europa dan esperanzas a los pacientes con cánceres relacionados con el amianto.* (s. f.).



Este tipo de cáncer, como se ha dicho anteriormente, se puede considerar una enfermedad rara ya que posee una incidencia de unos 2,1 casos por cada 100.000 habitantes. En cuanto a los factores de riesgo que favorecen la aparición de MPM se encuentra en primer lugar la exposición al asbesto, sin embargo, desde la exposición hasta la aparición de la enfermedad hay un periodo de latencia de 25 años o más. Hay diferencias en cuanto a la incidencia de MPM en los diferentes países del mundo según han dejado de utilizar este material para la construcción. En cuanto al sexo, el MPM afecta de manera significativa a hombres a partir de una edad comprendida entre los 50-70 años.^{1,2}

Siguiendo con el desarrollo de los diferentes factores de riesgo asociados al MPM, se detallan los siguientes:

- **Exposición al amianto o asbesto.** Hay evidencia de que en torno al 70-80% de los pacientes diagnosticados han tenido una exposición al amianto o asbesto en el trabajo. Pertenecen a un grupo de minerales naturales que se encuentra en la naturaleza y que han

sido utilizados para la construcción de edificios, entre otras cosas. Las fibras pueden ser transportadas por medio de polvo y puede ser inhalado. ^{1,2}

Figura 2. Aspecto del asbesto. *Qué es el asbesto, y por qué se lo considera responsable del término edificios enfermos.* (s. f.).



- **Tabaco:** Hay un aumento de probabilidades de sufrir MPM si se combina la actividad de fumar y la exposición al asbesto.
- **Exposición a radiaciones**
- **Exposición a zeolita**
- **Infecciones:** la infección de algunos virus, como el virus de los simios 40, puede estar asociado a la enfermedad.

En cuanto a los síntomas, no hay evidencia de que existan síntomas específicos para el MPM. Hay ocasiones en los que directamente no hay o estos pueden ser muy inespecíficos. Entre los síntomas inespecíficos se pueden incluir la disnea, el dolor torácico, la pérdida de peso, el cansancio, la anemia, la fiebre o la obstrucción intestinal. ¹

Diagnóstico

Hasta la actualidad no existe ninguna prueba de cribado poblacional. El diagnóstico es difícil de determinar y puede ser confundido con otras enfermedades como el cáncer de pulmón. ¹

Cuando existe sospecha por los síntomas, se realiza un TAC de tórax y abdomen (esta prueba es superior a la radiografía a la hora de diagnosticar). La resonancia magnética puede añadir información adicional en el estadiaje del MPM ². Esta enfermedad puede debutar con presencia de derrame pleural o peritoneal. Además, se ha de realizar una biopsia para confirmar el origen y el tipo histológico del MPM. Para realizar esta biopsia en muchas ocasiones se precisa de una videotoracoscopia o de una laparoscopia. ¹

Junto a estas pruebas, es necesario realizar un examen físico que incluya una historia médica de la persona y familiar y una lista de sus factores de riesgo con énfasis en la exposición de asbesto. También se deben realizar pruebas de función pulmonar, y en determinados casos se puede incluir la realización de Tomografía por emisión de positrones (PET). ¹

Tras la biopsia y el estudio de extensión ya podemos establecer el estadiaje del MPM después de obtener el diagnóstico de dicha enfermedad. Ésta se ordena mediante la clasificación TNM (extensión local del tumor, extensión de ganglios linfáticos afectados e indicación de si hay metástasis a distancia o no). Esta clasificación ayuda al plan terapéutico óptimo y se realiza con los datos obtenidos a partir de las pruebas diagnósticas anteriormente mencionadas. ¹

Estadificación

Tabla 1. Descripción de los diferentes niveles de la extensión local del tumor. Elaboración propia.

T (extensión local del tumor)
T1- El tumor ha invadido la membrana que recubre el pulmón y la pared torácica interior de un lado del cuerpo o pleura ipsilateral.
T2- El tumor afecta a cualquiera de las superficies pleurales e invade el diafragma o el pulmón.
T3- El tumor afecta a cualquiera de las dos superficies pleurales y además: invade la membrana que rodea el tórax, invade el mediastino, invade los músculos de la pared torácica o hay una mínima invasión del pericardio.
T4- El tumor afecta a cualquiera de las dos superficies pleurales, y además: invade varias zonas de la pared torácica, invade la cavidad abdominal a través del diafragma, invade los órganos del mediastino, se extiende al lado opuesto del cuerpo, invade la columna vertebral o se extiende hacia el pericardio y al corazón.

Tabla 2. Descripción de los diferentes niveles de la extensión de los ganglios linfáticos afectados. Elaboración propia.

N (extensión de ganglios linfáticos afectados)
NX- Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0- No hay evidencia de metástasis
N1- Hay diseminación a los ganglios linfáticos broncopulmonares de un lado del cuerpo
N2- Hay diseminación a los ganglios linfáticos contralaterales o a nivel supraclavicular.

Tabla 3. Descripción de los niveles según hay metástasis a distancia o no. Elaboración propia.

M (metástasis a distancia)
M0- No hay metástasis a distancia.
M1- Hay metástasis a otras partes del cuerpo.

Con la combinación de estas clasificaciones, se realizan los estadíos.

Tabla 4. Diferentes estadios en el cáncer. Elaboración propia.

Estadio IA	T1N0M0
Estadio IB	T2 o T3N0M0
Estadio II	T1 o T2N1M0
Estadio IIIA	T3N1M0
Estadio IIIB	T1 o T2 o T3N2M0 y T4N1 o N2M0
Estadio IV	Hay metástasis

Tratamiento e investigación

Para la elección del plan terapéutico se requiere de un equipo multidisciplinar para optar por la mejor opción de una manera individualizada. Ha de considerarse participar a los pacientes en ensayos clínicos como una opción de tratamiento. Esto es plantear un esquema terapéutico que pretende mejorar los resultados de los aprobados hasta la fecha. Existen tres tipos de planes principales de tratamiento: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. ¹

Cirugía

El principal objetivo de la cirugía es reseca macroscópicamente todo el tumor y obtener así una mayor supervivencia. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que no es posible conseguir una resección completa en el MPM independientemente de la técnica que se utilice. ³

En cuanto a las técnicas quirúrgicas, se diferencia la pleuroneumectomía y la pleurectomía o decorticación. La primera implica la resección en bloque del pulmón y la pleura parietal que habitualmente se completa con resección pericárdica y del diafragma de ese lado. La mortalidad de esta operación ronda el 5% ⁴, y además de eso, conlleva una alta morbilidad, cercanas al 50% ⁵. Es algo común que cada paciente pase una media de 2 o 3 veces por quirófano aunque haya una resección óptima inicial. ⁴

La pleurectomía está asociada a más probabilidad de recidiva local, pero presenta menos complicaciones que la pleuroneumectomía. Los resultados de la cirugía en este cáncer no son positivos, por ello va ganando adeptos la idea de reseca el mayor volumen posible del tumor pero preservando el pulmón subyacente y combinarlo con quimioterapia y radioterapia en la llamada terapia trimodal. ^{3,4,5}

Por lo general, en la gran mayoría de los casos se diagnostica la enfermedad demasiado tarde. Esto hace que la cirugía no consiga eliminar todo el tejido tumoral, y sumado a la gran morbilidad que conlleva esta técnica, hace que la cirugía esté destinada a casos muy concretos. ^{1,3,4}

Radioterapia

El empleo de rayos X de gran energía para erradicar las células cancerígenas se denomina radioterapia. Se denomina radioterapia externa cuando la radiación se aplica desde una máquina fuera del cuerpo. Esta opción se restringe en el caso del MPM por sus múltiples efectos perjudiciales y pocos beneficios. ¹ Existe gran riesgo de dañar órganos críticos como el pulmón, hígado, corazón, médula espinal y esófago. ⁴

No hay evidencias convincentes de que por sí sola se consiga prolongar la supervivencia de los pacientes con MPM, pero puede ser útil en casos muy concretos como en la terapia paliativa. ⁵ Se puede aplicar radioterapia en el manejo del mesotelioma como tratamiento paliativo del dolor, como adyuvante a la neumectomía extrapleural y como profilaxis de la siembra tumoral tras la

realización de biopsias o colocación de drenajes. Bien es cierto que mayoritariamente el uso de esta terapia en el MPM es para hacer frente al control del dolor.⁵

Quimioterapia

Es el tratamiento de elección en el MPM. El tratamiento estándar consiste en la combinación de cisplatino o carboplatino junto a pemetrexed, que se administran una vez cada 3 semanas (esto es un ciclo) recibiendo un total de 4 a 6 ciclos. La tasa de respuesta objetiva (TRO), puede oscilar entre el 20-40% y la mediana de supervivencia global (SG) en estadios III o IV oscila entre los 9 y 17 meses.^{6,7}

Los efectos secundarios más comunes son, náuseas, vómitos, toxicidad renal, entumecimiento u hormigueo, erupción cutánea, leucopenia, anemia o pérdida de cabello. Estos efectos adversos suelen mejorar cuando finaliza el tratamiento. La media de personas que desarrolla uno de estos síntomas a los 6 meses es del 35%.

En la actualidad se están investigando nuevas estrategias de tratamientos combinados o no con la quimioterapia estándar.

Aquí juega un papel fundamental la inmunoterapia; estas moléculas favorecen que el sistema inmune (linfocitos T y NK) reconozcan el tumor y actúen sobre el mismo. Muchos de estos medicamentos están en fase experimental, por lo que de momento sólo pueden ser administrados en los pacientes que quieran participar en ensayos clínicos (EC). También es importante el papel de los antiangiogénicos, pues se ha observado que en el MPM existe un aumento en la formación de vasos sanguíneos en y alrededor del tumor. Los agentes antiangiogénicos actúan inhibiendo este proceso y pueden administrarse en combinación con la quimioterapia estándar.⁷

JUSTIFICACIÓN

Hasta ahora el tratamiento estándar del MPM ha sido la quimioterapia con pobres beneficios. Sin embargo, desde la aparición de la inmunoterapia, son muchos los cánceres que han actualizado sus terapias por estos mismos fármacos. Hay estudios que intentan demostrar su eficacia en MPM. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de la evidencia actual en las nuevas terapias para MPM.

OBJETIVOS

- Adquirir conocimientos y competencias acerca del mesotelioma pleural maligno.
- Profundizar en el tratamiento y hacer una aproximación a las terapias emergentes observando los ensayos clínicos más novedosos.
- Evaluar la eficacia y seguridad de las nuevas líneas de tratamiento.
- Comparar estas nuevas líneas de tratamiento con las terapias vigentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño que se ha utilizado es una revisión bibliográfica de artículos de investigación dedicados a la búsqueda de nuevos tratamientos para pacientes que sufren MPM.

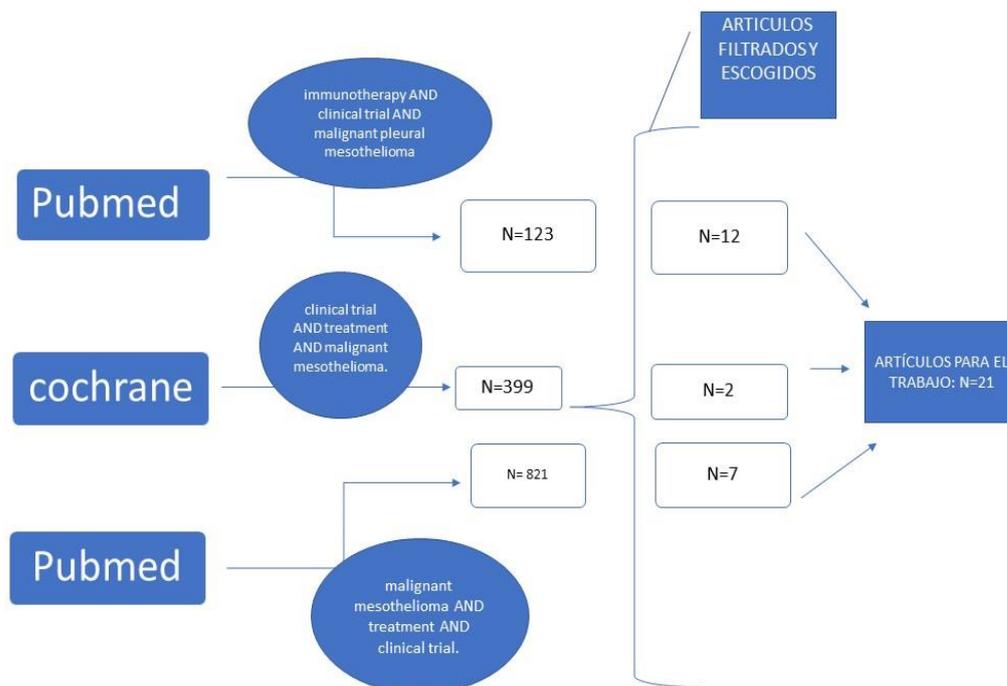
Los criterios de inclusión y exclusión que se han seguido a la hora de aceptar o no los artículos han sido los siguientes:

Tabla 5. Criterios de exclusión e inclusión de artículos para el presente trabajo final de máster. Fuente: elaboración propia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Se aceptan únicamente los estudios de investigación. Tendrán preferencia las investigaciones experimentales por encima de la investigación observacional.	Se rechaza cualquier artículo que no sea de investigación.
Se aceptan los artículos independientemente del país de realización de estos.	Se rechazan los artículos que no muestren el país de realización de estos.
Se aceptan los artículos independientemente de la muestra que hayan utilizado.	Se rechazan los artículos sin muestra.
Se aceptan los artículos con una antigüedad menor o igual a 10 años	Se rechazan los artículos con una antigüedad mayor a 10 años.
Se aceptan únicamente los artículos de investigación gratuitos.	Se rechazan los artículos de investigación de pago.
Se aceptan únicamente los estudios dirigidos a adultos.	Se rechazan los estudios dirigidos a pacientes pediátricos

Para buscar artículos relacionados específicamente con el tema en cuestión, se accedió a dos bases científicas, Pubmed y Cochrane.

Figura 3. Diagrama de flujo que representa los principales pasos para la obtención de los artículos estudiados en el trabajo final de máster. Fuente: elaboración propia.



Se realizó una primera búsqueda en la base científica Pubmed, utilizando el operador booleano AND y usando las palabras clave <immunotherapy>, <clinical trial> y <malignant pleural mesothelioma>.

En suma, se obtuvieron 123 resultados. De estos y en base a los requisitos descritos en el apartado anterior, se filtró la búsqueda hasta 43 artículos. De estos, se escogieron 12, los que más se ajustan al propósito del presente trabajo.

Se realizó una segunda búsqueda en la base de datos Cochrane utilizando el operador booleano AND y usando las palabras clave <clinical trial>, <treatment> y <malignant mesothelioma>.

De esta búsqueda, se obtuvieron 399 ensayos clínicos, y en base a los requisitos de este trabajo, omitiendo los estudios ya escogidos y viendo los que mejor se habituaban, la búsqueda resultó en 376 ensayos clínicos y de estos únicamente se escogieron 2 artículos más, los más pertinentes para este estudio.

Se realizó una segunda búsqueda en Pubmed, utilizando el operador booleano AND y escogiendo como palabras clave <malignant mesothelioma>, <treatment> y <clinical trial>. La búsqueda resulta en 821 resultados. De estos, y mediante la aplicación de los criterios de exclusión e inclusión, los resultados obtenidos son de 91. Se escogieron 7 estudios de esta búsqueda, los más adecuados.

De todos estos artículos, todos excepto uno se basa EC, y uno está basado en un estudio de cohortes. También se ha contado con estudios que todavía se están realizando en este momento, con el objetivo de observar cual es la tendencia entre los investigadores a la hora de utilizar un/os fármaco/s u otro.

Para el análisis de los datos se realiza una tabla con las siguientes variables: autores y año de publicación, tipo de estudio, nombre de estudio, objetivo del estudio, muestra, resultados obtenidos y conclusiones. Así, se extrae la información de los 21 estudios analizados y se clasifican cada uno en esta tabla dando como producto el apartado resultados, donde se puede ver y discernir de manera clara y automática las diferencias entre un artículo y otro.

RESULTADOS

A continuación, se presenta la tabla de resultados de los artículos seleccionados para el presente TFM.

Tabla 6. Resultados de los artículos reclutados para el presente trabajo final de máster. Fuente: Elaboración propia.

AUTORES, AÑO	TIPO DE ESTUDIO	NOMBRE DE ESTUDIO	OBJETIVOS	MUESTRA	RESULTADO	CONCLUSIONES
Arnaud Scherpereel, et al. 2022	EC	<i>First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: patient-reported outcomes in CheckMate 743</i> ⁸	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=605	Supervivencia global (SG) de 11,0 meses frente a 6,7 meses. Tasa de respuesta objetiva (TRO) del 32% frente al 8%. Supervivencia libre de progresión (SLP) mayor en Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab + ipilimumab disminuyó el riesgo de deterioro de los síntomas relacionados con la enfermedad frente a la quimioterapia y mantuvo la calidad de vida en pacientes con MPM.
Josine Quispel-Janssen, et al. 2018	EC	<i>Programmed Death 1 Blockade With Nivolumab in Patients With Recurrent Malignant Pleural Mesothelioma</i> ⁹	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=34	SG de 11,8 meses TRO del 26% SLP de 2,6 meses	Nivolumab como agente único tiene una eficacia clínica significativa y un perfil de seguridad manejable
Kaushal Parikh, et al. 2020	EC	<i>A Phase II Study of Pazopanib in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: NCCTG N0623 (Alliance)</i> ¹⁰	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=34	SG 11,5 meses SLP a los 6 meses del 32,4% inferior a lo esperado según el diseño. Efectos adversos (EA) muy elevados, hasta el 67,6% de grado 3.	Pazopanib como agente único fue mal tolerado en pacientes con MPM.

AUTORES, AÑO	TIPO DE ESTUDIO	NOMBRE DE ESTUDIO	OBJETIVOS	MUESTRA	RESULTADO	CONCLUSIONES
Raffit Hassan, et al. 2014	EC	<i>Phase II Clinical Trial of Amatumimab, a Chimeric Antimesothelin Antibody with Pemetrexed and Cisplatin in Advanced Unresectable Pleural Mesothelioma</i> ¹¹	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=89	SG de 14,8 meses. TRO no hubo respuestas completas, un 39,8% tuvieron respuesta parcial. SLP a los 6 meses del 51% EA 12,4%	Amatumimab con pemetrexed y cisplatino fue bien tolerado con una respuesta tumoral objetiva o una tasa de enfermedad estable del 90 % según una revisión radiológica independiente.
Y. Metaxas, et al. 2020	EC	<i>Lurbinectedin as second- or third-line palliative therapy in malignant pleural mesothelioma: an international, multi-centre, single-arm, phase II trial (SAKK 17/16)</i> ¹²	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=42	SG 11,1 meses SLP a las 12 semanas del 52,4% TRO del 4,8%	Lurbinectedina mostró una actividad prometedora independientemente de la histología, la inmunoterapia previa o el resultado del tratamiento anterior.
Roger Y. Kim, et al. 2021	Estudio de cohorte retrospectivo	<i>Comparative Effectiveness of Second-line Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Versus Chemotherapy for Malignant Pleural Mesothelioma</i> ¹³	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=176	SG significativamente más prolongada en comparación con la quimioterapia, de 8,7 frente a 5,0 meses respectivamente.	El tratamiento con ICI se asoció con mejores resultados de supervivencia general en comparación con la quimioterapia en el entorno de segunda línea.

AUTORES, AÑO	TIPO DE ESTUDIO	NOMBRE DE ESTUDIO	OBJETIVOS	MUESTRA	RESULTADO	CONCLUSION ES
Vilde Drageset Haakensen, et al. 2021	EC	<i>NIPU: a randomise d, open- label, phase II study evaluating nivolumab and ipilimum ab combined with UVI vaccination as second line treatment in patients with maligna nt mesotheliom a¹⁴</i>	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=118	Resultados aún no disponibles.	Conclusiones aún no realizables.
Peey Sei Kok , et al. 2022	EC	<i>Protocol of DREAM3R: DuRvalumab with chEmotherap y as first-line 20 linic 20 nt in advanced pleural Mesotheliom a—a phase 3</i>	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=480	Resultados preliminares prevén mayor eficacia que el tratamiento clásico pero aún no está disponible	Conclusiones aún no realizables.

AUTORES, AÑO	TIPO DE ESTUDIO	NOMBRE DE ESTUDIO	OBJETIVOS	MUESTRA	RESULTADO	CONCLUSIONES
		<i>randomised trial</i> ¹⁵				
Yutaka Fujiwara, et al. 2022	EC	<i>Phase I Study of Tremelimumab Monotherapy or in Combination With Durvalumab in Japanese Patients With Advanced Solid Tumors or Malignant Mesothelioma</i> ¹⁶	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=41	SG 14,6 meses SLP 2,9 meses	Tremelimumab junto a Durvalumab fueron seguros y tolerables.
Patrick M. Forde, et al. 2021	EC	<i>Durvalumab with platinum-pemetrexed for unresectable pleural mesothelioma: survival, genomic and immunologic analyses from the phase 2 PrE0505 trial</i> ¹⁷	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=55	SG 20,4 meses SLP fue de 6,7 meses TRO fue del 56,4%	El tratamiento fundamentado en durvalumab concurrente con quimioterapia basada en platino tiene una actividad clínica prometedora.
Nadine L de Boer, et al. 2018	EC	<i>Adjuvant dendritic cell based immunotherapy (DCBI) after cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for</i>	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	No se conoce con exactitud los pacientes sometidos a estudio en este ensayo clínico, pero se puede prever que serán pocos.	Resultados aún no disponibles.	No se puede determinar el efecto de las células dendríticas sobre la supervivencia global y libre de enfermedad, cuando se considere seguro y factible, se realizará un ensayo clínico de fase III para determinar el

AUTORES, AÑO	TIPO DE ESTUDIO	NOMBRE DE ESTUDIO	OBJETIVOS	MUESTRA	RESULTADO	CONCLUSIONES
		<i>peritoneal mesothelioma, a phase II single centre open-label clinical trial: rationale and design of the MESOPEC trial</i> ¹⁸				efecto sobre la supervivencia.
Prasad S. Adusumilli, et al. 2021	EC	<i>A phase I trial of regional mesothelin-targeted CAR T-cell therapy in patients with malignant pleural disease, in combination with the anti-PD-1 agent pembrolizumab</i> ¹⁹	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=25	SG 23,9 meses SLP durante >6 meses en 8 pacientes, exhibieron una respuesta metabólica completa.	La administración regional de la terapia de células TCAR dirigida a la mesotelina seguida de la administración de pembrolizumab es factible, segura y demuestra evidencia de eficacia antitumoral en pacientes con enfermedades pleurales malignas.
Robert A. Belderbos, et al. 2019	EC, de fase II/III, multicéntrico y abierto.	<i>A multicenter, randomized, phase II/III study of dendritic cells loaded with allogeneic tumor cell lysate (MesoPher) in subjects with mesothelioma as maintenance therapy after chemotherapy: DENDritic cell Immunothera</i>	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=173	Resultados aún no disponibles	Se necesita más investigación para probar que la terapia con células dendríticas es una opción para el tratamiento del mesotelioma

AUTORES, AÑO	TIPO DE ESTUDIO	NOMBRE DE ESTUDIO	OBJETIVOS	MUESTRA	RESULTADO	CONCLUSIONES
		<i>py for Mesothelioma (DENIM) trial</i> ²⁰				
Dean A. Fennell, et al. 2019	EC	<i>Maintenance Defactinib Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Merlin-Stratified Pleural Mesothelioma: COMMAND—A Double-Blind, Randomized, Phase II Study</i> ²¹	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=344	SG fue de 12,7 meses para defactinib frente a 13,6 meses para el placebo. SLP fue de 4,1 meses para defactinib frente a 4,0 meses para el placebo. TRO no hubo diferencias significativas.	Eficacia clínica no significativa. No se mejoraron los resultados con respecto al placebo. No se puede recomendar defactinib como terapia de mantenimiento para el MPM.
Grosso F, et al. 2017	EC, doble ciego de fase II/III	<i>Nintedanib Plus Pemetrexed/ Cisplatin in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: Phase II Results From the Randomized, Placebo-Controlled LUME-Meso Trial</i> ²²	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=87	SG de 20,6 meses del nintedanib frente a 15,2 meses en el tratamiento sin nintedanib. SLP también positiva, de 9,7 meses frente a 5,7 meses.	La adición de nintedanib a pemetrexed más cisplatino resultó en una mejora de la SLP. Los efectos adversos fueron manejables. El beneficio clínico fue evidente.
Watanabe K, et al. 2021	EC	<i>Premature phase II study of amrubicin as palliative chemotherapy for previously treated malignant pleural</i>	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=5	SG de 9,1 meses SLP de 2,4 meses	Se interrumpió el ensayo debido a la baja acumulación de muestra. Se observó enfermedad estable en un 60%, por ello se recomiendan nuevos estudios para medir la

AUTORES, AÑO	TIPO DE ESTUDIO	NOMBRE DE ESTUDIO	OBJETIVOS	MUESTRA	RESULTADO	CONCLUSIONES
		<i>mesotelioma</i> ²³				eficacia de la Amrubicina en el tratamiento de MPM.
Takeda M, et al. 2019	EC de fase I	<i>Phase I study of YS110, a recombinant humanized monoclonal antibody to CD26, in Japanese patients with advanced malignant pleural mesotelioma</i> ²⁴	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=9	SLP para cuatro de los 9 pacientes. TRO en un paciente de manera parcial.	YS110 mostró una eficacia antitumoral prometedor y, en general, fue bien tolerado en pacientes japoneses con MPM avanzado
Ignatius Ou, et al. 2015	EC de fase II	<i>SWOG S0722: Phase II study of mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in advanced malignant pleural mesothelioma (MPM)</i> ²⁵	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=59	SG fue de 6,3 meses SLP a los 4 meses del 29% TRO del 2%	everolimus tiene una actividad clínica limitada en pacientes con MPM avanzado. No se justifican estudios adicionales de everolimus como agente único en MPM avanzado.
Hassan R, et al. 2019	EC en fase Ib	<i>Efficacy and Safety of Avelumab Treatment in Patients With Advanced Unresectable Mesothelioma: A Phase Ib Results From the JAVELIN Solid Tumor Trial</i> ²⁶	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=53	SG fue de 10,7 meses y a los 12 meses la mediana fue del 43,8% SLP fue de 4,1 meses y a los 12 meses la mediana fue del 17,4% TRO fue del 9% con respuesta correcta en 1 paciente y respuesta parcial en 4 pacientes	Avelumab mostró actividad antitumoral duradera y control de la enfermedad con un perfil de seguridad aceptable.
Gay, C.M., et al. 2020	EC en fase II	<i>A Phase II Trial of Alisertib (MLN8237) in Salvage</i>	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=25	SG de 6,3 meses SLP fue de 2,8 meses TRO no hubo	Alisertib tiene una actividad modesta frente al MPM.

AUTORES, AÑO	TIPO DE ESTUDIO	NOMBRE DE ESTUDIO	OBJETIVOS	MUESTRA	RESULTADO	CONCLUSION ES
		<i>Malignant Mesotheliom a²⁷</i>				
Fennell D.A., et al. 2021	EC de fase III	<i>Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesotheliom a (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial 28</i>	Endpoint primario: Supervivencia global frente al MPM.	N=332	SG de 10,2 meses en el grupo de Nivolumab frente a los 6,9 meses en el grupo placebo. SLP de 3,0 meses en el grupo de Nivolumab frente a 1,8 meses en el grupo placebo.	Nivolumab representa un tratamiento que podría ser beneficioso para los pacientes con MPM

DISCUSIÓN

En base a la tabla de resultados, se pueden hacer ciertas consideraciones.

Hay muchos estudios que en la actualidad siguen activos y pendientes de resultados. De los 21 estudios analizados, solo 3 son de hace más de 5 años, el resto están comprendidos en la franja de 2018-2022.

Sin embargo y como se ha comentado en el apartado material y métodos, el analizar estudios tan recientes hace que se pueda observar la tendencia en investigación internacional en cuanto a la experimentación de tratamientos para combatir el MPM.

Los estudios analizados han sido todos excepto uno EC, y un estudio de cohortes retrospectivo.

En cuanto a los tratamientos estudiados en los diferentes artículos, debemos de diferenciar los que se han evidenciado como beneficiosos, perjudiciales y los que todavía no han podido ser demostrados.

Tabla 7. Clasificación de la evidencia de los tratamientos mostrados en los artículos analizados. Fuente: elaboración propia.

Positivo	Negativo	Pendiente de resultados
Nivolumab + ipilimumab ⁸	Pazopanib ¹⁰	Vacuna contra la telomerasa junto a ICI ¹⁴
Nivolumab como agente único ^{9,28}	Defactinib ²¹	Durvalumab en combinación a quimioterapia clásica ¹⁵
Amatuximab junto a pemetrexed y cisplatino ¹¹	Everolimus ²⁵	Inmunoterapia basada en células dendríticas ^{18,20}
Lurbinectedina ¹²		
Inhibición del punto de control inmunitario (ICI) como tratamiento de segunda línea ¹³		
Tremelimumab junto a Durvalumab ¹⁶		
Durvalumab junto a quimioterapia ¹⁷		
Células TCAR junto a pembrolizumab ¹⁹		
Nintedanib junto a quimioterapia clásica ²²		
Amrubicina ²³		
Anticuerpo monoclonal YS110 ²⁴		
Avelumab ²⁶		
Alisertib ²⁷		

En un EC¹⁸ no se conoce el número exacto de pacientes reclutados para el estudio.

Con estos datos y suponiendo una mayor veracidad en los estudios con >100 pacientes de muestra, se puede sugerir que el Nivolumab como agente único o unido al Ipilimumab^{8,9,28} puede ser eficaz para el tratamiento del MPM con más seguridad que el resto de los tratamientos.

También el Durvalumab^{16,17}, que es utilizado junto a la quimioterapia en un estudio, y en otro estudio junto al Tremelimumab, dando en ambos casos resultados positivos.

Por otro lado, en varios de los EC con >100 pacientes de muestra todavía no se pueden observar los resultados.^{14,15,20}

También, de los estudios que evidencian mala respuesta del tratamiento de los fármacos utilizados contra el mesotelioma pleural, en base a la muestra utilizada se puede sugerir que el defactinib²⁰ parece ser el fármaco que es menos beneficioso para el MPM.

En cuanto a diferentes estudios que hayan investigado los mismos fármacos, contamos con tres ejemplos. Por un lado, la inmunoterapia basada en células dendríticas^{18,20} que no se saben los resultados de estos estudios.

El último de estos fármacos es el Durvalumab^{16,17}, que es utilizado junto a la quimioterapia en un estudio, y en otro estudio junto al Tremelimumab, dando en ambos casos resultados positivos.

CONCLUSIONES

El mesotelioma maligno pleural (MPM) es un cáncer agresivo y poco común que se relaciona con la exposición al asbesto. El diagnóstico temprano sigue siendo un desafío, lo que limita las opciones de tratamiento y las posibilidades de cura. Es crucial enfocarse en la prevención y la protección contra la exposición al asbesto y al amianto para reducir la incidencia de esta enfermedad. Se debe hacer hincapié en la importancia de la detección temprana y el seguimiento regular de las personas expuestas al asbesto, especialmente aquellas con antecedentes ocupacionales o ambientales de riesgo.

En los últimos años, se ha observado un avance prometedor en el tratamiento del MPM con la introducción de la inmunoterapia. En particular, el Nivolumab ha mostrado resultados alentadores como agente único o cuando se combina con Ipilimumab y el Durvalumab. Sin embargo, es importante tener en cuenta que algunos de los estudios clínicos analizados en esta revisión tienen una muestra limitada.

Dado el panorama actual y los datos prometedores, se recomienda continuar investigando en el tratamiento del MPM. Es fundamental llevar a cabo estudios más amplios y exhaustivos para comprender mejor la eficacia y los posibles efectos secundarios de los diferentes fármacos y combinaciones terapéuticas. Solo a través de una investigación continua se pueden mejorar los resultados y ofrecer mejores opciones de tratamiento para los pacientes con MPM.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Tumores torácicos—Mesotelioma—SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica* © 2019. (s. f.).
2. 05-Mesotelioma pleuralÉ. (2005). *An. Sist. Sanit. Navar.*, 28.
3. P., F. R. (2015). Aspectos diagnósticos y terapéuticos en el mesotelioma pleural maligno *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(3), 325-337.
4. Gómez Portilla, A., Cendoya, I., Muriel, J., Olabarria, I., Guede, N., Moraza, N., Fernández, E., Martínez de Lecea, C., Magrach, L., Martín, E., Romero, E., Aguado, I., Valdovinos, M., & Larrabide, I. (2007). Mesotelioma peritoneal maligno. Nuestra experiencia con la triple terapia combinada: Citorreducción, quimioterapia intraperitoneal perioperatoria e hipertermia. *Cirugía Española*, 81(2), 82-86.
5. García Atienza, E. M., Val Jiménez, C. L., Navarro Ruiz, S., & López-Torres Hidalgo, J. (2017). Mesotelioma pleural maligno. *Medicina Paliativa*, 24(1), 47-50.
6. Ceresoli, G. L., Chiti, A., Zucali, P. A., Rodari, M., Lutman, R. F., Salamina, S., Incarbone, M., Alloisio, M., & Santoro, A. (2006). Early Response Evaluation in Malignant Pleural Mesothelioma by Positron Emission Tomography With [18F]Fluorodeoxyglucose. *Journal of Clinical Oncology*, 24(28), 4587-4593.
7. Terán, E., Claros, J., Bellido, L., del Barco, E., Cigarral, B., Escalera, E., Barrios, B., Casado, D., Figuero, L., Olivares, A., López, A., & Cruz, J. J. (2021). Mesotelioma. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada*

Acreditado, 13(25), 1402-1408.

8. Scherpereel, A., Antonia, S., Bautista, Y., Grossi, F., Kowalski, D., Zalcman, G., Nowak, A. K., Fujimoto, N., Peters, S., Tsao, A. S., Mansfield, A. S., Popat, S., Sun, X., Lawrance, R., Zhang, X., Daumont, M. J., Bennett, B., McKenna, M., & Baas, P. (2022). First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: Patient-reported outcomes in CheckMate 743. *Lung Cancer, 167*, 8-16.
9. Quispel-Janssen, J., van der Noort, V., de Vries, J. F., Zimmerman, M., Lalezari, F., Thunnissen, E., Monkhorst, K., Schouten, R., Schunselaar, L., Disselhorst, M., Klomp, H., Hartemink, K., Burgers, S., Buikhuisen, W., & Baas, P. (2018). Programmed Death 1 Blockade With Nivolumab in Patients With Recurrent Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology, 13(10)*, 1569-1576.
10. Parikh, K., Mandrekar, S. J., Allen-Ziegler, K., Esplin, B., Tan, A. D., Marchello, B., Adjei, A. A., & Molina, J. R. (2020). A Phase II Study of Pazopanib in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: NCCTG N0623 (Alliance). *The Oncologist, 25(6)*, 523-531.
11. Hassan, R., Kindler, H. L., Jahan, T., Bazhenova, L., Reck, M., Thomas, A., Pastan, I., Parno, J., O'Shannessy, D. J., Fatato, P., Maltzman, J. D., & Wallin, B. A. (2014). Phase II Clinical Trial of Amatuximab, a Chimeric Antimesothelin Antibody with Pemetrexed and Cisplatin in Advanced Unresectable Pleural Mesothelioma. *Clinical Cancer Research, 20(23)*, 5927-5936.
12. Metaxas, Y., Früh, M., Eboulet, E. I., Grosso, F., Pless, M., Zucali, P. A., Ceresoli, G. L., Mark, M., Schneider, M., Maconi, A., Perrino, M., Biaggi-Rudolf, C.,

- Froesch, P., Schmid, S., Waibel, C., Appenzeller, C., Rauch, D., & von Moos, R. (2020). Lurbinectedin as second- or third-line palliative therapy in malignant pleural mesothelioma: An international, multi-centre, single-arm, phase II trial (SAKK 17/16). *Annals of Oncology*, *31*(4), 495-500.
13. Kim, R. Y., Li, Y., Marmarelis, M. E., & Vachani, A. (2021). Comparative Effectiveness of Second-line Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Versus Chemotherapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, *159*, 107-110.
14. Haakensen, V. D., Nowak, A. K., Ellingsen, E. B., Farooqi, S. J., Bjaanæs, M. M., Horndalsveen, H., McCulloch, T., Grundberg, O., Cedres, S. M., & Helland, Å. (2021). NIPU: A randomised, open-label, phase II study evaluating nivolumab and ipilimumab combined with UV1 vaccination as second line treatment in patients with malignant mesothelioma. *Journal of Translational Medicine*, *19*, 232.
15. Kok, P. S., Forde, P. M., Hughes, B., Sun, Z., Brown, C., Ramalingam, S., Cook, A., Lesterhuis, W. J., Yip, S., O'Byrne, K., Pavlakis, N., Brahmer, J., Anagnostou, V., Ford, K., Fitzpatrick, K., Bricker, A., Cummins, M. M., Stockler, M., & Nowak, A. K. (2022). Protocol of DREAM3R: DuRvalumab with chemotherapy as first-line treatment in advanced pleural Mesothelioma—a phase 3 randomised trial. *BMJ Open*, *12*(1), e057663.
16. Fujiwara, Y., Takahashi, Y., Okada, M., Kishimoto, T., Kondo, S., Fujikawa, K., Hayama, M., Sugeno, M., Ueda, S., Komuro, K., Lanasa, M., & Nakano, T. (2022). Phase I Study of Tremelimumab Monotherapy or in Combination With Durvalumab in Japanese Patients With Advanced Solid Tumors or Malignant

- Mesothelioma. *The Oncologist*, 27(9), e703-e722.
17. Forde, P. M., Anagnostou, V., Sun, Z., Dahlberg, S. E., Kindler, H. L., Niknafs, N., Purcell, T., Santana-Davila, R., Dudek, A. Z., Borghaei, H., Lanis, M., Belcaid, Z., Smith, K. N., Balan, A., White, J. R., Cherry, C., Ashok Sivakumar, I. K., Shao, X. M., Chan, H. Y., ... Ramalingam, S. S. (2021). Durvalumab with platinum-pemetrexed for unresectable pleural mesothelioma: Survival, genomic and immunologic analyses from the phase 2 PrE0505 trial. *Nature Medicine*, 27(11), 1910-1920.
 18. de Boer, N. L., van Kooten, J. P., Burger, J. W. A., Verhoef, C., Aerts, J. G. J. V., & Madsen, E. V. E. (2019). Adjuvant dendritic cell based immunotherapy (DCBI) after cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal mesothelioma, a phase II single centre open-label clinical trial: Rationale and design of the MESOPEC trial. *BMJ Open*, 9(5), e026779.
 19. Adusumilli, P. S., Zauderer, M. G., Rivière, I., Solomon, S. B., Rusch, V. W., O’Cearbhaill, R. E., Zhu, A., Cheema, W., Chintala, N. K., Halton, E., Pineda, J., Perez-Johnston, R., Tan, K. S., Daly, B., Filho, J. A. A., Ngai, D., McGee, E., Vincent, A., Diamonte, C., ... Sadelain, M. (2021). A phase I trial of regional mesothelin-targeted CAR T-cell therapy in patients with malignant pleural disease, in combination with the anti-PD-1 agent pembrolizumab. *Cancer discovery*, 11(11), 2748-2763.
 20. Belderbos, R. A., Baas, P., Berardi, R., Cornelissen, R., Fennell, D. A., Meerbeeck, J. P. van, Scherpereel, A., Vroman, H., Aerts, J. G. J. V., & Team, on behalf of the D. (2019). A multicenter, randomized, phase II/III study of dendritic cells loaded with allogeneic tumor cell lysate (MesoPher) in subjects with

- mesothelioma as maintenance therapy after chemotherapy: DENdritic cell Immunotherapy for Mesothelioma (DENIM) trial. *Translational Lung Cancer Research*, 8(3).
21. Fennell, D. A., Baas, P., Taylor, P., Nowak, A. K., Gilligan, D., Nakano, T., Pachter, J. A., Weaver, D. T., Scherpereel, A., Pavlakis, N., Meerbeeck, J. P. van, Cedrés, S., Nolan, L., Kindler, H., & Aerts, J. G. J. V. (2019). Maintenance Defactinib Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Merlin-Stratified Pleural Mesothelioma: COMMAND—A Double-Blind, Randomized, Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*.
 22. Grosso, F., Steele, N., Novello, S., Nowak, A. K., Popat, S., Greillier, L., John, T., Leighl, N. B., Reck, M., Taylor, P., Planchard, D., Sørensen, J. B., Socinski, M. A., von Wangenheim, U., Loembé, A. B., Barrueco, J., Morsli, N., & Scagliotti, G. (2017). Nintedanib Plus Pemetrexed/Cisplatin in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: Phase II Results From the Randomized, Placebo-Controlled LUME-Meso Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 35(31), 3591-3600.
 23. Watanabe, K., Okuma, Y., Kawai, S., Nagamata, M., & Hosomi, Y. (2021). Premature phase II study of amrubicin as palliative chemotherapy for previously treated malignant pleural mesothelioma. *Thoracic Cancer*, 12(11), 1668-1672.
 24. Takeda, M., Ohe, Y., Horinouchi, H., Hida, T., Shimizu, J., Seto, T., Nosaki, K., Kishimoto, T., Miyashita, I., Yamada, M., Kaneko, Y., Morimoto, C., & Nakagawa, K. (2019). Phase I study of YS110, a recombinant humanized monoclonal antibody to CD26, in Japanese patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*, 137, 64-70.
 25. Ignatius Ou, S.-H., Moon, J., Garland, L. L., Mack, P. C., Testa, J. R., Tsao, A.

- S., Wozniak, A. J., & Gandara, D. R. (2015). SWOG S0722: Phase II study of mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in advanced malignant pleural mesothelioma (MPM). *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 10(2), 387-391.
26. Hassan, R., Thomas, A., Nemunaitis, J. J., Patel, M. R., Bennouna, J., Chen, F. L., Delord, J.-P., Dowlati, A., Kochuparambil, S. T., Taylor, M. H., Powderly, J. D., Vaishampayan, U. N., Verschraegen, C., Grote, H. J., von Heydebreck, A., Chin, K., & Gulley, J. L. (2019). Efficacy and Safety of Avelumab Treatment in Patients With Advanced Unresectable Mesothelioma. *JAMA Oncology*, 5(3), 351-357.
27. Gay, C. M., Zhou, Y., Lee, J. J., Tang, X. M., Lu, W., Wistuba, I. I., Ferrarotto, R., Gibbons, D. L., Glisson, B. S., Kies, M. S., Simon, G. R., Heymach, J. V., & Tsao, A. S. (2020). A Phase II Trial of Alisertib (MLN8237) in Salvage Malignant Mesothelioma. *The Oncologist*, 25(10), e1457-e1463.
28. Fennell, D. A., Ewings, S., Ottensmeier, C., Califano, R., Hanna, G. G., Hill, K., Danson, S., Steele, N., Nye, M., Johnson, L., Lord, J., Middleton, C., Szlosarek, P., Chan, S., Gaba, A., Darlison, L., Wells-Jordan, P., Richards, C., Poile, C., ... Griffiths, G. (2021). Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): A multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 22(11), 1530-1540.