

Mesotelioma pleural maligno

Malignant pleural mesothelioma

Claudio A. Ruiz, Emiliano A. Gloazzo, Alejandro D. Giacoia, Walter G. Otero

Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas.
Sector Cirugía de Tórax,
Buenos Aires, Argentina.

E-mail:
caruiz@intramed.net

RESUMEN

Antecedentes: el mesotelioma pleural maligno es un tumor extremadamente agresivo, con incidencia desconocida y diagnóstico complejo. El tratamiento de esta grave enfermedad es decepcionante, con escasa respuesta a la quimioterapia o a la radioterapia o a ambas. La cirugía combinada con el tratamiento adyuvante se presenta como la terapia más eficaz en términos de supervivencia.

Objetivo: analizar nuestra experiencia en el tratamiento de esta patología poniendo énfasis en la terapia trimodal para pacientes en estadios iniciales.

Material y métodos: se analizaron 22 pacientes, 18 con mesotelioma epitelial, 3 sarcomatoide y 1 bifásico. La terapéutica indicada se adecua a la estadificación, reserva cardiopulmonar y al *status performance*. La población estudiada se dividió en tres grupos: Grupo 1: pleuroneumectomía ampliada (n = 6), Grupo 2: pleurectomía/decorticación (n = 7) y Grupo 3: sellamiento pleural (n = 9).

Resultados: en el Grupo 1 hubo una fístula bronquial y una fístula traqueoesofágica. No hubo mortalidad operatoria y la supervivencia media alcanzada fue de 22 meses. En el Grupo 2, las complicaciones fueron derrame pleural recidivante y una cavidad pleural residual. Falleció un paciente por arritmia y la supervivencia media alcanzada fue de 11,8 meses. En el Grupo 3, la toracoscopia con sellamiento fracasó en dos pacientes. No se registró mortalidad operatoria y la supervivencia media fue de 5 meses.

Conclusiones: según nuestra experiencia, el tratamiento quirúrgico asociado a terapia adyuvante constituye la mejor alternativa terapéutica para el control local y supervivencia.

■ **Palabras clave:** mesotelioma pleural maligno, pleurectomía/decorticación, pleuroneumectomía.

ABSTRACT

Background: malignant pleural mesothelioma is an aggressive tumor with uncommon incidence and difficult diagnosis. The treatment of this pathology is disappointing, with bad response to chemoradiotherapy only. According to recent publications, multimodal treatment should be the best modality to improve prognosis.

Objectives: to analyze our experience with combined treatment modalities in early stage patients.

Material and methods: we analyzed 22 patients, 18 with epithelial, 3 sarcomatoid, and 1 biphasic subtype. On the basis of cardiopulmonary reserve, nutritional status and TNM staging, we divided our patients in three groups according to the therapeutic modality: Group 1: extrapleural pleuropneumectomy (n = 6); group 2: pleurectomy/decortication (n = 7); group 3: pleural sinphisis (n = 9).

Results: Group 1: one bronchial fistula and tracheoesophageal fistula was reported with no operative mortality. Median survival was 22 months. Group 2: recidivant pleural effusion and residual pleural cavity with a patient who died due to arrhythmia. Median survival was 11.8 months. Group 3: two patients with recidivant pleural effusion. No operative mortality. Survival: 5 months.

Conclusions: in our experience, the best survival was observed using multimodal treatment, including surgery and chemoradiotherapy.

■ **Keywords:** pleural malignant mesothelioma, pleurectomy/decortication, pleuropneumectomy.

Recibido el
19 de febrero de 2016
Aceptado el
15 de junio de 2016

Introducción

El mesotelioma pleural maligno se origina en las células mesoteliales de la pleura parietal y visceral.

Es extremadamente agresivo y la supervivencia media desde la aparición de los síntomas es inferior a doce meses³⁻⁵.

La prevalencia exacta es desconocida, pero se estima que los mesoteliomas representan menos del 1% de todos los tumores malignos⁵. Esta patología usualmente se vincula a la exposición con fibras de asbesto¹.

La incidencia aumenta y se espera un pico de prevalencia en los próximos 20 años^{5,6}. Esto ocurre porque la latencia entre la exposición y la aparición de la enfermedad puede ser de 30 a 40 años²⁻⁹.

El diagnóstico es complejo y requiere un adecuado interrogatorio, examen físico, estudios radiológicos y anatomopatológicos. Diferenciar esta patología de un proceso benigno resulta dificultoso, como también lo es clasificar las distintas variedades histológicas de mesoteliomas pleurales¹⁰. Por ello, el estudio inmunohistoquímico es fundamental para identificar correctamente el mesotelioma y sus variantes histológicas, ya sea epitelial, sarcomatoide o bifásico.

El tratamiento de esta grave enfermedad decepciona, ya que la respuesta a la quimioterapia o a la radioterapia, o a ambas, es pobre. Los últimos trabajos científicos mostraron que la cirugía resectiva combinada con tratamiento oncológico es la terapia más eficaz en términos de supervivencia.

El objetivo de esta presentación es mostrar nuestra experiencia en el tratamiento de tan grave patología, poniendo énfasis en la terapia trimodal para aquellos pacientes con mesotelioma pleural en estadios iniciales.

Material y métodos

En un período de 17 años (1998-2015) fueron tratados 22 pacientes con mesotelioma pleural maligno, de los cuales 18 fueron hombres y 4 mujeres.

La edad media fue 58 años y el rango 36-74.

El síntoma predominante fue el dolor torácico en 11 pacientes, tos en 16 y disnea en todos los enfermos. Once pacientes presentaron derrame pleural, a ellos se les realizó toracocentesis con examen fisicoquímico y citológico del líquido pleural.

Al diagnóstico se llegó por videotoroscopia y biopsia en 17 casos, biopsia quirúrgica en 4 y mediastinoscopia en 1. La estirpe histológica correspondió a 18 pacientes con mesotelioma epitelial, 3 sarcomatoide y 1 bifásico. A partir del año 2004 se incorporó en nuestro hospital la inmunohistoquímica, que nos permitió diagnosticar con mayor certeza el mesotelioma.

Los marcadores más específicos y sensibles son mesotelina, calretinina y citoqueratina 5/6.

La mesotelina es positivo en 27% de los carcinomas escamosos y la citoqueratina 5/6 puede ser positivo en el carcinoma escamoso de pulmón y el adenocarcinoma pulmonar o de otras localizaciones⁴.

Dadas las dificultades diagnósticas que presenta esta patología, con dos marcadores positivos y dos marcadores negativos (CD 56, CEA, LEU M1, BerEp 4) sería suficiente para confirmar la presencia de un mesotelioma pleural maligno.

La estadificación prequirúrgica se realizó con fibrobroncoscopia y tomografía computarizada de tórax y abdomen. En aquellos enfermos a los que se les indicó pleuroneumectomía ampliada (N: 6) se realizó videolaparoscopia previa a la resección y en el mismo acto quirúrgico para evaluar invasión peritoneal.

El sistema utilizado para la estadificación de nuestros pacientes fue la clasificación TNM propuesta por el IMIG (International Mesothelioma Interest Group)⁷.

La terapéutica indicada en nuestros pacientes se adecuó a la estadificación, la reserva cardiopulmonar y al *status performance*. Creemos conveniente destacar que todos los pacientes incluidos en esta presentación fueron tratados por el mismo equipo quirúrgico. De esta manera se dividió a los 22 enfermos en tres grupos:

GRUPO 1 (n = 6 pacientes): los pacientes fueron aquellos menores de 70 años, con buen *status performance* (índice de Karnofsky mayor de 70), examen funcional respiratorio adecuado para realizar neumonectomía (VEF1 mayor de 2,5 L), enfermedad limitada a un hemitórax con ausencia de invasión ganglionar mediastinal y peritoneal (estadios I y II IMIG) y portador de un mesotelioma de estirpe epitelial. La estadificación prequirúrgica incluyó a tres pacientes en el estadio I (T1b N0 M0) y tres en el estadio II (T2 N0 M0).

El tratamiento quirúrgico realizado fue pleuroneumectomía ampliada a pericardio y diafragma, con reemplazo protésico de ambos asociado a quimioterapia y radioterapia. El abordaje quirúrgico fue a través de una toracotomía posterolateral por quinto espacio intercostal. Se resecó la pleura parietal tumoral por vía extrapleural y la neumonectomía con vaciamiento mediastinal. Fue necesaria una toracotomía accesoria baja para acceder a los senos costodiafragmáticos y poder realizar una resección total. Este último abordaje nos permitió la resección diafragmática y su reemplazo protésico. El pericardio fue resecado y reemplazado con una malla de polipropileno multifenestrado. La estadificación histológica coincidió con la estadificación prequirúrgica en los tres pacientes incluidos en el estadio 1 y en dos del estadio 2; un paciente de este último grupo presentó N2 positivo en la anatomía patológica, por lo cual se lo ubicó en el estadio 3. El tratamiento adyuvante incluyó tres ciclos de la combinación cisplatino-permetrexed, sumados a radioterapia (50 gy) en los seis pacientes que integran este grupo.

GRUPO 2 (n = 7 pacientes): fueron incluidos aquellos pacientes con mesotelioma epitelial pero con índice Karnofsky límite, examen funcional respiratorio con contraindicación para neumonectomía, enfermos añosos y pacientes portadores de otras comorbilidades. La estadificación prequirúrgica incluyó a los siete pacientes en el estadio 1(T1 b NO M0) por presentar invasión de pleura parietal y visceral.

La operación realizada fue pleurectomía/decorticación con conservación de parénquima pulmonar. Se abordó por toracotomía posterolateral y se efectuó la pleurectomía parietal total y la decorticación de la pleura visceral tumoral, conservando el parénquima pulmonar. Se completó el tratamiento con quimioterapia adyuvante, utilizando cisplatino-etopósido en 4 pacientes y cisplatino-permetrexed en 1. La radioterapia, combinada con quimioterapia, se indicó en 4 enfermos.

GRUPO 3 (n = 9 pacientes): los pacientes incluidos en este grupo presentaron enfermedad avanzada (estadio III y IV IMIG) y se les realizó videotoroscopia y sellamiento pleural con talco como tratamiento del derrame pleural recidivante. Se completó la terapéutica con quimioterapia.

Resultados

De los 6 pacientes incluidos en el grupo 1 (Tabla 1), 1 paciente presentó una fístula bronquial posneumonectomía y otro paciente una fístula traqueoesofágica como consecuencia de la progresión de la enfermedad, que fueron tratados con toracostoma y endoprótesis, respectivamente.

No hubo mortalidad operatoria en este grupo. La supervivencia alcanzada en los pacientes de este grupo figuran en la tabla 2. Merece destacarse que, en el paciente con invasión ganglionar mediastinal, la supervivencia fue de 7 meses. La supervivencia media fue de 22 meses.

En el grupo 2 (n = 7), las complicaciones fue-

ron: derrame pleural recidivante en un paciente, tratado con toracocentesis seriada y una cavidad pleural residual en otro enfermo. Un paciente falleció en el posoperatorio inmediato por sangrado (14,2%). Un paciente se perdió del seguimiento. Se muestra la estirpe histológica, la terapéutica empleada y la supervivencia de los pacientes incluidos en este grupo (Tabla 2). La supervivencia media alcanzada fue de 11,8 meses.

En el Grupo 3 (n = 9), la videotoroscopia y sellamiento pleural con talco fracasó en dos pacientes al presentar ellos derrame pleural recidivante. No se registró mortalidad operatoria. Dos pacientes no continuaron el tratamiento y se perdieron del seguimiento. La supervivencia media en este grupo de enfermos fue de 5 meses.

Discusión

El mesotelioma pleural maligno continúa siendo una entidad de difícil diagnóstico, tratamiento controvertido y pronóstico sombrío. La naturaleza agresiva y difusa de esta enfermedad, sumada a la evolución inexorablemente fatal, ha llevado al nihilismo terapéutico. Sin embargo, en los últimos 20 años, el avance en la técnica quirúrgica y en el tratamiento oncológico combinado ha mejorado sensiblemente la supervivencia. La estirpe celular, la invasión ganglionar mediastinal y transdiafragmática continúan siendo factores pronósticos determinantes.

La terapia trimodal que incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia se ha convertido en la mejor opción de tratamiento para pacientes con enfermedad limitada a un hemitórax y buen *status performance*. La franca mejoría en la mortalidad operatoria de la cirugía resectiva, en especial en la pleuroneumonectomía, posibilitó la utilización de esa técnica con el objeto de realizar una resección completa macroscópica.

El tratamiento integral de esta patología requirió en nuestro hospital un abordaje multidisciplinario, con cirujanos torácicos, neumonólogos, oncólogos e

■ TABLA 1

Paciente	Histología	Terapéutica	Estadificación histológica	Supervivencia
1	Epitelial	PN + QT +RT	T1 NO M0 (E I)	45
2	Epitelial	PN + QT +RT	T2 NO M0 (E II)	35
3	Epitelial	PN + QT +RT	T2 NO M0 (E II)	9
4	Epitelial	PN + QT +RT	T1 NO M0 (E I)	16
5	Epitelial	PN + QT +RT	T1 NO M0 (E I)	20
6	Epitelial	PN + QT +RT	T2 N2 M0 (E III)	7

PN, pleuroneumonectomía; QT, quimioterapia; RT, radioterapia.

■ TABLA 2

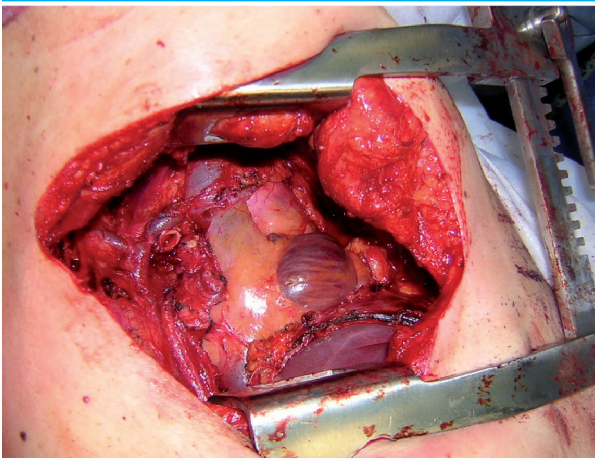
Paciente	Histología	Terapéutica	Supervivencia
1	Epitelial	P/D + QT + RT	16 meses
2	Epitelial	P/D + QT + RT	19 meses
3	Epitelial	P/D + QT + RT	12 meses
4	Epitelial	P/D + QT + RT	3 meses
5	Epitelial	P/D + QT + RT	9 meses
6	Epitelial	P/D	Fallecido
7	Epitelial	P/D	Sin seguimiento

P/D, pleurectomía/decorticación; QT, quimioterapia; RT, radioterapia

intensivistas. De esta manera se trataron 13 pacientes con cirugía resectiva acompañada de tratamiento adyuvante. La utilización de una u otra técnica, ya sea la pleuroneumectomía ampliada (Fig. 1) o la pleurectomía/decorticación, se adecuó básicamente a la reserva cardiopulmonar y al *status performance* de los pacientes, sabiendo que con la pleuroneumectomía se logra mayor citorreducción pero también mayor morbilidad que con la pleurectomía/decorticación.

La supervivencia media de 22 meses alcanzada en los 6 pacientes del Grupo 1 nos alienta a conti-

FIGURA 1



Pleuroneumectomía, resección de pericardio y de diafragma

nuar con esta modalidad terapéutica, siguiendo la experiencia de Sugarbaker, quien fue pionero en alcanzar una supervivencia aceptable en estadios iniciales.

Siguiendo las recomendaciones del IMIG (International Mesothelioma Interest Group), los puntos sobresalientes para el mejor diagnóstico y tratamiento de esta patología son los siguientes:

- El subtipo histológico debe ser identificado por biopsia e inmunohistoquímica antes de iniciar el tratamiento.
- Debe realizarse una correcta estadificación para indicar la terapéutica correspondiente.
- Los pacientes con mesotelioma pleural maligno serán evaluados por un equipo multidisciplinario que incluye oncólogos, neumonólogos y cirujanos torácicos.
- La resección quirúrgica completa macroscópica y el control de micrometástasis desempeñan un papel vital en la terapia multimodal del mesotelioma pleural maligno.
- El tipo de cirugía por realizar, ya sea pleuroneumectomía o pleurectomía/decorticación, depende de factores clínicos y de la preferencia y experiencia del equipo quirúrgico.

Los desafíos futuros incluyen el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas –ya sea la terapia génica como los inhibidores de la angiogénesis y la quimioterapia hipertérmica– y el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas resectivas.

Según nuestra experiencia, el tratamiento quirúrgico asociado a terapia adyuvante constituye la mejor alternativa terapéutica para el control local y supervivencia.

Referencias bibliográficas

1. Bianchi C, Giarelli L, Grandi G, Brollo A, Ramani L, Zuch C. Latency periods in asbestos-related mesothelioma of the pleura. *Eur J Cancer Prev.* 1997; 6:162-6.
2. Connelly RR, Spirtas R, Myers MH, Percy CL, Fraumeni JF Jr. Demographic patterns for mesothelioma in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1987; 78:1053-60.
3. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, Van Meerbeeck J, Postmus PE, et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol.* 1998; 16:145-52.
4. Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132:397-401.
5. Moore J, Parker J, Wiggins J. Malignant Mesothelioma. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2008; 3:34.
6. Muers M, Stephens R. Active symptom control with or without mesothelioma chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural (MS01): a multicenter randomized trial. *Lancet.* 2008; 371(9625): 1685-94.
7. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, Bains MS. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 122:788-95.
8. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, Richards W, Lukanich J, Mentzer SJ, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 128:138-46.
9. Walker AM, Loughlin JE, Friender ER, Rothman KJ, Dreyer NA. Projections of asbestos-related disease 1980-2009. *J Occup Med.* 1983; 25: 409-25.
10. Yoon H, Park K, Ryoo B, Na I, Yang S. Presence of Malignant Mesothelial Cells in the Sputum. *Inter Med.* 2007; 47:57-60.