

Mesotelioma pleural maligno en ocho pacientes y revisión del tema

Malignant pleural mesothelioma in eight patients and review of topic

Karina Armas Moredo,^I Miguel Emilio García Rodríguez,^{II} Sahily Acosta Prieto,^{III} Bárbaro Agustín Armas Pérez.^{IV}

I Hospital Clínicoquirúrgico "Amalia Simoni" Camagüey. Cuba.

II Hospital Provincial Docente "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey. Cuba.

III Hospital provincial Docente de Oncología "Madam Curie" Camagüey. Cuba.

IV Hospital Clínicoquirúrgico "Amalia Simoni". Camagüey. Cuba.

RESUMEN

Se actualizan aspectos etiopatogénicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos en el mesotelioma pleural maligno, enfermedad temida e infrecuente en nuestro medio. Nos impresionó sobremanera, una profesional de salud tratada recientemente y en etapa temprana que apenas sobrevivió un año. El objetivo es elevar el conocimiento sobre el tema para tratar de mejorar la sobrevida. Se presentan una síntesis de ocho pacientes estudiados y tratados con este diagnóstico en los hospitales "Amalia Simoni", "Manuel Ascunce Domenech", "Madam Curie" de Camagüey y el "Martín Chang Puga" de Nuevitas desde 1998 hasta 2015, señalando el cuadro clínico, exámenes complementarios, diagnóstico, tratamiento médico quirúrgico y los resultados. Más de la mitad de los pacientes eran fumadores con pequeño derrame pleural inicial que hicieron pensar en la enfermedad, todo lo contrario cuando no existió derrame. Hubo tres enfermos donde el diagnóstico nos sorprendió por lo inesperado. La sobrevida fue baja con una media alrededor de 11 meses, solo uno vivió dos años. Los complementarios utilizados se ajustan a otros reportes y nuestras posibilidades. El tratamiento fue actualizado y acorde a otras series en el momento del diagnóstico. Se compara nuestra casuística, la cual se asemeja a publicaciones foráneas en cuanto a diagnóstico, tratamiento y sobrevida. Señalamos que, independiente de algunos recursos desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico con que no contamos, los resultados se ajustan a la literatura actual y la sobrevida lograda fue sin dudas, adversa.

Palabras clave: mesotelioma pleural maligno; diagnóstico y tratamiento del mesotelioma pleural; mesotelioma pleural; derrame pleural maligno; sobrevida al tratamiento.

ABSTRACT

Several etiopathogenetic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the malignant pleural mesothelioma, fearful and infrequent disease in our context, are updated. It was really impressive the case of a female health professional that was recently treated at early stage of disease and barely survived one year. The objective of this review was to raise the level of knowledge on this disease in order to improve survival rates. To this end, eight patients with this diagnosis, who were studied and treated in "Amalia Simoni", "Manuel Ascunce Domenech", "Madame Curie" hospitals in Camaguey and in "Martin Chang Puga" in Nuevitás from 1998 to 2015 were presented. Their clinical picture, supplementary tests, diagnosis, medical and surgical treatment and final results were described. Half of them were smokers with initial small pleural effusion that made the specialists suspect the existence of the disease. There were three patients whose diagnoses surprised the physicians because they were unexpected. Survival was low and the average survival rate was 11 months, although one managed to live two years. The indicated supplementary tests were similar to those of other reports and adjusted to our setting. Treatment was updated and consistent with other series at the time of diagnosis. The casuistry in our conditions was compared to others and it was similar in terms of diagnosis, treatment and survival rates to the one shown in foreign publication. Regardless of some unavailable diagnostic and therapeutic resources, the results of the treatment agree with those of the current literature on the topic and the survival rate was undoubtedly negative.

Keywords: malignant pleural mesothelioma; diagnostic and treatment in pleural mesothelioma; pleural mesotheliomas; malignant pleural effusion; survival treatment.

INTRODUCCIÓN

Hace dos años se discutió el caso de una paciente de 50 años en *staff* de cáncer pulmonar (SCP) con buena salud, estomatóloga y portadora de un nódulo solitario de 3 cm en el lóbulo superior de pulmón derecho. Entonces surgió la polémica de si era benigno o maligno y si debía tratarse con cirugía o dejarlo evolucionar. Se indicó una citología aspirativa con aguja fina (CAAF) y el resultado fue inesperado, mesotelioma pleural maligno (MPM). Surgen dudas dado que la lesión impresiona del parénquima y no había derrame. La paciente no llegó a operarse, fue tratada en Oncología con procedimientos actuales y resultado pésimo, es el caso 7 de la serie. De aquí la interrogante en cuanto a su curación.

El MPM es un cáncer infrecuente, agresivo y letal, de origen mesotelial, vinculado al asbesto. Tiene pocas probabilidades de tratamiento y mortalidad tal que a los cinco años llega al 99 %. Se han invocado otras causas: virales, radioterapia previa, contacto con el mineral erlonita, genéticas, etc.

En lugar cercano al volcán Etna, se asocia a fibras con Fluoro Edenite en personas con años en la región. Toma las serosas y aparece en sitios como pericardio, pleura, túnica vaginal del testículo entre otros.¹⁻⁴ El hidrotórax aparece de inicio en 2:3 de los casos por: obstrucción linfática metastásica, adenomegalias, linfangitis e invasión pleural con respuesta inflamatoria mediada por diversas sustancias. Es un exudado con glucosa elevada, pH menor de 7,20; a veces, con altos niveles de hialurato que pudiera tener valor diagnóstico y pronóstico. Metastiza en 30-50 % de los casos y tiene tres tipos histológicos: epitelial, sarcomatoso y el bifásico o mixto. El cuadro clínico temprano dado por disnea, dolor torácico y tos.^{1,2,5}

En cuanto a los estudios complementarios, se inicia con:

- 1) rayos x de tórax (RXT) y sus vistas,
- 2) tomografía axial computarizada (TAC) que ayuda a evacuar fluidos y guiar punciones.
- 3) ultrasonografía (USG) de tórax y abdomen, útil para localizar lesiones y apoyar el diagnóstico y la terapéutica.
- 4) TAC con emisión de positrones, siglas en inglés (PET-TC), que define como maligna imágenes dudosas en pleura, por la avidéz del tejido maligno a la glucosa marcada y midiendo la 18 Fluorodesoxiglucosa consumida en pleura.
- 5) Toracocentésis evacuadora con citología del líquido para buscar células malignas añadiendo citometrías del flujo para descartar linfoma y determinar marcadores tumorales.
- 6) Toracoscopía video asistida (TVA) y examen de cavidad para evacuar y estudiar fluidos, tomar muestras para biopsia y hacer pleurodesis.
- 7) CAAF, guiada por TAC, USG o TVA y por último,
- 8) cirugía abierta, indicada en ocasiones.^{1-3,5}

El MPM es un reto por los pobres resultados en el control, tratamiento y las dudas diagnósticas al interpretar los estudios. Se ha recurrido a marcadores moleculares; la inmunohistoquímica que revela sobreexpresión de timidilato sintetasa y del receptor de folatos alfa sin relación a la poca mejoría usando Pemetrexed.

Por otra parte, los estudios de factor predictivo con varios genes, el hallazgo de genes supresores, el comportamiento anómalo en algún factor de crecimiento, la angiogénesis y la apoptosis, que conllevó a estudios usando "terapias blancas" y drogas inmunosupresoras; la relación a la inmunidad mediada por células T y el pronóstico, entre otras, más todo ha sido fallido y desalentador, sin mejorar sobrevida en esta última década combinando los derivados del Platino y Pemetrexed.^{1,5-7}

El tratamiento es controversial y está basado en: cirugía, con la neumectomía extrapleural (NE), la más recomendada. La lobectomía extrapleural (LE), la pleurectomía parietal con decorticación (PD), pleurostomía y pleurodesis (PP) y la pleurostomía (P). El proceder casi siempre se decide en el salón, la radioterapia adyuvante es otro método a usar, ya que a algunos les impresiona radiosensible. También se usa la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, basada por consenso en el Platino y sus derivados, combinándose al Pemetrexed en primera línea y sobrevida que alcanza tres meses más que al platino solo y cierta mejoría radiológica. Otra combinación es el Platino con Raltitrexed, con igual sobrevida y poca respuesta radiológica, pero sin mejorar ambas la calidad de vida. Se utilizan otras drogas como Vinorelbine, Mitomicina y Vinblastina. Los ciclos a usar son al arbitrio médico y basado en la respuesta.^{1,2,5,7}

En la terapia de segunda línea se prefiere el Pemetrexed monodroga y se han propuesto diversos citotóxicos, terapias biológicas, la inmunoterapia, terapia fotodinámica, la quimioterapia intrapleural hipertérmica, la radioterapia externa, de intensidad modulada, braquiterapia, combinaciones de ellas, etc., pero no están estandarizadas y deben probar su eficacia.^{5,6}

Se solicitan también otras modalidades terapéuticas como: inmunosupresores, quimioterapia combinada a antiangiogénicos, inhibidores de la tirosinquinasa, etc. Sin embargo, se conocen bien los factores que nublan estos resultados, entre ellos: a) difícil estadificación, b) demora diagnóstica, c) naturaleza multifocal que requiere de amplia cirugía y extenso campo a irradiar, intolerable al pulmón y corazón, d) gran diseminación del tumor por la pleural, la temprana infiltración y los sitios tomados al momento del tratamiento.

Actualmente, la sobrevida media sin tratamiento es de 7 meses (4 a 12) que puede aumentar con cirugía paliativa y terapia trimodal algunos prefieren la terapia con tripletes más que con dobletes.^{1,2,5,6} Nuestro objetivo es elevar el conocimiento sobre el tema para tratar de mejorarla sobrevida. Al analizar esta información nos preguntamos: ¿Tiene el MPM posibilidad de curación hoy día?

PRESENTACIÓN DE CASOS

Exponemos en retrospectiva 8 pacientes diagnosticados y tratados con MPM en los servicios de neumología, cirugía y oncología de los Hospitales "Amalia Simoni", "Manuel Ascunce Domenech", "Madam Curie" de Camagüey y el "Martín Chang Puga" de Nuevitas desde 1998 hasta 2015. Todos vistos en SCP a fin de estudiarlos y adoptar una conducta.

En los 8 pacientes, la edad media fue 51,9 con rango de 25 a 70 años, con 7 hombres (87,5 %) y una mujer; predominó la piel blanca en 6 casos (75 %) y la procedencia urbana en 7. Cinco de ellos eran fumadores (62,5 %). En relación con los estudios complementarios, a todos se les realizó RXT en distintas vistas; solo al primero no se le hizo TAC, a todos se hizo USG abdominal para precisar anomalías, en 5, USG de tórax. En 6 pacientes se hizo CAAF, una no fue útil, de las otras 5 (62,5 %), una fue sugestiva y cuatro positivas de malignidad, de ellas en tres informan MPM. La eritrosedimentación osciló entre 22 y 30 mm/h con una media de 27,3. A los 7 operados se le hizo espirometría, a 6 broncoscopia, a uno se estudió el líquido pleural que fue positivo y a un paciente se hizo TVA. Se estudió el líquido y tomó muestra para biopsia que confirmó el diagnóstico. La biopsia por

congelación se realizó en 5 ocasiones (62,5 %). Cinco enfermos tenían al ingreso derrame pleural pequeño. En 5 se sospechó MPM por la clínica, más aún si hubo derrame e imagen sugestiva.

Del total de pacientes, en 5 el MPM era del lado derecho (62,5 %). En los operados, la incisión postero lateral en posición "boca abajo" o "lateral estricta" fue la más utilizada en cuatro casos; dos fueron vertical axilar y una anterior de Masoaka en el caso interpretado como tumor de Pancoast. Se hicieron tres NE y tres LE, siempre con linfadenectomía de mediastino. Al quinto enfermo además de LE inferior izquierda; se resecó siembras en pericardio y pleura mediastinal; en el último se hizo NE izquierda y resección de siembras en pericardio y diafragma por toma de ambas serosas con plastia protésica y malla Composix. Al enfermo en que se sospechó tumor del sulcus superior, se resecó lóbulo superior derecha con pleura y resección de 1ra y 2da costillas. Solo en un enfermo se confirmó la presencia de ganglios en mediastino. En 6 casos se usó quimioterapia; de ellas una neoadyuvante y en seis adyuvante, siempre con Cisplatino. La paciente 7 no operada recibió tratamiento bimodal a base de quimioterapia con Cisplatino y Pemetrexed y radioterapia pero con muy malos resultados. La sobrevida global estuvo entre 6 y 24 meses con una media de 11,1. En los tres enfermos que inician la serie fue peor, el primero y más joven tuvo una evolución adversa y falleció a los 7 meses, los casos dos y tres hicieron infección de cavidad torácica tipo empiema que impidió la completa adyuvancia y ayudó a la pobre sobrevida.

DISCUSIÓN

La incidencia del MPM es baja y tiende a aumentar en varios países. No siempre existe la exposición al asbesto; si ocurre, debe ser larga. Hay tendencia al consumo del tabaco y otros irritantes inhalados o en su medio; el diagnóstico no es fácil.^{2,3,7} En países como Italia, donde registran los casos en relación con el asbesto y otras sustancias, se le considera una enfermedad típica en personas profesionales con compensación laboral en personas de riesgo según señalan *Marinaccio* y otros (2012).⁸

La edad promedio en un estudio mexicano de *Echegoyen Carmona* (2012),⁹ fue de 58 años en 149 enfermos y rango de 50 a 70. Algo similar a lo que obtuvo *Barrera Rodríguez* y otros, en Chile (2010),¹⁰ quienes en 247 casos tuvieron rango de 51 a 60 años y media de 59, con predominio en hombres. En nuestra serie hubo 7 pacientes hombres, uno infrecuente de 25 años y el mayor de 70 años. El cuadro clínico inicial coincide con otros reportes, algunos señalan pérdida de peso y toma del estado general.⁵⁻⁸ No hubo relación al color de piel y procedencia con los resultados. El único factor de riesgo fue el tabaquismo en 62,5 %, no insistimos en ello por lo corto de la muestra. En 1994 se publican dos reportes, el primero de *Crotty* y otros,¹¹ en 6 casos con MPM y masa localizada, la mayoría mujeres y tres expuestos al asbesto con estudios inmunocitoquímicos positivos para citokeratina y negativo para antígeno carcinoembrionario y, solo dos años de sobrevida. El segundo de *Boutin* y otros,¹² en 22 pacientes en estadio I y II con inmunoterapia a base de Interferon Gamma intrapleural con resultados no favorables e inesperados.

Los complementarios se acercan a otros reportes y nuestra realidad, se menciona la tinción por inmunohistoquímica en MPM tisular, con poco valor porcentual.³ Es frecuente el diagnóstico tardío.⁸ En casos dudosos, para ver la extensión tumoral, se indica la Pet-TC, que colorea las masas tumorales como señalan en España, *Ochoa Alba* y otros (2011).⁵ *Mejía Olivera* (2013),¹³ en 32 enfermos con derrame metastásico maligno reportan iguales complementario, mientras *Arango Tomás* y otros,¹⁴ reportan un MPM desiduoide, rara variante del epitelioides con peor

pronóstico y causa incierta, aparece en jóvenes sin relación al asbesto; este término es histopatológico.

El diagnóstico futuro quizás esté relacionado a marcadores tumorales, estudios inmunohistoquímicos y genéticos.^{1-3,5,6} Actualmente suele ser tardío y sombríos los resultados del tratamiento, reflejado en la sobrevida; tres de nuestros casos no tenían derrame inicial sin estar en etapa temprana y es contradictorio, lo que sugiere que el derrame puede o no estar presente. *Rodríguez Panadero* (2014),¹⁵ insiste en tres posibilidades ante la sospecha de MPM: que lo sea realmente o algún subtipo; que se trate de hiperplasia mesotelial benigna o finalmente metástasis tomando estructuras peripleurales vecinas. Además, menciona para esclarecer el diagnóstico la evaluación inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales, que será demorado cuándo no existe derrame; pero si aparece, debe controlarse. La radioterapia señala, es solo para el dolor por toma de pared y otras estructuras.

La conducta en nuestros casos estuvo relacionada al diagnóstico, se hicieron: resecciones extrapleurales o resecando pleura, linfadenectomía, pleurocentésis y exéresis de la lesión y de las siembras en serosas. Un caso necesitó resecar diafragma y plastia protésica. Las variantes del Platino, sobre todo el Cisplatino y más reciente el Carboplatino, se utilizan desde hace años; últimamente está asociado al Raltitrexed con igual sobrevida y poca mejoría radiológica comparándola al primero,^{1,6,16-18} dejando los ciclos al criterio médico. En terapia de segunda línea, algunos usan Pemetrexed monodroga; así se han usado otros citotóxicos, terapias de tipo biológicas e inmunoterapia,¹⁵ además de radioterapia externa y de intensidad modulada, quimio intrapleural hipertérmica, terapia fotodinámica, braquiterapia, etc., aún no estandarizadas y sin eficacia probada,^{15,17-19} no utilizada aquí. *Krug* y otros (2015),²⁰ utilizan terapia genética con Vorinostat en etapa temprana (fase I) y no tan temprana (fase II y III) sin beneficios ostensibles. *Burt* y otros,²¹ en su metaanálisis señalan que la PD tiene menor morbilidad que la NE y LE e iguales resultados y la recomiendan. *Taioli* y otros,²² reportan en mujeres con MPM mejor respuesta al tratamiento, otros lo niegan. *You* y otros,²³ estudian diversos tratamientos en relación con la actividad y regulación de las células grandes sin avances.

CONCLUSIONES

La sobrevida alcanzada fue alrededor de 11 meses; la cual resultó decepcionante, aunque dentro del margen esperado. La edad promedio estuvo dentro de la media; Más de la mitad de los casos eran fumadores; el cuadro clínico inicial fue el habitual; los complementarios utilizados fueron acordes al enfermo y nuestras posibilidades. En tres casos el diagnóstico fue sorpresivo e inesperado; el derrame pleural inicial fue frecuente; el tratamiento quirúrgico realizado fue adecuado y estuvo en dependencia del estadio y los hallazgos; dos enfermos hicieron infección posoperatoria de cavidad tipo empiema, se utilizó la quimioradioterapia a nuestra disposición. En relación con la interrogante inicial y apoyado en otros estudios, podemos afirmar sin pesimismo que: en estos momentos, el MPM no tiene tratamiento curativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serna Camacho ME, Cortés Cárdenas SA. Mesotelioma pleural maligno. *Gamo*. 2012;11(1):29-34.
2. Kaufman AJ, Flores FM. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. *Current Treatment Options in Oncology*. 2011;12:201-16.
3. Gayosso-Gómez LV, Salinas-Silva LC, Zárraga-Granados G, Ramírez-Salazar EG, Ortiz-Quintero B. MicroRNAs como herramienta potencial para el diagnóstico del mesotelioma pleural maligno. *Neumol Cir Torax*. 2013;72 (2):175-81.
4. Putzu MG, Bruno C, Zona A, Massiccio M, Pasetto R, Piolatto PG, et al. Fluoro-edenitic fibres in the sputum of subjects from Biancavilla (Sicily): a pilot study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*[serie en Internet]. 2006[citado 2014 Ago 20];5:20 doi:10.1186/1476-069X-5-20. <http://www.ehjournal.net/content/5/1/20>
5. Ochoa Alba JM, Guirao Montes A, Muguruza Trueba I, Saldaña Garrido D, Cabañero Sánchez A, Muñoz Molina GM. Derrame pleural maligno. En: Guijarro Jorge R, González Aragonese F, Sebastián Quetglás F, eds. *Manual de urgencias en cirugía torácica*. SECT. Ira ed. Madrid: Adare Internacional; 2011. p.123-32.
6. Kao SC, Yan TD, Lee K, Burn J, Henderson DW, Klebe S, et al. Accuracy of diagnostic biopsy for the histological subtype of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2011;6:602-5.
7. Hiddinga BI, Rolfo C, van Meerbeeck JP. Mesothelioma treatment: Are we on target? A review. *Journal of Advanced Research*. 2015;6(3):319-30.
8. Marinaccio A, Scarselli A, Merler E, Lavicoli S. Mesothelioma incidence surveillance systems and claims for workers' compensation. Epidemiological evidence and prospects for an integrated framework. *BMC Public Health* [serie en Internet]. 2012[Citado 2014 Ago 20];12:314 doi:10.1186/1471-2458-12-314. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/314>
9. Echegoyen Carmona R. Epidemiología clínica del mesotelioma pleural maligno. *Neumol Cir Torax*. 2012;71(3):219-25.
10. Barrera Rodríguez R, Chavarría G J, Morales F J- Mesotelioma maligno: Experiencia clínico-patológica de 247 casos. *Rev Chil Enf Respir*. 2010;26:134-40.
11. Crotty TB, Myers JL, Katzenstein AL, Tazelaar HD, Swensen SJ, Churg A. Localized malignant mesothelioma: a clinicopathologic and flow cytometric study. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:357-63.
12. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I, Bignon J, Vander-Schueren R, Guerin JC, et al. Intrapleural treatment with recombinant Gamma-Interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer*. 1994;74:2460-7.
13. Mejía Olivera B. Métodos diagnósticos en el derrame pleural maligno en un hospital de tercer nivel. *Neumol Cir Torax*. 2013;72(4):276-80.

14. Arango Tomás E, Algar Algar FJ, Salvatierra Velázquez A. Mesotelioma deciduoide pleural en un adolescente. Arch Bronconeumol. 2013;49:218-9.
15. Rodriguez Panadero F. Diagnosis and Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. Arch Bronconeumol. 2014 Jul 21. doi:pii: S0300-2896(14)00227-0. 10.1016/j.arbres.2014.06.005.
16. Lucchi M, Picchi A, Ali G, Chella A, Guglielmi G, Cristaudo A, et al. Multimodality treatment of malignant pleural mesothelioma with or without immunotherapy: does it change anything. Interact Cardiovasc Thorac Surg.2010; (4):572-6.
17. Wong RM, Ianculescu I, Sharma S, Gage DL, Olevsky OM, Kotóva S, et al. Immunotherapy for malignant pleural mesothelioma. Current status and future prospects. Am J Respir Cell Mol Biol 2014; 50:870-5.
18. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomized feasibility study. Lancet Oncol. 2011; 12:763-72.
19. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, Tsakiridis K, Machairiotis N, Kougioumtzi I, et al. Malignant pleural effusion and algorithm management. J Thorac Dis. 2013;5 (suppl 4):s413-s19.
20. Krug LM, Kindler HL, Calvert H, Manegold C, Tsao AS, Fennell D, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2015; 16(4):447-56.
21. Burt BM, Cameron RB, Mollberg NM, Kosinski AS, Schipper PH, Shrager JB, et al. Malignant pleural mesothelioma and the Society of Thoracic Surgeons Database: an analysis of surgical morbidity and mortality. J. Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 148(1):30-5.
22. Taioli E, Wolf AS, Camacho Rivera M, Flores RM. Women with malignant pleural mesothelioma have a threefold better survival rate than men. Ann Thorac Surg. 2014;98(3):1020-4.
23. You M, Varona Santos J, Singh S, Robbins DJ, Savaraj N, Nguyen DM. Targeting of the Hedgehog signal transduction pathway suppresses survival of malignant pleural mesothelioma cells in vitro. J. Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 147(1):508-16

Recibido: 25 de agosto de 2015.

Aprobado: 24 de septiembre de 2015.

Karina Armas Moredo. Hospital "Amalia Simoni". Camagüey, Cuba.
Correo electrónico: akarina@finlay.cmw.sld.cu