

MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO

Pablo Moreno de la Santa Barajas^a y Eric G Butchart^b
a Servicio de Cirugía Torácica. Centro Médico POVISA

b Departamento Cirugía Cardiorrácica. University Hospital of Wales

Resumen

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es una enfermedad neoplásica derivada del mesodermo que afecta a la pleura, crece lentamente hacia las estructuras adyacentes y termina provocando la muerte del paciente. A diferencia de otros cánceres el MPM no produce metástasis hasta muy avanzada la enfermedad. El asbesto es el factor de riesgo más importante de esta enfermedad, hasta un 80% de los pacientes han estado expuestos a este mineral en algún momento de su vida. El MPM es una enfermedad única. Se desconoce el mecanismo de carcinogénesis del asbesto, y su periodo de latencia es prolongado. Otra característica peculiar del MPM es la localización multifocal del tumor a lo largo de la pleura en el momento del diagnóstico, incluso en estadios iniciales. Por ello, para la resección completa del tumor es necesario realizar una pleurectomía para eliminar esta membrana que cubre estructuras vitales como: la aorta, la columna y el corazón.

Epidemiología

Asbesto es el nombre común de un grupo heterogéneo de minerales, llamados silicatos de magnesio hidratados, que se caracterizan por tener fibras alargadas. Desde el punto de vista mineralógico se dividen en dos grupos: serpentinas y anfíboles. El grupo de serpentinas está compuesto por fibras de crisolita, mientras que los anfíboles incluyen cinco categorías de fibras: crocidolita, amosita, antofilita, tremolita y actinolita. Aunque todos los tipos de fibras se han asociado con el MPM el grupo anfíbole, en particular la crocidolita, es el que se asocia con más frecuencia a esta neoplasia. El primer caso de MPM fue publicado en 1931¹ pero no fue hasta 1960 cuando Wagner et al publican un artículo relacio-

nando la presencia de MPM en 33 pacientes sudafricanos de los cuales 28 eran o habían sido trabajadores en las minas de asbesto y habían estado expuestos a fibras de crocidolita². Desde entonces se han realizados diversos estudios por localizaciones geográficas que han confirmado la relación entre el asbesto y el MPM³. La exposición continuada al asbesto en la industria, el intervalo prolongado entre la exposición y la aparición de la enfermedad y la mejora en las técnicas diagnósticas, han producido un aumento en el número de casos diagnosticados de MPM. Se calcula que el pico máximo de incidencia de MPM en Europa tendrá lugar en el año 2020. En la actualidad, la incidencia de MPM en Europa es aproximadamente de 10 a 15 pacientes por 100.000 habitantes, y se calcula que en las próximas dos déca-

Correspondencia:

Pablo Moreno de la Santa Barajas

Servicio de Cirugía Torácica. Centro Médico POVISA, c. Salamanca 5; Vigo, PO36211

e-mail: pmoreno@povisa.es

Eric G Butchart

Departamento Cirugía Cardiorrácica. University Hospital of Wales, Heath Park, Cardiff CF14 4XW, UK

Pneuma 2006; 4: 41-50

das fallecerán por causa de MPM unas 200.000 personas en la UE⁴. No todos los pacientes con MPM tienen una historia de exposición al asbesto⁵, por lo que se ha investigado sobre otras posibles causas. Recientemente, el simian-virus 40 (SV40), tumorigénico en roedores, ha sido relacionado con el mesotelioma en Estados Unidos. Carbone et al^{6,7} encontraron fragmentos del SV40 en un 60% de los pacientes con mesotelioma pleural. Se piensa que la transformación del SV40 lesiona el ADN de la misma forma que lo hace el asbesto. En casos excepcionales se relaciona el mesotelioma a la exposición radioactiva, en especial en niños⁸. Otros investigadores apoyan una predisposición genética. Estudios de cariotipo han mostrado deleciones cromosómicas en mesoteliomas humanos y ha sido publicada una pérdida de los genes supresores tumorales⁹. Aunque el mecanismo no está claro, todo apunta hacia un proceso multifactorial.

Presentación clínica

Los casos de MPM asociados a la exposición de asbestos aparecen tras un largo periodo de latencia que puede oscilar entre 12 y 50 años^{10,11}. El paciente típico con MPM se puede describir como un varón (frecuencia de 5:1) de 60 años, con enfermedad unilateral, más frecuente en el hemitórax derecho (60%)¹². La mayoría de los pacientes presentan síntomas de disnea, tos y dolor de tipo pleurítico. Un derrame pleural pequeño o moderado está presente en la mayoría de los casos de MPM¹³. De forma ocasional, pueden presentar sudoración nocturna, fiebre, pérdida de peso y fatiga¹⁴. Entre el 60% y el 73% de los pacientes presentan disnea, y entre el 48% y el 56% dolor pleural¹⁵. Es importante distinguir entre el dolor torácico producido por el derrame pleural y el producido por la infiltración de la pared torácica por el tumor.

El MPM se caracteriza por infiltrar las estructuras adyacentes. El tumor se extiende a lo largo de la pleura hacia las cisuras y gradualmente infiltra la pleura parietal y visceral en su totalidad. La cavidad torácica se contrae y disminuye la capacidad pulmonar. Si el tumor sigue avanzando se produce la infiltración de la pared torácica a través de los espacios intercostales y por los trayectos de biopsias previas, toracoscopias o toracotomías¹⁶. La invasión del peritoneo y del hígado a través del diafragma es frecuente. El tumor puede afectar el mediastino, infiltrando el esófago, el pericardio, la vena cava superior e inferior, y el corazón¹⁷. La mayoría de los pacientes con MPM fallecen como consecuencia de la enfermedad avanzada localmente. Sin embargo, la afectación de los ganglios linfáticos y las metástasis a distancia pueden producirse¹⁸.

Diagnóstico

Radiológico

Las manifestaciones radiológicas del MPM son inespecíficas. Las radiografías de tórax de pacientes con MPM, con frecuencia muestran un derrame pleural unilateral, un engrosamiento pleural, una disminución del hemitórax afectado y una desviación del mediastino hacia el lado enfermo¹⁹. La TAC es más sensible que la radiografía simple y puede mostrar signos iniciales de la enfermedad como implantes tumorales en el seno costofrénico, o signos de una enfermedad más avanzada, como engrosamiento pleural difuso rodeando el pulmón²⁰. La RMN puede ser más sensible para demostrar pequeños depósitos tumorales en los senos diafragmáticos con la posibilidad de imágenes coronales. La TAC sigue siendo el método inicial de valoración de un paciente con un derrame pleural unilateral o disnea progresiva e historia de exposición al asbesto²¹. La tomografía por emisión de positrones (PET) puede servir como complemento de la TAC y de la RMN. Aunque la PET no es capaz de diferenciar el MPM del adenocarcinoma metastásico, la sensibilidad para el diagnóstico de malignidad alcanza el 91% y la especificada es del 100%²². La PET puede ser útil en el diagnóstico preoperatorio para descartar afectación del hemitórax contralateral, de los ganglios linfáticos mediastínicos, del diafragma y de la pared torácica²³. Diagnóstico histológico; los pacientes con derrame pleural e historia de exposición al asbesto deberían ser evaluados en profundidad (con biopsia pleural dirigida) para descartar la presencia de MPM. La toracocentesis suele mostrar un derrame hemorrágico con poca evidencia de inflamación y número alto de células mesoteliales. Los análisis citológicos del líquido pleural han mostrado una baja sensibilidad; entre el 26% y el 30%^{13,24}. La citología del líquido pleural no suele ser suficiente para realizar el diagnóstico diferencial entre MPM, adenocarcinoma primario de pulmón que afecta a la pleura y adenocarcinoma metastásico. La biopsia con cilindro puede ofrecer un diagnóstico definitivo cuando el mesotelioma es de tipo epitelial o tiene una celularidad muy alta; sin embargo, la biopsia abierta o por toracoscopia proporciona, en la mayoría de los casos, tejido pleural y extrapleural suficiente para establecer la naturaleza maligna y el origen mesotelial del proceso, aunque en ocasiones es difícil determinar el subtipo de MPM²⁵. La biopsia por video-toracoscopia (VTC) es la técnica más adecuada para la realización del diagnóstico permitiendo la obtención de varias biopsias dirigidas para el diagnóstico histológico e inmunohistoquímico en diferentes zonas de sospecha de enfermedad. El procedimiento se realiza con una sola incisión, generalmente en la línea medio axilar a nivel de la sexta costilla. En caso de una toracotomía posterior esta zona iría incluida en la incisión pudiéndose eliminar todo su trayecto²⁶. La VTC puede ser terapéutica para drenar el derrame pleural y realizar

una pleurodesis en pacientes no candidatos a otro tipo de cirugía²⁴. Macroscópicamente las placas pleurales tienen entre 1 y 10 mm de diámetro dependiendo del estadio, son de consistencia dura e inelásticas, no suelen sangrar con la biopsia y tienen márgenes precisos. Se deben tomar varias biopsias de diferentes localizaciones dirigidas por la VTC, incluyendo en los senos diafragmáticos por ser la zona con mayor incidencia de lesión. El mayor riesgo de la biopsia por VTC es la diseminación del tumor a través del trayecto, este riesgo puede disminuirse con radioterapia profiláctica una vez que la incisión ha cicatrizado²⁷.

Los exámenes patológicos de las piezas quirúrgicas en las neumonectomías extrapleurales han aportado mucha información tanto del origen como de la progresión del MPM. Microscópicamente el mesotelioma pleural se caracteriza por la invasión extensa de la pleura parietal y visceral con engrosamiento y fusión de las mismas. En la actualidad los estudios sobre el lugar de origen son limitados, pero todo parece indicar que se originan en la pleura parietal y luego se extiende hacia la pleura visceral y los tejidos adyacentes²⁸. En un estudio prospectivo de 188 pacientes²⁹ se muestra una diferencia significativa de la supervivencia en los pacientes con enfermedad limitada a la pleura parietal (International Mesothelioma Interest Group stage IA, supervivencia media 32,7 meses) y en los pacientes con afectación de la pleura visceral (International Mesothelioma Interest Group stage IB, supervivencia media 7 meses; $p < 0.0001$). En general el MPM tiene una extensión difusa, aunque existe alguna publicación de MPM localizado³⁰. Una situación más frecuente de mesotelioma pleural es la presencia de grandes masas pleurales con mínima afectación del resto de la pleura.

En ocasiones, existe una dificultad importante para distinguir entre hiperplasia mesotelial y mesotelioma maligno³¹. En general, el diagnóstico de MPM depende más de los datos arquitectónicos del tumor y de la demostración de la invasión por proliferación de células mesoteliales que por las atípicas en la citología. La invasión a través de la pleura en el músculo esquelético, grasa o pulmones apoya el diagnóstico de malignidad^{32,33}. La clasificación patológica proporciona las bases para su identificación y diferenciación de otros

Tabla 1. Clasificación patológica del Mesotelioma pleural maligno.

Epitelial (epitelioide)
Bifásico (mixto)
Sarcomatoide (sarcomatoso)
Indiferenciado (pobrementemente diferenciado)

Tabla 2. Diagnóstico diferencial del mesotelioma pleural maligno.

Hiperplasia mesotelial
Adenocarcinoma pulmonar (primario periférico o metastático), metástasis de la mama, metástasis gatrointestinales con CEA negativo
Hemangioendoteloma
Timoma, linfoma no-Hodgkin
Carcinoma sarcomatoso
Sarcomas (metastático, o primario de pleura, de la pared torácica o pulmonar periférico con extensión pleural)
Angiosarcoma, leiomiosarcoma, sarcoma sinovial, sarcoma epitelial, tumor maligno del nervio periférico, fibrosarcoma, sarcoma indiferenciado
Tumor fibroso localizado
Melanoma metastático

tumores en especial los adenocarcinomas metastáticos (Tabla 1). La clasificación también tiene un valor pronóstico. La supervivencia es mayor en el mesotelioma epitelial que en el sarcomatoso, mientras que la supervivencia del bifásico se encuentra entre ambos³⁴. Existen tipos indiferenciados, aunque son infrecuentes y no bien descritos. El diagnóstico se basa principalmente en el examen microscópico de hematosilina-eosina y tinciones de inmunohistoquímica de las secciones de tejido. Los estudios inmunohistoquímicos varían entre los laboratorios y no existe, en la actualidad, ninguno para el diagnóstico definitivo. En general los estudios inmunohistoquímicos están orientados, bien en descartar el diagnóstico de adenocarcinoma o bien en realizar el diagnóstico de mesotelioma^{35,36}, los más frecuentes son la calretinina, keratina, CEA, Leu-M1 y TTF1. El diagnóstico de mesotelioma epitelial se puede establecer en la mayoría de los casos, sin embargo, en el resto de los tipos de MPM continúa siendo difícil. El diagnóstico diferencial, en ocasiones puede ser difícil, en especial con las metástasis pleurales por otros tumores^{37,38} (Tabla 2).

Estadificación y pronóstico

El mal pronóstico del MPM ha sido confirmado por varios estudios prospectivos y retrospectivos, con una supervivencia media global entre 5,9 y 8,4 meses en pacientes tratados con quimioterapia o con tratamientos paliativos (pleurodesis con talco)^{39,40,41}. La extensión pleural del tumor, LDH superior a 500 UI/L, mal

Tabla 3. Estadificación del MPM – Butchart.

ESTADIO	DEFINICIÓN
I	Tumor confinado a la cápsula de la pleura parietal (afectando solamente el pulmón homolateral, la pleura, el pericardio, o el diafragma).
II	Tumor que invade la pared torácica o las estructuras mediastínicas (esófago, corazón, pleura contralateral) o tumor que afecta a los ganglios linfáticos intratorácicos.
III	Tumor que atraviesa el diafragma y afecta al peritoneo, tumor que afecta a la pleura contralateral, tumor que afecta a los ganglios linfáticos extratorácicos.
IV	Metástasis a distancia.

Butchart EG et al. Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura: experience with 29 patients. *Thorax* 1976;31:15-24.

estado general, dolor torácico, recuento plaquetario superior a 400.000 ml/m³, histología no epitelial y edad superior a 75 años son factores de mal pronóstico⁴². Un problema importante del MPM, es la dificultad de desarrollar un sistema internacional para la estadificación, capaz de determinar la supervivencia por estadios, predecir el pronóstico, estandarizar protocolos de tratamiento y crear una guía terapéutica. En la clínica práctica el sistema de estadificación más utilizado es el propuesto por Butchart (Tabla 3) y revisado por Brigham/Dana Farber Cancer Institute (Tabla 4). El International Mesothelioma Interest Group ha propuesto un sistema alternativo basado en el TNM (Tabla 5). Cada uno de ellos tiene sus inconvenientes y sigue pendiente la aceptación unánime de un sistema de estadificación.

Tratamiento

No existe un protocolo unificado de tratamiento del mesotelioma. Algunos centros recomiendan la cirugía en estadios iniciales, la radioterapia tiene un papel muy limitado en el tratamiento, y el tumor en general es bas-

tante resistente a los citostáticos. Los pacientes deben ser evaluados para optimizar el tratamiento. El estado general, la función pulmonar postoperatoria y la función cardíaca, así como la extensión de la enfermedad, son determinantes importantes para el planteamiento de un tratamiento individualizado.

Modalidad única

Radioterapia: la radiación del hemitórax afecto con intención curativa no ha demostrado ningún beneficio. De hecho, con dichas dosis, las secuelas a nivel contralateral son importantes. En el caso de dolor local o de masas palpables, se puede utilizar la radioterapia, aunque solamente en el 50% de los pacientes se obtiene una buena respuesta⁴³. La indicación principal de la radioterapia es la profiláctica en las incisiones para prevenir los implantes tumorales²⁷.

Quimioterapia: existen multitud de publicaciones sobre los efectos de la quimioterapia en el tratamiento del MPM. Muchos agentes antineoplásicos definidos como activos en el tratamiento de MPM tienen una actividad menor al 5%⁴⁴. Estos agentes inactivos incluyen el

Tabla 4. Estadificación del MPM – Brigham/Dana Farber Cancer Institute.

ESTADIO	DEFINICIÓN
I	Enfermedad completamente reseca dentro de la cápsula de la pleura parietal sin adenopatías: pleura homolateral, pulmón, pericardio, diafragma o pared torácica limitada.
II	Todos los criterios del estadio I con márgenes positivos de resección y/o adenopatías intrapleurales.
III	Extensión local de la pared torácica, del mediastino; del corazón, o del peritoneo a través del diafragma, afectación de los ganglios linfáticos extrapleurales.
IV	Metástasis a distancia

Sugarbaker DJ, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:54-63.

Tabla 5. Sistema de clasificación del International Mesothelioma Interest Group (IMIG)

TUMOR (T)	
T1a	Tumor limitado a la pleura parietal homolateral, incluyendo la pleura mediastínica y diafragmática. Sin afectación de la pleura visceral.
T1b	Tumor que afecta a la pleura parietal homolateral, incluyendo la pleura mediastínica y diafragmática. Focos aislados tumorales de la pleura visceral.
T2	Tumor que afecta a ambas superficies pleurales (parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos una de las siguientes características: Afectación del músculo diafragma. Tumor de la pleura visceral incluyendo las cisuras o extensión del tumor dentro del parénquima pulmonar desde la pleura visceral.
T3	Tumor localmente avanzado pero potencialmente resecable. Tumor que afecta todas las superficies pleurales homolaterales (parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos una de las siguientes características: Afectación de la fascia endotorácica. Extensión a la grasa mediastínica. Foco de tumor solitario completamente resecable que se extiende a los tejidos blandos de la pared torácica. Sin afectación transmural del pericardio.
T4	Tumor localmente avanzado, técnicamente no resecable. Tumor que afecta todas las superficies pleurales homolaterales (parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos una de las siguientes características: Extensión difusa o masas multifocales de la pared torácica con o sin destrucción costal. Extensión directa del peritoneo a través del diafragma. Extensión directa del tumor en la pleura contralateral. Extensión directa del tumor en uno o más órganos mediastínicos. Extensión directa del tumor en la columna. Extensión del tumor a través de la superficie interna del pericardio con o sin derrame pleural; o tumor que afecta al miocardio.

GANGLIOS LINFÁTICOS (N)	
Nx	Los ganglios linfáticos no pueden ser valorados.
N0	Sin afectación de los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos hiliares o broncopulmonares homolaterales.
N2	Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales o subcarinales, incluyendo los ganglios linfáticos de la arteria mamaria interna.
N3	Metástasis de los ganglios linfáticos contralaterales, mediastínicos, de la mamaria interna y supraclaviculares homo o contralaterales.

METÁSTASIS (M)	
Mx	La presencia o ausencia de metástasis a distancia no puede ser valorada.
M0	Ausencia de metástasis.
M1	Presencia de metástasis a distancia.

ESTADIFICACIÓN	
Estadio I	Ia T1a N0 M0 Ib T1b N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	Cualquier T3 M0 Cualquier N1 M0 Cualquier N2 M0
Estadio IV	Cualquier T4 Cualquier N3 Cualquier M1

etopósido, vincristina, paclitaxel, topotecan, irinotecan, y muchos agentes alquilantes. Los agentes activos en el tratamiento del MPM incluyen: el cisplatino, la doxorubicina, el carboplatino, la gemcitabina, los antifolatos (metotrexato, perimetrexed y trimetrexano), y la vinorelbina. La droga que ha mostrado mayor actividad es el perimetrexed con un índice de respuesta del 15%⁴⁵. La mayoría de los estudios muestran una supervivencia media entre 4 y 9 meses en los pacientes con MPM tratados con un único agente quimioterápico.

Cirugía La cirugía "radical" es curativa en algunas ocasiones en estadios iniciales. En la mayoría de las ocasiones la cirugía curativa es imposible. Las tres opciones quirúrgicas que se pueden ofrecer a los pacientes con MPM son la pleurodesis (paliativa), pleurectomía/decorticación (reducción tumoral) y pleuroneumectomía radical. La elección del tipo de intervención quirúrgica depende: de la situación general del paciente, de la función pulmonar preoperatoria y de la experiencia y preferencia del cirujano. No existen estudios randomizados que comparen la eficacia de la pleurectomía frente a la pleuroneumectomía como tratamiento único del MPM⁴⁶. La pleurodesis, es un procedimiento paliativo que en el cual se utilizan diferentes agentes esclerosantes como el talco, la bleomicina, la tetraciclina y la doxiciclina. Mejora la disnea pero la supervivencia media es similar a la del curso clínico de la enfermedad⁴⁷. La pleurectomía/decorticación es una cirugía citoreductora que conserva el pulmón. Técnicamente es más sencilla y mejor tolerada fisiológicamente que la pleuroneumectomía y se puede ofrecer a los pacientes con una función pulmonar más límite. La mortalidad operatoria oscila entre el 1.5% y el 5%⁴⁸. La pleuroneumectomía es un procedimiento radical que incluye la resección de la pleura parietal, el pulmón homolateral, el pericardio y el diafragma homolateral⁴⁹. La mortalidad operatoria oscila entre el 3.4% y el 31%^{50,51}.

Tratamiento combinado Dados los pobres resultados de los tratamientos únicos del MPM, se han intentado tratamientos combinados y adyuvantes para mejorar el control local de la enfermedad. Los pocos estudios realizados combinando quimioterapia y radioterapia ofrecen un éxito limitado⁵².

Los primeros datos de un estudio multinacional europeo randomizado en fase III, muestran un aumento significativo en la supervivencia media de 3 meses en los pacientes tratados únicamente con cisplatino y premetrexed comparado con los pacientes tratados únicamente con cisplatino⁵³. El EORTC realizó un gran estudio en fase II para valorar la actividad de nuevos agentes anticancerosos. Raltitrexed estaba entre los más activos con un índice de respuesta de un 20%⁵⁴. Estos datos han estimulado la realización de un nuevo estudio comparando el tratamiento con cisplatino frente al tratamiento com-

binado de cisplatino y raltitre-dex. La supervivencia al año de 125 pacientes tratados con esta combinación fue del 45.5% frente al 39.4% de los 124 pacientes tratados únicamente con cisplatino⁵⁵. Los resultados finales de este estudio randomizado en fase III con esta nueva generación de antifolatos determinarán el papel de estos medicamentos en el tratamiento del MPM⁵⁶. La meta actual es superar el año de supervivencia media, de momento los ensayos con nuevos medicamentos como gefitinib, erlotinib o bevacuzimib asociados a paclitaxel y carboplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón no han mostrado mejoría en la supervivencia, por lo que se piensa que el progreso en el tratamiento del MPM asociando tres agentes quimioterápicos será lento⁵⁷.

La pleurectomía con radioterapia y pleurectomía con quimioterapia han mejorado la supervivencia, pero sin efecto sobre el índice de recurrencias locales. Recientemente, la pleuroneumectomía con dosis altas de radioterapia han mostrado una disminución significativa de las recurrencias locales en pacientes con estadios iniciales⁵⁸. Sugarbaker et al¹⁸ han publicado su experiencia en el tratamiento de los MPM, combinando la pleuroneumectomía seguida de radioterapia y quimioterapia, con una supervivencia media de 51 meses en un grupo de pacientes seleccionados.

Los escasos supervivientes a largo plazo con MPM han sido curados con cirugía radical seguida con radioterapia y quimioterapia adyuvante. La modalidad de tratamiento combinado de: cirugía, radioterapia y quimioterapia se ha convertido en el tratamiento estándar de los pacientes con MPM resecable. Hay dos estudios en fase II que muestran que la quimioterapia adyuvante es segura y aparentemente efectiva^{59,60}. En la actualidad se está desarrollando un estudio en fase II utilizando la combinación de perimetrexed y cisplatino preoperatoriamente seguido por cirugía y radioterapia en los pacientes con mesotelioma en estadio T1-3 N0-261. Si los análisis estadísticos de este estudio muestran que la respuesta completa es medible y la supervivencia media supera los 20 a 24 meses esperables, se planteará un estudio en fase III.

Quimioterapia caliente intracavitaria. La quimioterapia intracavitaria con hipertermia ha sido estudiada en las neoplasias abdominales como un método de mejorar el control locoregional. Con la administración intracavitaria el agente citotóxico entra en las células tumorales directamente por difusión, lo que minimiza los efectos tóxicos asociados a la administración sistémica intravenosa. La penetración de la quimioterapia está limitada a varios milímetros de la superficie de la cavidad⁶². Es importante reducir el tumor a nivel microscópico. Es imperativo que todas las superficies estén expuestas adecuadamente y que el agente quimioterápico sea ad-

ministrado directamente dentro de la cavidad, lo cual asegura el contacto completo con cualquier superficie que pudiera tener células tumorales. Teóricamente, el momento óptimo lavado con quimioterapia en el quirófano inmediatamente después de la resección del tumor, antes de que se desarrollen adherencias que impidan a la quimioterapia llegar a las células tumorales, antes de que las células tumorales queden atrapadas en los exudados fibrinosos, y mientras los restos tumorales son suficientemente pequeños para permitir una penetración suficiente de la quimioterapia⁶³. El efecto de la hipertermia sobre la célula aumenta la permeabilidad, altera el metabolismo celular y mejora el transporte de la quimioterapia a través de la membrana celular. Hay varios estudios de quimioterapia intracavitaria tras pleuroneumectomía⁶⁴. La toxicidad del cisplatino sobre el riñón combina con una hipovolemia relativa expone a los riñones a un riesgo considerable de toxicidad. El tiosulfato se ha utilizado junto con el cisplatino de forma intracavitaria para disminuir la nefrotoxicidad⁶⁵.

Tratamiento paliativo; En aquellos pacientes con enfermedad no resecable por estar avanzada, o en los pacientes con mal estado general, el tratamiento estará dirigido a paliar los síntomas, en especial la disnea (pleurodesis, toracocentesis), dolor y caquexia.

Otros tratamientos Se están realizando varios estudios con tratamientos alternativos con el objetivo de disminuir la incidencia de recidivas locales de la enfermedad. Una de las posibilidades en el tratamiento es el tratamiento fototerápico (PDT) tanto como método diagnóstico y terapéutico. Los primeros estudios que combinan la cirugía y el PDT fueron publicados en 1994⁶⁶. En 1999, Takita et al⁶⁷ publicaron los resultados de 40 pacientes tratados con cirugía y PDT, con una supervivencia media de 36, en pacientes con estadio I y II. El papel de el PDT en el tratamiento del MPM no está bien definido, el número de centros que realizan este tratamiento es muy pequeño, y los resultados publicados son difíciles de valorar. Otras modalidades de tratamiento incluyen la inmunoterapia con interleukina-2 intrapleural, sola o en combinación con interleukina-2-activada autóloga⁶⁸. Los tratamientos con genes suicidas, utilizando el gen de la timidina kinasa del virus del herpes simplex y un vector adenoviral administrado de forma intrapleural para mejorar la respuesta, han mostrado algún beneficio en ensayos clínicos en fase II y I respectivamente⁶⁹.

Los pacientes suelen ser remitidos al cirujano torácico cuando existe la sospecha de una lesión neoplásica con engrosamiento pleural unilateral y derrame pleural. El tratamiento individualizado comienza en la consulta. La historia clínica y el examen físico aumentan la sospecha diagnóstica de MPM. El estado general del paciente debe valorarse con especial cuidado, si es demasiado

Tabla 6. Valoración preoperatoria.

Edad, estado general

Hemograma, GSA, Función hepática

Pruebas de función pulmonar, gammagrafía de ventilación-perfusión cuantitativa

Ecocardiografía

TAC torácico. RMN torácica

Biopsia pleural para confirmación histológica de mesotelioma

débil o caquético para recibir tratamiento, debe remitirse para tratamiento paliativo. Pequeñas mejorías en la disnea, dolor y caquexia son valoradas por el paciente y sus familiares e incluso mejorar el estado general del paciente como para recibir tratamiento. Todos los pacientes deben tener un diagnóstico definitivo. Nuestro método de elección es la biopsia pleural por VTC. Prácticamente todos los pacientes son candidatos a este procedimiento salvo que la función pulmonar esté muy alterada y existan dudas de que el paciente pueda ser extubado tras la cirugía. Asumiendo que el estado general está conservado, ofrecemos la posibilidad quirúrgica como tratamiento; en pacientes mayores de 75 años la pleurectomía y en mas jóvenes la pleuroneumectomía. Nuestro protocolo consiste en valorar la función pulmonar con espirometría y test de marcha (Tabla 6). En todos los pacientes se realiza una ecocardiografía. Los pacientes con historia de cardiopatía isquémica, cambios isquémicos en el ECG o alteraciones de la movilidad de la pared en la ecocardiografía, se realizan test de esfuerzo, inducidos mecánica o químicamente. En algunos pacientes es necesaria la realización de una coronariografía y si es preciso la colocación de un stent coronario previo a la cirugía. Las biopsias pleurales deben confirmar el diagnóstico de MPM de tipo epitelial. La estadificación es importante, y en caso de duda se realiza una RMN o una PET para descartar la invasión del mediastino o a través del diafragma. En los pacientes con una función pulmonar limitada realizamos un estudio de ventilación perfusión para calcular el porcentaje postoperatorio. Los pacientes candidatos a la cirugía deben caminar 30 minutos al día hasta la operación, que normalmente se realiza a las dos semanas. A las cuatro semanas, tras la cirugía, se inicia el tratamiento adyuvante con quimioterapia, generalmente se administra entre 4 y 6 ciclos con la combinación de Gemcitabina/Platino, recientemente y dentro de un ensayo clínico se está asociando antifolatos. En función del estado general del paciente la radioterapia se administra concomitante con la quimioterapia o bien tras ella. El protocolo radioterápico intenta alcanzar dosis de 45 Gy

el hemitórax operado, incrementándose hasta 54 Gy en el caso de márgenes positivos. En los casos en los que se ha realizado una pleurectomía el riesgo de neumonitis es considerable al conservarse el parénquima pulmonar. El tratamiento combinado, cirugía-quimioterapia-radioterapia tiene una duración aproximada de 6 meses.

Conclusión

El MPM es una enfermedad rápida y devastadora que causa alteraciones dramáticas en el estado funcional de sus víctimas. Los tratamientos combinados son largos y suponen un esfuerzo considerable de los pacientes que en algunos casos se ve recompensada por un aumento de la supervivencia. En otros casos tras sufrir las tribulaciones de los tratamientos, aparecen las recidivas y el sufrimiento que las acompaña. El general el tratamiento del MPM ha mejorado mucho en los últimos 10 años, pero queda mucho por hacer. En la actualidad existen muchos grupos de trabajo intentando mejorar el beneficio de los tratamientos combinados con la pleuroneumectomía, la pleurectomía u otras opciones de tratamiento.

Bibliografía

- 1 Klemperer P, Rabin CB. Primary neoplasms of the pleura: a report o five cases. *Arch Pathol* .1931;11:385 – 412.
- 2 Wagner IC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960;17:260 – 71.
- 3 McDonald JC, McDonal AD. The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Respir J* 1996;9(9):1932 – 42.
- 4 Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer*. 1999; 79:666–672
- 5 Peterson J, Greenberg S, Buffler P. Non-asbestos-related malignant mesothelioma. *Cancer*. 1984;54:951-960.
- 6 Carbone M, Pass HI, Rizzo P, Marinetti M, DiMuzio DJ, Mew DJ, et al. Simian 40 virus-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994 ;9 :1781-1790.
- 7 Jasani B, Coleman S, Butchart EG, Evans EM, Adams M, Mason M, Gibbs A, Tabi Z. Assessment of immunological competence and SV40 specific recall immunity in malignant pleural mesothelioma.. *Vaccine* 2005;18:2399-2402.
- 8 Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The patogénesis of mesotelioma. *Seminal Oncol* 2002;29:2-17.
- 9 Murthy S, Testa J. Asbestos, chromosomal deletions, and tumor suppressor gene alterations in human malignant mesothelioma. *J Cell Physiol* 1999;180:150-157.
- 10 Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med* 1992;34: 718-721.
- 11 Sluis-Cremer GK. Asbestos disease at low exposures after long residence time. *Ann N Y Acad Sci* 1991;643:182-193.
- 12 Ho L, Sugarbaker DJ, Skarin AT. Malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Res* 2001;105:327-373.
- 13 Boutin C, Schesser M, Frenay C, Astoul PH. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998;12:972-981.
- 14 Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG, Harpole Jr DH, Heal-Baldini E, DeCamp Jr MM, et al. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 120 consecutive patients. *Ann Surg* 1996;224:288-294.
- 15 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 Clin Oncol* 1988;6:147-153.
- 16 Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma: a randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995;108:754-758.
- 17 Hillerdahl G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest*. 1983;77:321-343.
- 18 Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklisch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:54-63.
- 19 Miller WJ, Gefter WB, Miller WT. Asbestos-related chest diseases: plain radiographic findings. *Semin Roentgenol* 1992;27:102-120.
- 20 Yilmaz UM, Utkaner G, Yalniz E, Kumcuoglu Z. Computed tomographic findings of environmental asbestos-related malignant pleural mesothelioma. *Respirology* 1998;3:33-38.
- 21 Patz Jr EF, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, Jochelson M, Sarin M, Sugarbaker DJ, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT an MR imaging in predicting respectability. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159: 961-966.
- 22 Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S, Sasse KC, Merrick SH, Hawkins R, et al. Positron emission tomography with f18-fluorodeoxyglucose in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:128-133.

- 23 Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005;49 Suppl 1:S27-32.
- 24 Grossebnner MW, Arifi AA, Goddard M, Ritchie AJ. Mesothelioma: VATS biopsy and lung mobilization improves diagnosis and palliation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:619-623.
- 25 Bueno R, Reblando J, Glickman J, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Sugarbaker DJ. Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1774-1776.
- 26 Garcia J, Richards W, Sugarbaker DJ. Surgical treatment of malignant mesothelioma. En: Kaiser L, Kron I, Spray T, editors. *Mastery in cardiothoracic surgery*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 230-236.
- 27 Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma: a randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995;108:754-758.
- 28 Adams VI, Unni KK, Muhm JR, Jett JR, Ilstrup DM, Bernatz PE. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura: diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer* 1986;58:1540-1551.
- 29 Boutin C, Rey F, Gouvernet J, Viallat JR, Astoul PH, Ledoray V. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. *Cancer* 1993; 72:394-404.
- 30 Allen TC, Cagle PT, Churg AM, Colby TV, Gibbs AR, Hammar SP, et al. Localized malignant mesothelioma. *Am J Pathol* 2005;29:866-873.
- 31 Politi E, Kandaraki C, Apostopoulou C, Kyritsi T, Koutselini H. Immunocytochemical panel for distinguishing between carcinoma and reactive mesothelial cells in body cavity fluids. *Diagn Cytopathol* 2005;32:151-55.
- 32 Churg A, Roggli V, Colby T, Cagle P, Corson J, Gibbs AR, et al and the US-Canadian Mesothelioma Referent Panel. The separation of benign malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 2000;24(9):1183-1200.
- 33 Henderson DW, Shiklin KB, Whitaker D. Reactive mesothelial hyperplasia vs. mesothelioma, including mesothelioma in-situ. *Am J Clin Pathol* 1998;110:397-404.
- 34 Astoul P, Boutin C. Pleuroscopy in the management of malignant pleural mesothelioma. En: Robinson BWS, Chahinian AP, editors. *Mesothelioma*. London: Martin Dunitz; 2002. p. 127-142.
- 35 Carella R, Deleonardi G, D'Ennico A, Salerno A, Egarter-Vigl E, Seebacher C, et al. Immunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma: a study with logistic regression analysis. *Am J Surg Pathol* 2001;25:43-50.
- 36 King JE, Hasleton PS. Immunohistochemistry and the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology* 2001;38:471-476.
- 37 Ordonez NG. Role of immunohistochemistry in differentiating epithelial mesothelioma from adenocarcinoma: review and update. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1409-1419.
- 38 Luckraz H, Morgan M, Gibbs AR, Butchart EG. Pseudomesothelioma resulting from metastatic malignant melanoma. *Eur J Cardiothorac Surg* (en prensa).
- 39 Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998;16:145-152.
- 40 Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998;113:723-731.
- 41 Merrit N, Blewett CJ, Miller JD, Bennett WF, Young JE, Urschel JD. Survival after conservative (palliative) management of pleural malignant mesothelioma. *J Surg Oncol* 2001;113:723-731.
- 42 Ferrer J, Roldan J, Teixidor J, Pallisa E, Gich I, Morell F. Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing Thoracoscopy. *Chest* 2005;127:1017-1022.
- 43 De Graaf-Strukoska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura: a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:511-516.
- 44 Janne P. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2003;5:98-106.
- 45 Scagliotti G, Korstisick C, Castellano D, Dark G, Price A, Rossell R et al. Phase II randomized study of premetrexed plus carboplatin or oxalinoplatin, as front line chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell cancer. *Proc Am Soc Clin Onco* 2003;22:625.
- 46 Maziak DE, Gagliardi A, Haynes AE, Mackay JA, Evans WK, Cancer Care Ontario Program of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and evidence summary. *Lung Cancer* 2005;48:157-169.
- 47 Canto A, Guijarro R, Arnau G, Galbis J, Martorell M, García Aguado R. Videothoracoscopy in the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma with associated pleural effusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 45: 16-19.
- 48 Rusch V. Pleurectomy/decortication in the setting of multimodality treatment for diffuse malignant pleural

mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997;9: 367- 372.

49 Chang MY, Sugarbaker DJ. Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant pleural mesothelioma: techniques and complications. *Thorac Surg Clin* 2004;14:523-530.

50 Butchart EG, Ashcroft T, Bransley WC, Holden MP. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura: experience with 29 patients. *Thorax* 1976;31:15-24.

51 Sugarbaker D, Jaklitsch M, Bueno R, Richards W, Lukanich J, Menzer S, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:138-146.

52 Singhal S, Kaiser L. Malignant mesothelioma options for management *Surg Clin North Am* 2002;82:797-831.

53 Vogelzang N, Rusthoven J, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P et al. Phase III study of premetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-2644.

54 Bass P, Ardizzoni A, Grossa F, Nackaerts K, Numico G, Van Marka E et al. The activity of raltitrexed (Tomudex) in malignant pleural mesothelioma: an EORTC phase II study (08992). *Eur J Cancer Prev* 2003;39:353-357.

55 Van Meerbeeck J, Manengold C, Gaafar R, van Klaveren R, Vincent M, Legrand C, et al. A randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the EORTC Lung Cancer Group and NCIC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:18.

56 Fizazi K, John WJ, Vogelzang NJ. The emerging role of antifolates in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Semin Surg Oncol* 2002;29:77-81.

57 Fizazi K, John WJ, Vogelzang NJ. The emerging role of antifolates in the treatment of malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the EORTC Lung Cancer Group and NCIC. *Proc Am Soc Clin Onco* 2004;23: 18.

58 Rusch V. Mesotelioma and less common pleural tumours. En: Pearson F, Cooper J, Deslauriers J, et al, editores. *Thoracic surgery*. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2001. p. 1241-1263.

59 Weder W, Kastenholz T, Taverna C, Bodis S, Lardinis D, German M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by

extrapleural pneumonectomy in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004;22:3451-3457.

60 Stahel R, Weder W, Ballabeni P, Betticher D, Schmid R, Stupp R, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma (MPM): a multicenter phase II trial of the SAAK [abstract7052]. *J Clin Oncol* 2004;22.

61 Flores R, Krug L, Rosenzweig K, Vincent A, Akhurst T, Heelan R, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP), and adjuvant hemithoracic radiation are feasible and effective for locally advanced pleural mesothelioma (MPM) [abstract 7193]. *J Clin Oncol* 2004;22.

62 Averbach A, Sugarbaker P. Methodological considerations in treatment using intraperitoneal chemotherapy. En: Sugarbaker P, editor. *Peritoneal carcinomatosis principles of management*. Boston:Kluwer Academic Publishers; 1996. p. 289-309.

63 Sugarbaker DJ, Richards W, Zellos I, Wright J, Treyakov O, et al. Feasibility of pleurectomy and intraoperative bicavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:2494.

64 Ratto G, Civalleri D, Esposito M, Spessa E, Alloisio A, De Cian F, et al. Pleural space perfusion with cisplatin in the multimodality treatment of malignant mesothelioma: a feasibility and pharmacokinetic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:759-765.

65. Markman M, Howell S, Green M. Combination intracavitary chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Deliv* 1984;1:333-336.

66 Pass HJ, Delaney T, Tochner A, et al. Intrapleural photodynamic therapy: results of a phase I trial. *Ann Surg Oncol* 1994;1:28-37.

67 Takita H, Mang TS, Loewen GM, et al. Operation and intracavitary photodynamic therapy for malignant mesothelioma: a phase II study. *Ann Thorac Surg* 1999; 58:995-998.

68 Bard M, Ruffie P. Malignant mesotelioma. *Medical oncology: standards, new trends, trials-the French experience*. *Lung Cancer* 2004;45(Suppl 1):S129-131.

69 Castagneto B, Zai S, Mutti L, Lázaro A, Ridolfi R, Piccolini E, et al. Palliative and therapeutic activity of IL-2 immunotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma with pleural effusion: results of a phase II study on 31 consecutive patients. *Lung Cancer* 2001;31:303-310.