
Mesotelioma pleural maligno

Malign pleural mesothelioma

B. Fernández Infante, F. J. Michel

RESUMEN

El mesotelioma maligno es una neoplasia pleural relacionada con la exposición laboral a amianto, aunque otros factores pudieran estar implicados, con una incidencia en aumento en Europa Occidental. El dolor torácico y la disnea son sus manifestaciones clínicas más frecuentes. Las técnicas de imagen juegan un papel importante en la evaluación de la enfermedad, siendo la TAC las más ampliamente utilizada, si bien la RM y el PET se postulan como técnicas que pueden aportar información adicional en el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes. La supervivencia es corta y no existe un consenso en la literatura que guíe el tratamiento de estos pacientes debido a la falta de datos que apoyen un aumento de supervivencia de ninguna modalidad terapéutica, si bien, recientemente los esfuerzos realizados han llevado al desarrollo de nuevos tratamientos que podrían cambiar la actual visión pesimista de la enfermedad por parte de médicos y pacientes.

Palabras clave. Mesotelioma. Asbesto.

ABSTRACT

Malign mesothelioma is a pleural neoplasia related to the occupational exposure to asbestos, although other factors can be involved; its incidence is increasing in Western Europe. Pain in the thorax and dyspnoea are its most frequent clinical manifestations. An important role in the evaluation of the disease is played by imaging techniques, of which CAT is the most widely used, although MR and PET are suggested as techniques that can provide additional information in the diagnosis and prognosis of these patients. Survival is short and there is no consensus in the literature that would orientate treatment of these patients. This is due to a lack of data that would confirm an increase of survival with any therapeutic method, although recent efforts have led to the development of new treatments that could change the present pessimistic view of the disease held by doctors and patients.

Key words. Mesothelioma. Asbestos.

An. Sist. Sanit. Navar. 2005; 28 (Supl. 1): 29-35.

Sección de Neumología. Hospital de Navarra.
Pamplona

Correspondencia:
Begoña Fernández Infante
Sección de Neumología
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 848 422288
e-mail: bfernani@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

El mesotelioma difuso es una neoplasia maligna poco frecuente que proviene de las células mesoteliales, siendo la pleura su localización más habitual, estimándose que un 10% de los casos se localizan a nivel peritoneal¹.

El mesotelioma es habitualmente diagnosticado en la quinta década de la vida con un claro predominio en el sexo masculino, debido esto último a su relación con la exposición laboral al amianto. Su incidencia está aumentando en Europa, esperándose un pico de la misma en el año 2018, afectando a la cohorte de varones nacidos entre 1945 y 1950², si bien, la incidencia varía de forma considerable en zonas geográficas distintas, reflejando la posibilidad de exposición ambiental y ocupacional al amianto. Destacar también que la incidencia aumenta de manera lineal en relación con la intensidad de la exposición, pero de manera exponencial respecto al tiempo transcurrido desde la primera exposición.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La exposición al asbesto es el principal factor de riesgo para el desarrollo del mesotelioma. La primera asociación entre asbesto y cáncer fue establecida en 1955 en un estudio casos-control³, apareciendo en 1960 datos que lo relacionaban también con el mesotelioma pleural⁴. Como se ha expuesto en capítulos previos, existen dos tipos de fibras de amianto, las "curvilíneas" (crisolita) y las "rectilíneas" (crocidolita), siendo estas últimas las principalmente implicadas en la patogenia tumoral al ser transportadas hacia la periferia del pulmón y entrar en contacto con la superficie pleural, mientras que las primeras permanecen en las vías aéreas centrales y son eliminadas con mayor facilidad. El periodo de latencia entre la exposición inicial y la muerte varía ampliamente, siendo la media de 48 años⁵.

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado la relación entre la exposición a amianto y el mesotelioma, así como el desarrollo del mismo tras la instilación intrapleural o inhalación de fibras de asbesto. Sin embargo, aunque el 80% de los pacientes tienen historia de exposición

a amianto, sólo el 10% de los expuestos desarrollan mesotelioma^{6,7} lo que sugiere la existencia de otros factores asociados entre los que se destaca el papel concedido al simian virus SV-40 como cofactor en la patogénesis del mesotelioma tras comprobarse la expresión de secuencia viral en modelos animales⁸. Algunas anomalías cromosómicas como deleciones de las regiones 1q, 3p, 9p y 6q del cromosoma 22 han sido también citadas en la patogenia del mesotelioma.

Antman y col⁹ y Roviato y col¹⁰ han encontrado relación entre la existencia de radiación previa y presencia de calcificación posttuberculosa, respectivamente, con casos de mesotelioma. No hay una evidencia definitiva de que el tabaco aumente el riesgo de desarrollar la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente dos tercios de los pacientes que se diagnostican se encuentran en el rango de edad comprendido entre los 40 y los 70 años. En diversas series^{11,12}, la disnea y el dolor torácico son los dos síntomas iniciales más frecuentes que llevan a la sospecha de la enfermedad, los cuales se presentan de manera insidiosa, con varios meses de evolución hasta ser valorados. El dolor es usualmente de características no pleuríticas y puede referirse al hombro y abdomen superior como consecuencia de la afectación diafragmática.

A medida que la enfermedad progresa aparece el síndrome general, con disminución de peso, anorexia, tos y febrícula.

La exploración física pone de manifiesto en ocasiones la pérdida de volumen del hemitórax afecto así como la semiología de derrame pleural con matidez en la percusión y disminución del murmullo fisiológico en la auscultación. Algunos pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico y es infrecuente la presentación inicial como enfermedad metastásica.

MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS

Radiología de tórax convencional

La manifestación radiológica más frecuente es un engrosamiento pleural unila-

teral que “envuelve” al pulmón, asociado a derrame pleural habitualmente mayor del 50% con disminución de volumen del pulmón afecto y, a medida que la enfermedad progresa, se produce un desplazamiento ipsilateral del hemitórax implicado (Fig. 1).

TAC torácica

La TAC es superior a la radiografía tanto para determinar la presencia del mesotelioma como para estimar su extensión e invasión de mediastino, pared torácica y abdomen superior por lo que debe ser realizada en todos los pacientes con sospecha de esta tumoración. Los principales hallazgos que sugieren esta neoplasia incluyen el derrame pleural unilateral, engrosamiento pleural nodular así como de la cisura¹³ (Fig. 2). Aproximadamente en un 20% de los casos es posible objetivar placas pleurales calcificadas. Se produce frecuentemente pérdida de volumen del hemitórax afecto con desplazamiento ipsilateral del mediastino y elevación del hemidiafragma. Con la progresión local, no es rara la invasión de la pared costal, si bien la irregularidad de la interfase entre pared y tumor no es predictiva de inva-

sión. El mesotelioma puede invadir pericardio, manifestado como irregularidad del mismo y presencia de derrame, y estructuras vasculares.

Las metástasis pulmonares se manifiestan como masas y nódulos, adquiriendo raramente morfología miliar. En un 40% de los casos existen metástasis ganglionares en el momento de la autopsia.

Aunque la TAC es ampliamente utilizada en la evaluación del mesotelioma, conviene recordar que imágenes ganglionares de tamaño aumentado no implican necesariamente invasión tumoral y que puede subestimar la afectación de la pared costal.

PET

El uso de 2-[fluorín-18]fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG) para el diagnóstico del mesotelioma ha sido recientemente descrito¹⁴, evidenciando niveles de captación más altos que la pleuritis inflamatoria y el engrosamiento secundario a la exposición a amianto, ayudando también a identificar metástasis extratorácicas ocultas que excluyen al paciente para cirugía. Por otro lado, podría ser de utilidad para



Figura 1. Radiología de tórax convencional: derrame pleural derecho.

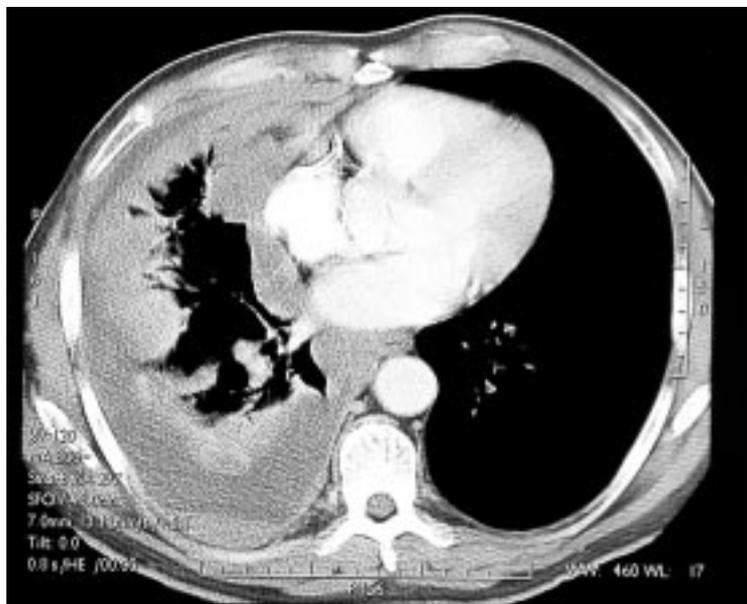


Figura 2. TAC con derrame pleural unilateral y engrosamiento pleural nodular que “envuelve” el pulmón.

determinar el lugar más adecuado para realizar la biopsia pleural que nos lleve al diagnóstico, habiéndose relacionado los niveles más altos de captación con peor pronóstico¹⁵.

Resonancia magnética

La resonancia magnética puede añadir información adicional en el estadiaje del mesotelioma, fundamentalmente, según Heelan y col¹⁶, en lo referente a la invasión diafragmática y de la pared costal, siendo también de utilidad en los pacientes alérgicos al contraste yodado.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de mesotelioma maligno debe ser considerado en todos los pacientes con derrame pleural de etiología no conocida, siendo el grado de sospecha mayor en aquellos de mediana edad, con dolor torácico persistente y antecedente de exposición a amianto.

Líquido pleural

En aproximadamente la mitad de los casos es de apariencia serosanguinolenta y siempre cumple criterios de exudado, siendo los niveles de glucosa inferiores a 50 mg/dL y pH menor de 7,2 en un tercio de los pacientes¹⁷. La citología pleural suele ser de predominio linfocitario pero presenta problemas a la hora distinguir células mesoteliales reactivas de neoplásicas y el mesotelioma del adenocarcinoma metastático, por lo que su sensibilidad es baja^{18,19}.

Biopsia pleural cerrada ciega

Se realiza en nuestro medio con aguja de Abrams y su rentabilidad varía según las series, siendo generalmente baja, en torno al 20%²⁰ si bien en nuestra propia serie (datos sin publicar) es del 80%.

Biopsia pleural cerrada con control de TAC

La rentabilidad es mayor cuando la biopsia se realiza con control de TAC lle-

gando al 60% con una sola toma y hasta el 85% con biopsias repetidas²¹.

Biopsia quirúrgica

En algunas ocasiones es necesario llegar a procedimientos más invasivos para el diagnóstico debiendo realizarse una toma de biopsia bien mediante toracoscopia, bien mediante toracotomía, siendo en ambos casos el rendimiento de las mismas del 90%²², presentando la primera un menor riesgo relativo de complicaciones.

FACTORES PRONÓSTICOS

En general, el pronóstico de los pacientes con mesotelioma no es bueno, con una media de supervivencia tras el diagnóstico de 8 a 12 meses^{23,24}, y depende en mayor medida de los “factores pretratamiento” que del efecto de las intervenciones terapéuticas realizadas. Así, *The Cancer and Leucemia Group B*²⁵ ha señalado como factores de mal pronóstico los siguientes: LDH mayor de 500 IU/L en líquido pleural, bajo “performance status”, dolor torácico, histología no epitelial, plaquetas mayor de 400.000/ μ L y edad mayor de 75 años.

Por su parte, *The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*²⁴ ha propuesto los siguientes: bajo “performance status”, leucocitosis, tipo sarcomatoso y sexo masculino.

TRATAMIENTO

No existe consenso en la literatura acerca del manejo de los pacientes con mesotelioma pleural maligno, debido en gran parte a la falta de datos que apoyen una modalidad única de tratamiento o combinación de los mismos que ofrezcan una clara mejoría en supervivencia o calidad de vida sobre el tratamiento paliativo²⁶

Tratamiento paliativo

La paliación de los síntomas es el objetivo fundamental del tratamiento del mesotelioma y se debe centrar en los que anteriormente hemos mencionado como los dos síntomas fundamentales: la disnea y el dolor torácico. Si el paciente presenta líquido pleural, se debe realizar una toracocentesis evacuadora y, si esto le alivia,

valorar la realización de pleurodesis química.

Cirugía

Tres procedimientos quirúrgicos han sido utilizados en el tratamiento del mesotelioma: toracoscopia con pleurodesis, pleurectomía/decorticación y la neumnectomía extrapleural. En cuanto a la primera de ellas, una revisión reciente²⁷ ha concluido que el talco es el mejor agente esclerosante y la videotoracoscopia el mejor procedimiento para llevarla a cabo.

Respecto a los otros dos, una revisión sistemática²⁸ ha sido muy crítica con los estudios en que se basa su utilización al carecer de grupo control y basar su mejor supervivencia en la elección previa a la cirugía de “casos favorables”. Realizadas con intención curativa, ninguna parece ofrecer una mejoría significativa de la supervivencia^{29,30}.

Quimioterapia

El mesotelioma pleural es una neoplasia con baja respuesta a la quimioterapia. Berghmans y col³¹ han realizado una revisión sistemática, siendo el cisplatino el agente aislado más activo y la combinación con doxorubicina la que aportaba más alta tasa de respuesta. Pemetrexed es un nuevo agente antifolato estudiado en fase III junto con cisplatino versus cisplatino³² con datos favorables en cuanto a la supervivencia media para la combinación y retraso en el tiempo de progresión de la enfermedad.

Radioterapia

El mesotelioma responde a la radioterapia, pero dada su extensión en el momento del diagnóstico los campos de tratamiento son amplios, lo que dificulta su aplicación sin importantes riesgos para las estructuras colindantes. Se han apuntado tres posibles utilidades de la misma en el manejo del mesotelioma:

- Como profilaxis de “siembra tumoral” tras la realización de biopsias o colocación de drenajes³³.
- Como tratamiento paliativo del dolor.

- Como adyuvante a la neumonectomía extrapleural formando parte de un plan de tratamiento multimodal.

Nuevas terapias

Ranpirnase es una ribonucleasa estudiada en ensayos fase II y III que parece ofrecer mayor eficacia que la doxorubicina en pacientes seleccionados, siendo necesarios aún más estudios para avalar su utilización³⁴.

El interferon α -2b ha sido evaluado en estudios fase II en combinación con cisplatino y doxorubicina con respuesta del 29% y una media de supervivencia de 9,3 meses³⁵.

Se está estudiando la posibilidad de vacunación contra el SV-40, inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial así como de la COX-2.

BIBLIOGRAFÍA

1. LEE YC, DE KLERK NH, HENDERSON ND, MUSK AW. Malignant mesothelioma. En: Hendrick D, Burge S, Beckett B, Churg A, eds. Occupational disorders of the lung. Philadelphia: WB Saunders 2002.
2. PETO J, DECARLI A, LA VECCHIA C, LEVI F, NEGRI E. The European mesothelioma epidemic. Br J Cancer 1999; 79: 666-672.
3. DOLL R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. Br J Ind Med 1955; 12: 81-86.
4. WAGNER JC, SLEGGS CA, MARCHAND P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the northwestern Cape Province. Br J In Med 1960; 7: 260.
5. 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: 162-166.
6. CHAHINIAN AP, PAJAK TF, HOLLAND JF, NORTON L, AMBINDER RM, MANDEL EM. Diffuse malignant mesothelioma: prospective evaluation of 69 patients. Ann Intern Med 1982; 96: 746-755.
7. SELIKOFF IJ, HAMMOND EC, SEIDMAN H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. Cancer 1980; 46: 2736-2740.
8. BOCCHETTA M, DI RESTA I, POWERS A, FRESNO R, TOSOLINI A, TESTA JR et al. Human mesothelioma cells are unusually susceptible to simian virus 40-mediated transformation and asbestos cocarcinogenity. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 10214-10219.
9. ANTMAN KH, CORSON JM, LI FP, GREENBERGER J, SYTKOWSKI A, HENSON DE et al. Malignant mesothelioma following radiation exposure. J Clin Oncol 1983; 1: 695-700.
10. ROVIARO GC, SARTORI F, CALABRO F, VAROLI F. The association of pleural mesothelioma and tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 569-571.
11. PISANI RJ, COLBY TV, WILLIAMS DE. Malignant mesothelioma of the pleura. Mayo Clin Proc 1988; 63: 1234-1244.
12. YATES DH, CORRIN B, STIDOLPH PN, BROWNE K. Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. Thorax 1997; 52: 507-512.
13. WANG ZJ, REDDY GP, GOTWAY MB, HIGGINS CB, JABLONS DM, RAMASWAMY M et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. RadioGraphics 2004; 24: 105-119.
14. BENARD F, STERMAN D, SMITH RJ, KAISER LR, ALBELDA SM, ALAVI A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Chest 1998; 114: 713-722.
15. BENARD F, STERMAN D, SMITH RJ, KAISER LR, ALBELDA SM, ALAVI A. Pronostic value of FDG PET imaging in malignant pleural mesothelioma. J Nucl Med 1999; 40: 1241-1245.
16. HEELAN RT, RUSCH VW, BEGG CB, PANICECK DM, CARAVELLI, JF, EISEN C. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1999; 172: 1039-1047.
17. GOTTEHRER A, TARYLE DA, REED CE, SAHN SA. Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. Chest 1991; 100: 1003-1006.
18. RENSHAW AA, DEAN BR, ANTMAN KH, SUGARBAKER DJ, CIBAS ES. The role of cytologic evaluation of the pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma. Chest 1996; 111: 106.
19. HENDERSON DW, SHILKIN KB, WHITAKER D. Reactive mesothelial hyperplasia vs mesothelioma, including mesothelioma in situ. Am J Clin Pathol 1998; 110: 397-404.
20. LAW MR, HODSON ME, TURNER-WARWICK M. Malignant mesothelioma of the pleura: clinical aspects and symptomatic treatment. Eur J Respir Dis 1984; 65: 162-168.
21. METINTAS M, OZDEMIR N, ISIKSOY S, KAYA T, EKICI M, ERGINEL S et al. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant

- mesothelioma. *J Comp Assist Tomogr* 1995; 19: 370-374
22. BOUTIN C, REY F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part1: diagnosis. *Cancer* 1993; 72: 389-393.
 23. VAN GELDER T, DAMHUIS RA, HOOGSTEDEN HC. Prognostic factors and survival in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1994; 7: 1035-1038.
 24. CURRAN D, SAHMOUD T, THERASSE P, VAN MEERBECK 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.
 25. 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.
 26. PISTOLESI M, RUSTHOVEN J. Malignant pleural mesothelioma. *Chest* 2004; 126: 1318-1329.
 27. SHAW P, AGRWAL R. Pleurodesis for malignant pleural efusions. *Cochrane Database Sys Rev* 2004; CD002916.
 28. VAN RUTH S, BAAS P, ZOETMULDER FA. Surgical treatment for malignant pleural mesothelioma: a review. *Chest* 2003; 123: 551-561.
 29. GRONDIN SC, SUGARBAKER DJ. Pleuroneumectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999; 116: 450S-454S.
 30. ZELLOS LS, SUGARBAKER DJ. Multimodality treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 41-50.
 31. BERGHMANS T, PAESMANS M, LALAMI Y, LOUVIAUX I, LUCE S, MASCAUX C et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on melignant mesothelioma : a sistematic review of the literature and a meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38: 111-121.
 32. VOGELZANG NJ, RUSTHOVEN JJ, SYMANOWSKI J, DENHAM C, KAUKEL E, RUFFIE P et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatino versus cisplatino alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-2644.
 33. BOUTIN C, REY F, VIALLAT JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelima, a randomixed trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108: 754-758.
 34. VOGELZANG N, TAUB R, SHIN D. Phase III randomized trial of onconase (ONC) vs. Doxorubicin (DOX) in patients with unresectable malignant mesothelioma: analysis of survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 577a.
 35. PARRA HS, TIXI L, LATTERI F, BRELTI S, ALLOISIO M, GRAVINA A et al. Combined regimen of cisplatin, doxorubicin and α -2b interferon in the treatment of advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II multicenter trial of the Italian Group on Rare Tumors (GITR) and the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). *Cancer* 2001; 92: 650-656.