

❖ MESOTELIOMA PLEURAL

• EPIDEMIOLOGÍA

El mesotelioma es un tipo de cáncer poco frecuente que afecta, en general, a personas de edad avanzada. La mediana de supervivencia luego del diagnóstico es de 1 año. Es más frecuente en hombres que han estado expuestos a asbesto 20-40 años antes del desarrollo del tumor. La exposición a asbesto, en ciertos casos, puede generar solo enfermedad pleural benigna muy sintomática. No se recomienda el rastreo de personas de alto riesgo por exposición a asbesto, dado que los estudios no demostraron disminuir la mortalidad por la enfermedad. Otros factores de riesgo son: la exposición a radioterapia y la erionita (mineral utilizado en la construcción de calles). En nuestro país las tasas de mortalidad aumentaron en los últimos años.

• DIAGNÓSTICO

La mayor parte de los casos se manifiesta por disnea y dolor torácico, ocasionalmente el tumor es asintomático y se descubre por la presencia de derrame pleural en la radiografía de tórax.

Procedimientos diagnósticos

1. TAC helicoidal de tórax con contraste: Permite evaluar la extensión de la enfermedad hacia el pulmón, la pared torácica, el mediastino y el diafragma y establecer la proporción entre el componente sólido y el exudado.
2. Toracocentesis: para diagnóstico citológico que en la mayoría de los casos resulta negativo.
3. Punción biopsia de pleura (de elección por videotoroscopia).

Diagnóstico histológico y molecular

Tipos Histopatológicos

1. Mesotelioma difuso
 - a. Epitelial: I. túbulopapilar
II. sólido
 - b. Sarcomatoide
 - c. Bifásico
2. Mesenquimáticos: tumor solitario fibroso y otros.

El subtipo epitelioide es el más común y de mejor pronóstico. En la mayoría de los casos se llega al diagnóstico por la técnica de inmunohistoquímica (IHC). Se debe realizar el diagnóstico diferencial con metástasis por adenocarcinoma a la pleura y sarcomas.

Los marcadores positivos para mesotelioma por IHC son: calretinina, WT-1, D2-40, CK 5/6. Resultan positivos para adenocarcinoma de pulmón y negativos para mesotelioma: TTF1 (factor de transcripción tiroideo) y CEA.

A nivel serológico SMRP (Serum mesothelin protein related) es un potencial biomarcador que tiene una sensibilidad del 84% y 100% de especificidad para mesotelioma y puede ayudar a diferenciar de otras enfermedades pleurales. Los niveles aumentan a mayor carga tumoral y en recaídas.

Estadificación TNM*

T- Tumor primario y extensión	
Tx	Tumor primario que no puede ser evaluado.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
T1	Tumor primario limitado a la pleura parietal ipsilateral con o sin afectación de la pleura visceral, mediastinal y/o diafragmática.
T2	Tumor que invade cualquiera de las siguientes superficies ipsilaterales pleurales: parietal, mediastinal, diafragmáticas y pleura visceral; con al menos una de las siguientes estructuras: invasión del músculo diafragmático y afectación de la pleura visceral al parénquima pulmonar.
T3	Tumor localmente avanzado, pero potencialmente resecable. Invade cualquiera de las siguientes superficies ipsilaterales pleurales: parietal, mediastinal, diafragmática y pleura visceral. Y al menos involucra una de las siguientes estructuras: fascia endotorácica, grasa mediastinal, foco solitario completamente resecable en partes blandas de la pared torácica, y afectación no transmural del pericardio.
T4	Tumor localmente avanzado, técnicamente irresecable. Invade cualquiera de las siguientes superficies ipsilaterales pleurales: parietal, mediastinal, diafragmática y pleura visceral. Y al menos involucra una de las siguientes estructuras: múltiples focos o extensión difusa en la pared torácica con o sin destrucción costal, extensión directa a la pleura contralateral, peritoneo transdiafragmático, órganos mediastinales, columna, superficie interna del pericardio con o sin derrame pericárdico o invasión del miocardio.
N- Ganglios linfáticos	
NX	Ganglios linfáticos que no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos broncopulmonares o hiliares, mediastinales (incluyendo mamaria interna, peridiafragmáticos, grasa pericárdica, o intercostales) homolaterales.
N2	Metástasis en ganglios linfáticos subcarinales, mamaros internos homolaterales, mediastinales homolaterales o peridiafragmáticos.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales contralaterales o supraclaviculares ipsilaterales y contralaterales.
M- Metástasis a distancia	
MX	La presencia de metástasis a distancia no puede ser evaluada.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

Agrupamiento por estádios

Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2-3	N0	M0
Estadio II	T1-2	N1	M0
Estadio IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T1-3	N2	
	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

*TNM (AJCC 8th, 2017) aprueba la estadificación establecida por el IMIG (International Mesothelioma Interest Group)

• TRATAMIENTO

Los pacientes con diagnóstico de mesotelioma pleural deben ser tratados por un equipo multidisciplinario experimentado. La mayoría de ellos tiene enfermedad avanzada al diagnóstico.

Evaluación de estadificación pre tratamiento

- TAC helicoidal de tórax y abdomen con contraste.
- PET-CT en caso de candidatos a cirugía. Debe realizarse antes de pleurodesis, dado que el talco produce inflamación pleural y puede dar falsos positivos.
- VATS o laparoscopia: En caso de sospecha de compromiso pleural contralateral o peritoneal.
- Mediastinoscopia o FNA (aspiración por aguja fina) mediante EBUS (ultrasonografía endobronquial) para evaluación de ganglios mediastinales en candidatos a cirugía.
- RMN de tórax con gadolinio si es necesario para definir la cirugía
- Tests de funcionalidad pulmonar: para pacientes estadios I-III candidatos a cirugía. En caso de presentar FEV1 (volumen expiratorio forzado) < 80% se realizará test de perfusión pulmonar. Se realizarán, también, las pruebas de stress cardíaco.

➤ CIRUGÍA

Tratamiento definitivo

En estadios I-III que son aptos para la cirugía, en general, durante la exploración quirúrgica se determinará el tipo de cirugía a realizar:

1. Pleurectomía total/decorticación con preservación pulmonar: remoción completa de la pleura involucrada y del tumor completo. Es la primera opción para pacientes con estadio I (enfermedad confinada a la pleura) sin N2. También puede ser una opción, en casos seleccionados, en pacientes no candidatos a cirugía más agresiva para control de síntomas.
2. Neumonectomía extrapleural (NEP): resección en bloc de la pleura involucrada, pulmón, diafragma ipsilateral y a menudo el pericardio. A menudo se requiere este

procedimiento para remover todo el volumen tumoral. Sin embargo, a menudo es difícil de llegar a R0 incluso con este procedimiento. No se dispone de ensayos randomizados entre ambas opciones de cirugía, pero este último procedimiento se asocia con mayor morbi-mortalidad. Este procedimiento es recomendado en pacientes seleccionados (PS 0-1, no comorbilidades, estadios I-III, histología favorable epitelioide, no N2. No se recomienda este procedimiento en pacientes de alto riesgo (histología desfavorable: sarcomatoide, tumores mixtos).

Se recomienda la disección nodal mediastinal en todos los pacientes quirúrgicos. No se recomienda cirugía para pacientes con variante histológica sarcomatoide (se recomienda QT).

Cirugía Paliativa

En aquellos pacientes que presentan derrame de reproducción frecuente, la toracostomía con tubo permite algunas veces la reexpansión pulmonar; si así fuese, se realizará pleurodesis química con suspensión de talco estéril. Como alternativa se puede atomizar talco por videotoracoscopia. La pleurodesis terapéutica /paliativa puede realizarse para disminuir la disnea antes del inicio del tratamiento definitivo.

Si no hubiera expansión pulmonar, en pacientes de alto riesgo o con enfermedad ganglionar mediastinal confirmada, por el contrario, la decorticación con el objeto de facilitar la distensión pulmonar y ocluir la cavidad pleural puede practicarse, aunque con éxitos ocasionales.

➤ QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia sola es recomendada para estadios I a IV médicamente inoperables y para aquellos con histología sarcomatoide.

El único esquema aprobado por la FDA, y considerado el gold standard de tratamiento del mesotelioma pleural es el esquema con cisplatino y pemetrexed. Un estudio fase III randomizado en pacientes no candidatos a cirugía, demostró que la combinación es superior a cisplatino solo en términos de supervivencia (12.1 vs 9.3 meses $p=0.02$).

El ensayo clínico MAPS, ensayo abierto, randomizado, fase III, evaluó la adición de bevacizumab a dosis 15 mg/kg cada 21 días. La combinación aumento la SG mediana 18.8 vs 16,1 meses; $p.016$. HR 0.77. También aumento la SLP 9.2 vs 7.3 meses; $p.001$. HR 0.61. No produce detrimento en la calidad de vida. Bevacizumab no está recomendado en pacientes con PS 2, comorbilidad cardiovascular, HTA incontrolada, edad mayor a 75 años, o sangrados mayores recientes

Otras combinaciones aceptables en primera línea con similar beneficio (con datos de estudios fase II): carboplatino/pemetrexed (buena opción para pacientes con PS limitante y/o comorbilidades), cisplatino/gemcitabine. En caso de opciones de primera línea con agente único: pemetrexed o vinorelbine.

En segunda línea se considera administrar: pemetrexed si no se utilizó en primera línea, vinorelbine o gemcitabine. La reexposición a pemetrexed puede considerarse en pacientes con buena respuesta en primera línea.

La terapia trimodal (quimioterapia-cirugía-radioterapia hemitorácica) ha mostrado llegar a una supervivencia mediana de 29 meses en pacientes seleccionados. La supervivencia puede afectarse por el estado nodal y la respuesta a quimioterapia. En

pacientes que no reciben quimioterapia de inducción se recomienda su administración en forma secuencial con la radioterapia (RT) en el postoperatorio.

➤ **RADIOTERAPIA**

No se recomienda el uso de RT sola, excepto con carácter paliativo para alivio del dolor torácico (dosis de 20-40 Gy).

Luego de NEP, la RT adyuvante mostró reducir la tasa de recurrencia local. Si los márgenes son negativos se considera una dosis total de 50-54 Gy. Si los márgenes son positivos (micro o macroscópicamente) 54-60 Gy. El volumen a irradiar debe incluir el lecho quirúrgico, la cicatriz quirúrgica y lugares de biopsia en la pared torácica. Se recomienda el uso de simulación guiada por TC o PET. Solo se considera el uso de RT en pacientes con: PS≤1, buena función pulmonar, buena función renal y ausencia de enfermedad en el abdomen, el pulmón contralateral u otro sitio. Se excluyen pacientes que reciben suplemento de oxígeno. Se recomienda la tecnología conformal. La IMRT (RT con intensidad modulada) permitiría las altas dosis y mejoraría la cobertura del hemitórax (uso en centros experimentados o protocolos). Se debe tener cuidado con la posibilidad de neumonitis del pulmón contralateral con IMRT (la dosis promedio <8.5 Gy). En pacientes con resecciones limitadas o no resección de la enfermedad (pulmón intacto) las altas dosis de RT no mostraron mejoría en la sobrevida y si un aumento significativo de la toxicidad. La sugerencia de RT POST después EPP: márgenes negativos 54-54 Gy en 25/30 fr. Con márgenes positivos micro u macroscópico 54/60 Gy en 30 fr. La RT paliativa en la pared torácica: 20 / 40 Gy con 4 Gy por fr, o 30 Gy en 10 fr, se deben usar en todos los casos planificación 3 D conformado o IMRT.

➤ **SEGUIMIENTO**

En cirugía radical se realizarán controles clínicos y TAC de tórax cada 3 meses durante los 2 primeros años, cada 6 meses hasta el 5to. año y luego 1 vez por año.

BIBLIOGRAFÍA

- Kindler, HL.Surgery for mesothelioma?. The debate continues. Lancet Oncol 2011.12:713-718
- Kotova S, Wong RM, Cameron RB. New and emerging therapeutic options for malignant pleural mesothelioma: review of early clinical trials. Cancer Manag Res. 2015 Jan 23;7:51-63
- Røe OD, Stella GM.Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a man made epidemic. EurRespir Rev. 2015 Mar; 24(135):115-131
- Sugarbaker, D.J., Flores, R.M., et al. Resection margins, extrapleural nodal status,and cell type determine postoperative long term survival in trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Result in 183 patients. J Thoracic cardiovasc Surg 2009. 117:54-63.
- Yang, TD., Boyer, M., Tin MM., et al.Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma:outcomes of treatment and prognostic factors. J thorac Cardiovasc Surg 2009.138:619-624
- Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al: Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study

(MAPS): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 387:01405-1414, 2016.

- National Cancer Database Report on Pneumonectomy Versus Lung-Sparing Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma. Verma V1, Ahern CA2, Berling CG2, Lindsay WD2, Sharma S3, Shabason J3, Culligan MJ4, Grover S3, Friedberg JS4, Simone CB 2nd. *J Thorac Oncol.* 2017 Nov;12(11):1704-1714. doi: 10.1016/j.jtho.2017.08.012