

MESOTELIOMA PLEURAL: A PROPOSITO DE SIETE CASOS

J. ORON ALPUENTE, A. CABALLERO GARATE, J. CORTES ALMIÑANA
y C. CARBONELL ANTOLI

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Se presentan siete casos de mesotelioma pleural maligno, todos ellos de carácter difuso, siendo la edad media de 51,6 años, sin un predominio significativo en cuanto al sexo ni en cuanto al lado afecto.

El dolor fue en todos ellos el síntoma principal que indujo, junto a la radiología, a pensar en la posibilidad de una afección pleural maligna, siendo únicamente en un solo caso positivo el estudio citológico.

El tratamiento creemos debe ser siempre quirúrgico, asociando como terapéutica coadyuvante la quimioterapia y la radioterapia.

Desgraciadamente, los resultados son desalentadores a pesar de los medios de que disponemos en la actualidad.

Arch Bronconeumol 1985; 21:262-265

Pleural mesothelioma: seven cases

The authors report 7 cases of malignant diffuse pleural mesothelioma. The mean age of the patients was 51.6 years there was no sex dominance or involved site preference.

All patients had pain as the main symptom and the suggestion of a malignant pleural process induced radiographic studies, with cytology studies being possible only in one case.

Surgical treatment is considered the treatment of choice when associated with chemotherapy and radiotherapy.

Unfortunately the final outcome is not encouraging in spite of current modes of therapy.

Introducción

Los mesoteliomas pleurales malignos, fueron considerados como entidades patológicas en 1942, a raíz de las exploraciones de Stout y Murray¹, que demostraron la potencialidad de la célula mesotelial para diferenciarse, pudiendo adoptar las características de cualquiera de las tres hojas embrionarias, dando lugar a formas epiteliales o fibrosas.

Wagner², en 1960, observando la alta incidencia de mesoteliomas entre la población que trabajaba con el asbestos o que se encontraba próxima a los lugares donde se manipulaba dicho material, establece la relación entre mesotelioma y asbestos.

Se presenta con mayor frecuencia en la edad media de la vida³; el comienzo es insidioso, siendo el síntoma más frecuente de presentación, el dolor torácico o el derrame pleural⁴, que se suele presentar con características hemorrágicas en el 50 % de los casos.

Dada la rareza relativa de este tipo de tumores pleurales y la dificultad de obtener un diagnóstico precoz, aportamos a la casuística de esta patología,

siete casos, encontrando relación con el asbesto en un solo caso de los aportados por nosotros.

En cuanto a los resultados del tratamiento, salvo en aquellos casos muy localizados, es desalentador, puesto que, tanto la cirugía como la quimioterapia y/o radioterapia, solamente son paliativas⁷⁻⁹.

Material y método

Siendo el objeto de estudio los tumores pleurales primitivos malignos, habiendo sido revisadas 22.108 historias clínicas correspondientes a enfermos ingresados en el Servicio de Cirugía del Hospital Clínico Universitario de Valencia durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 1973 y 1983, encontramos 14 casos de tumoraciones pleurales, seleccionando siete casos que corresponden a tumoraciones pleurales primitivas malignas, todas ellas de carácter difuso.

Realizamos un estudio detallado desde el punto de vista epidemiológico, clínico, terapéutico y evolutivo; así como una revisión bibliográfica y puesta al día del tema.

Resultados

De los siete casos presentados, 4 son mujeres y 3 eran varones.

Recibido el 20-9-1984 y aceptado el 17-8-1985.

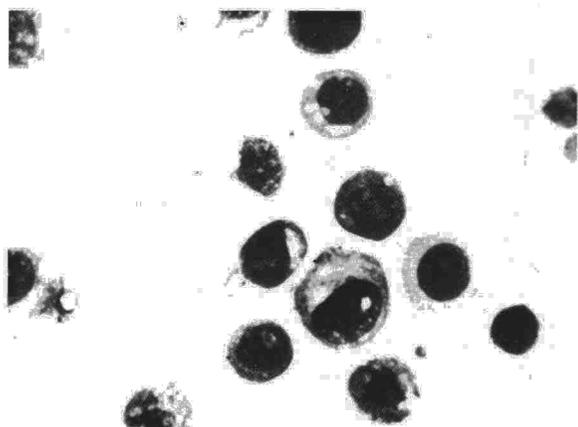


Figura 1

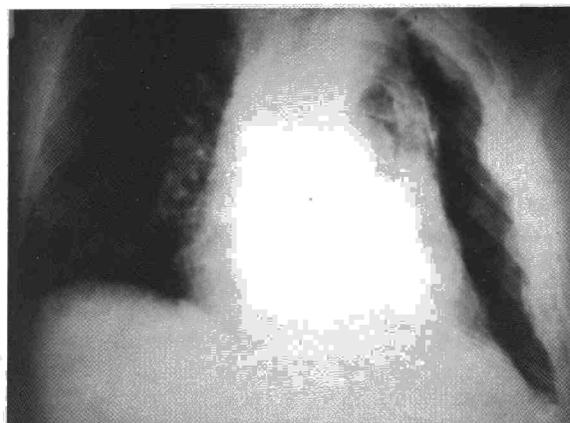


Figura 2

La edad media de presentación es de 51,6 años, el más joven con 28 años y el de mayor edad con 70 años.

Salvo en un caso que correspondía a un trabajador que estaba en contacto con el asbesto, la profesión no constituyó un dato orientativo para el diagnóstico.

En seis casos existían antecedentes respiratorios. Tratándose de: una tuberculosis en dos casos, en otro existía el antecedente de una pleuritis, en otro una neumonía, así como un caso de bronquitis crónica y en otro en el que existía sospecha de silicosis.

El motivo de acudir a la consulta en cuatro enfermos fue por presentar dolor referido al hemitórax y en los tres casos restantes, por disnea intensa.

Los hallazgos clínicos al ingreso, fueron: derrame pleural en los 7 casos. El estudio analítico sólo permitió evidenciar una elevación de la VS en 3 casos; en un caso existía anemia e hipoproteinemia, siendo en los 3 restantes completamente normal.

Se realizó toracocentesis en seis casos: el resultado fue la obtención de líquido hemorrágico en cuatro de ellos, obteniéndose en los dos restantes líquido seroso. El estudio citológico del líquido extraído dio resultado positivo de células mesoteliales atípicas (fig. 1) en un caso; en tres fue de Papanicolau tipo II y en los dos restantes de paquipleuritis fibrosa; en ocasiones el arrastre de material de la pared en el acto de la toracocentesis, puede darnos este último diagnóstico.

El estudio radiológico permitió evidenciar: en tres casos un engrosamiento pleural parietal (fig. 2) siendo los bordes de limitación interna más o menos mamelonados; en tres casos existía una imagen de engrosamiento de tipo tumoral que progresivamente perdía espesor. Solamente en un caso, existía una imagen localizada.

En la valoración cardiopulmonar preoperatoria, las únicas alteraciones consistieron en una disminución de los valores ventilatorios de tipo restrictivo en dos casos, existiendo concomitantemente en uno de ellos, una isquemia subepicárdica anterior.

La toracotomía se realizó en seis enfermos, ya que uno de ellos rechazó la intervención. Dada la extensión del tumor en cinco enfermos, solamente fue posible realizar una toma de biopsia. En el caso restante se realizó una pleurectomía total. El resultado del estudio anatomopatológico fue en todos ellos el de mesotelioma pleural difuso.

La evolución postoperatoria inmediata fue buena en todos los enfermos. El tiempo de hospitalización postoperatoria fue de 14,4 días, siendo el más largo de 27, y el más corto de 9 días.

El tratamiento coadyuvante fue el siguiente: en dos casos fueron administrados 6.000 rads sobre el hemitórax afecto, más 7 ciclos de adriamicina y DTIC por vía parenteral. Un caso fue tratado con genoxal a la dosis de 200 mg diarios por vía parenteral así como con Onco-tiotepa 10 mg asociado a 25 mg de prednisolona por vía intrapleural. Otro enfermo fue tratado con genoxal a una dosis de 200 mg diarios por vía parenteral, y por vía intrapleural se le administraron 130 milicurios de Au¹⁹⁸.

Un enfermo fue tratado exclusivamente por vía intrapleural administrándosele adriamicina, DTIC y genoxal.

En el caso en que fue posible realizar una pleurectomía total, se le trató además con 10 ciclos de VCR, DTIC, ADR y CPM, y con 2 ciclos de VCR, DTIC y CPM.

Uno de nuestros enfermos no llevó tratamiento coadyuvante puesto que rechazó cualquier tipo de tratamiento complementario postoperatorio.

En la revisión efectuada a nuestros enfermos, hemos podido llegar a los resultados siguientes: cinco de nuestros pacientes han fallecido. De ellos dos antes de haber transcurrido seis meses desde que se diagnosticaron; dos han fallecido entre los 13 y 14 meses y un caso a los tres años. La supervivencia de nuestra serie es la de dos casos, encontrándose uno de ellos en el 5.º mes, y el otro con una supervivencia de 4 años, con plena normalidad en los controles realizados últimamente, correspondien-



do este enfermo al que fue posible realizarle la pleurectomía total.

Discusión

En nuestra casuística, hemos encontrado un ligero predominio del sexo femenino, cuatro casos, frente a los tres enfermos que corresponden a varones.

Aunque las casuísticas encontradas en la literatura consultada, tienden a dar cifras con predominio del sexo masculino¹⁰, existen series aisladas como las de Ratze¹¹ y Stark², en las que no se observan estas diferencias.

La edad media de nuestra serie, 51,6 años, se encuentra dentro del rango de edades de las series de Hutchinson³ y Dalton¹⁰.

En cuanto a la localización, no hemos encontrado preferencia de un hemitórax sobre el otro (en tres casos afectación del derecho y en cuatro del izquierdo), aunque Dalton¹⁰ encuentra un predominio del hemitórax derecho en el 60 % de los casos.

El motivo de consulta de nuestros enfermos fue en cuatro de ellos por presentar dolor referido al hemitórax correspondiente, y en tres casos, fue la disnea el primer síntoma. Dalton¹⁰ y Antman⁴, describen el dolor como el primer síntoma en el 95 % de sus pacientes.

La hipoglucemia no fue hallada en ninguno de nuestros enfermos y solamente en uno de ellos encontramos signos de artropatía.

El líquido pleural obtenido por punción, fue hemorrágico en cuatro enfermos; Antman⁴ señala que la mitad de los enfermos presentan este síntoma.

El diagnóstico citológico positivo del líquido pleural es difícil y en ocasiones tardío. De nuestros enfermos, solamente en uno de ellos pudimos hacer el diagnóstico por citología, aunque autores como Klempman¹³ y Castelain¹⁴ juzgan favorablemente el empleo de esta técnica para llegar a un diagnóstico rápido de la enfermedad.

En nuestros casos, el estudio radiológico del tórax, unido al estudio tomográfico, permitió el diagnóstico de sospecha, confirmado ulteriormente en seis enfermos.

Según la mayor parte de los autores, los signos radiográficos a valorar son: engrosamiento pleural, en ocasiones asociado a una cierta retracción torácica, aspecto mamelonado en su limitante interna o la posibilidad de aparición de nódulos pleurales agrupados o dispersos que fácilmente son clasificados como intraparenquimatosos^{15,16}.

El tratamiento debe ser quirúrgico, orientado hacia la obtención de un diagnóstico anatomopatológico y poder realizar, a tórax abierto, la exploración de la cavidad para valorar la posibilidad de una exéresis lo más amplia posible.

De los siete casos, cinco de ellos fueron sometidos a una toracotomía y solamente uno de ellos fue objeto de una exéresis pleural radical.

Autores como De Laria¹⁷, Buchart⁷ y Wurrh¹⁸, preconizan que el tratamiento debe ser lo más radical posible, mientras autores como Merlier¹⁹, Anderson⁸ y Hertzog⁹, dicen que, salvo los casos poco evolucionados, el tratamiento estará encaminado a tratar las dos manifestaciones mayores de la enfermedad como son el dolor y el derrame.

El tratamiento combinado de la cirugía unido a la quimioterapia y/o radioterapia, es la pauta que proporciona mejores resultados tanto en cuanto a la supervivencia como al alivio del dolor y a la disminución del derrame pleural²⁰.

En aquellos enfermos en los que ha sido posible realizar una cirugía amplia, unida a la quimioterapia y/o radioterapia, se consigue una supervivencia, libre de toda clínica, aproximadamente de cinco años^{7,8}.

En la literatura, la supervivencia oscila entre 5 y 12 meses²⁰⁻²⁵.

La radioterapia de alto voltaje²¹ localizada sobre el hemitórax afecto, solamente actúa como paliativa ante la sintomatología dolorosa.

Se han descrito tratamientos con radioterapia intrapleural con Au o P³², que consiguen solamente paliar la sintomatología, y en algún caso aislado curas ocasionales²⁰. Seis de nuestros enfermos recibieron quimioterapia por vía parenteral, siendo la vía intrapleural utilizada solamente en cuatro enfermos. El tratamiento radioterápico asociado fue aplicado a dos pacientes.

Después del análisis minucioso de nuestros casos, obtenemos las siguientes conclusiones:

1. Dentro de la clínica de este tipo de enfermedad, juega un papel importante el dolor torácico como único signo; en ocasiones la disnea acompaña al dolor, siendo ésta provocada por la presencia de un derrame pleural.

2. El diagnóstico citológico del líquido de punción suele ser a veces tardíamente positivo. La biopsia pleural presenta el inconveniente de sus falsos negativos; ante la duda diagnóstica aconsejamos la práctica de una toracotomía exploradora.

3. El tratamiento, siempre que sea posible, deberá ser quirúrgico. Cuando el tumor esté muy localizado, que será en la menor parte de los casos, se realizará una resección completa del tumor. Desgraciadamente, en la mayoría de los casos, la extensión de la enfermedad será tal, que nos va a impedir cualquier maniobra quirúrgica que nos deje satisfechos, limitándonos entonces a realizar una toma de biopsia para obtener un diagnóstico de certeza e instaurar un tratamiento paliativo.

4. La evolución de estos enfermos, desafortunadamente, es mala en general, siendo el índice de mortalidad alto dentro del primer año, una vez obtenido el diagnóstico.



BIBLIOGRAFIA

1. Stout AP, Murray MR. Localized pleural mesothelioma. Investigation of characteristics and histogenesis by the method of tissue culture. *Arch Pathol* 1942; 34:951-964.
2. Wagner JC, Sleggs CP, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the Noth Cape Province. *BR J Industr Med* 1960; 17:260-264.
3. Hutchinson WB, Friedenber MJ. Intrathoracic mesothelioma. *Radiology* 1963; 80:937-945.
4. Antman KH. Current concepts malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 1980; 303:200-202.
5. Wagner JC, Munday DE, Harrinton JS. Histochemical demonstration of hyaluronic acid in pleural mesothelioma. *J Pathol Bact* 1962; 196:180-181.
6. Taquet A, Biserte G, Havez R, Hilton B, Foissac-Gegoux PH, Lelievre G. Criteres biochimiques du diagnostic de mesotheliome. *Lille Med* 1965; 10:146-155.
7. Butchard EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holder MO. Pleuroneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura: experience with 29 patients. *Thorax* 1976; 31:15-24.
8. Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. Treatment of malignant pleural effusion. *Cancer* 1974; 33:916-922.
9. Hertzog P, Toty L. Pronostic du traitement chirurgical des tumeurs malignes primitives de la plevre. *Poumon et Coeur* 1968; 24:529-534.
10. Dalton WT, Zolliker AS, McCaughey WTE, Jaques J, Cannerstein IM. Localized primary tumor of the pleura. An analysis of 40 cases. *Cancer* 1979; 44:1465-1475.
11. Ratzner ER, Pool JL, Melamed MR. Pleural mesothelioma. *Amer J Roentgenol* 1967; 99:863-880.
12. Von Stark P. Das fibrose Pleuramesothelioma. *Fortschr Rontgenstr* 1981; 134:614-619.
13. Klemmman S. The exfoliative cytology of diffuse pleural mesotheliomas. *Cancer* 1962; 15:691-704.
14. Castelain G, Pretet S, Kreis B. Citodiagnostic des mesotheliomes pleuraux. *Press Med Paris* 1969; 77:197-199.
15. Gernez-Rieux Ch, Voisin C et al. Les mesotheliomes pleuraux diffus 1967; 12:453-459.
16. Le Brigand H. Table ronde sur les tumeurs de la plevre. *Cahiers de Med, Paris* 1971; 12:447-464.
17. De Laria GA, Jensik R et al. Surgical management of malignant mesothelioma. *Ann Thorax Surg* 1978; 26:375-381.
18. Wurrh H. Moglichkeiten und Ergebnisse der chirurgischen Behandlung der malignen Pleuramesotheioma. *Thoraxchir* 1974; 22:391-393.
19. Merlier M, Le Brigand H et al. Chirurgie des tumeurs pleurales primitives. *Poumon et Coeur* 1968; 24:521-527.
20. Legha S, Muggia F. Pleural mesotheliomas: clinical features and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1977; 87:613-621.
21. Schlienger M, Eschwege F et al. Mesotheliomes pleuraux malins. *Bull Cancer* 1969; 56:265-308.
22. Jara F, Takta H et al. Malignant mesothelioma of pleura: clinical-pathological observations. *NY State J Med* 1977; 77:1885-1888.
23. Antman KH, Blum RH et al. Multimodality therapy for malignant mesothelioma based on a study of natural history. *Am J Med* 1980; 68:356-362.
24. Elmes PC, Simpson MJC. The clinical aspects of mesothelioma. *QJ Med* 1976; 45:427-449.
25. Aisner J, Wiernik PH. Malignant mesotheliomas: current status and future prospects. *Chest* 1978; 74:438-444.