

## MESOTELIOMAS MALIGNOS PLEURALES

SANDRA MERCURIO, CLAUDIA POLERI, MONICA CARASSAI, OSCAR ABDALA, DORA LOMBARDI,  
ROBERTO LEVY, OSCAR ROJAS, JOSE MORERO, MOISES ROSENBERG

*Hospital Municipal de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, Buenos Aires*

**Resumen** En los últimos años se ha notificado un aumento en la incidencia de mesoteliomas malignos pleurales. Con el objeto de evaluar nuestra experiencia, se revisaron las Historias Clínicas y biopsias de los pacientes que fueron atendidos por esta patología en el Hospital María Ferrer entre enero de 1986 y diciembre de 1997. Se evaluaron 17 pacientes con una edad promedio de 59 años, de los cuales el 76% correspondieron al sexo masculino. Nueve pacientes (53%), relataron antecedentes laborales o ambientales de contacto con asbesto. Los síntomas de presentación más frecuentes fueron la disnea (88%) y el dolor torácico (65%). Los hallazgos radiológicos y tomográficos consistían en engrosamiento pleural con o sin derrame. Las características del líquido pleural correspondieron a exudado. El diagnóstico se obtuvo por toracotomía (47%), punción biopsia pleural (23.5%) o videotoracoscopia (29.5%). Pudieron revisarse las biopsias correspondientes a 16 casos de los cuales se clasificaron 10 como epitelioideas, 4 mixtos y 2 sarcomatoides. Los tratamientos instituidos fueron variando a través de los años prefiriéndose la terapéutica paliativa en los iniciales (pleurodesis, quimioterapia y radioterapia) y más agresiva en la actualidad (pleuroneumectomía sola o combinada -5 pacientes-). Las complicaciones postoperatorias fueron: empiema, fístula broncopleural y dolor torácico intenso. No hubo mortalidad perioperatoria. La sobrevida global fue  $10.5 \pm 5.9$  meses y la del grupo operado  $17.5 \pm 2.1$  meses ( $p < 0.04$ ). Consideramos que la pleuroneumectomía asociada a otras modalidades terapéuticas es la mejor opción de tratamiento para esta enfermedad de mal pronóstico.

**Abstract** *Malignant pleural mesotheliomas.* An increase in incidence of malignant pleural mesotheliomas has been noted recently. In order to assess our own experience, we reviewed all medical records and biopsies of patients who were seen with this diagnosis in Hospital María Ferrer between January 1986 and December 1997. Clinical data of 17 patients were analyzed. Mean age was 59 years, 76% were male. Industrial or environmental exposure to asbestos was established in 9 patients (53%). Most common symptoms at presentation were dyspnea (88%) and chest pain (65%). Pleural thickening with or without effusion was the usual finding in chest X rays and CAT scans. Biochemical analysis of pleural fluids was consistent with exudate. Diagnosis was performed by thoracotomy (47%), needle biopsy (23.5%) and videothoracoscopy (29.5%). Histological samples were available for review in 16 of the 17 patients: they were epithelial (10), sarcomatoid (2) and mixed tumors (4). Treatment reflected varying approaches. Palliative methods (pleurodesis, chemotherapy and radiotherapy) were preferred at the beginning while more aggressive interventions are performed nowadays. Pleuroneumectomy alone or in combination with other therapies was carried out in 5 patients with no operative mortality although some complications occurred such as empyema, bronchopleural fistula and severe chest pain. Survival rate for all groups was  $10.5 \pm 5.9$  months. However, the mean survival of patients who underwent surgery was  $17.5 \pm 2.1$  months ( $p < 0.04$ ) with an associated improvement in quality of life. Therefore, we consider that surgery associated with other therapies offers at present, the best therapeutic option for this bad prognosis condition.

**Key words:** mesotheliomas, pleural tumors, asbestos

Los mesoteliomas malignos de localización torácica son neoplasias originadas en el mesotelio pleural cuya etiopatogenia ha sido relacionada con la exposición a asbestos. El antecedente de contacto con esta sustancia ha sido informado en un 50 a 85% de los pacientes

afectados<sup>1</sup> y la latencia entre la exposición y el desarrollo de patología neoplásica varía entre los 20 y 40 años<sup>2</sup>. También se han propuesto otros factores etiológicos como la radiación, cicatrices pleurales, exposición a algunos minerales como la erionita y cierta susceptibilidad hereditaria<sup>1</sup>.

Hasta la década del '60 estos tumores han sido considerados poco frecuentes pero su incidencia ha ido en aumento a partir de los '70, esperándose un incremento en los próximos años en los países subdesarrollados debido al incremento de la industrialización sin las adecuadas medidas de prevención. Su presentación es más

Recibido: 17-VI-1998

Aceptado: 28-VIII-1998

**Dirección postal:** Dra. Ana María López, Naciones Unidas 346,  
5016 Córdoba, Argentina  
Fax: 051-688272. E-mail: neumopsi@si.cordoba.com.ar

frecuente en el hombre que en la mujer (17 casos por millón versus 1.9 casos por millón por año)<sup>3</sup>.

La enfermedad es de mal pronóstico, siendo aparentemente de utilidad para mejorar la sobrevida la exéresis quirúrgica.

Nuestra comunicación tiene por objeto evaluar la forma de presentación, los factores predisponentes, la metodología diagnóstica, la terapéutica instituida y la evolución de los pacientes con diagnóstico de mesotelioma pleural tratados en nuestra institución en los últimos 12 años.

## Material y métodos

Se revisaron las historias clínicas de 17 pacientes con diagnóstico de mesotelioma maligno de localización pleural que fueron asistidos en el Hospital "María Ferrer" desde enero de 1986 hasta diciembre de 1997.

Los datos evaluados fueron: sexo, edad, presentación clínica, tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, características del líquido pleural, antecedentes laborales y de contacto con asbesto, antecedente de tabaquismo, métodos diagnósticos, tratamientos recibidos con sus complicaciones, técnica quirúrgica empleada y tiempo de sobrevida.

Se revisaron los estudios anatómo-patológicos correspondientes a 6 piezas quirúrgicas y a 10 biopsias pleurales con diagnóstico previo de mesotelioma pleural. En un caso, el material correspondiente a una punción con aguja fina no pudo recuperarse. Se realizaron coloraciones para mucinas (PAS, PAS Diatasa, Mucicarmin y Alcian blue) y se investigaron otras características estructurales empleando técnicas de inmunohistoquímica con el sistema de avidina - biotina - peroxidasa (Vectastain) y diversos anticuerpos monoclonales.

Se utilizó la clasificación de la OMS (1982), dividiéndolos en: epiteloides, sarcomatoides y mixtos. Se realizó recuento mitótico por 10 campos de gran aumento (CGA) considerando elevado un recuento mayor a 10 cada 10 CGA. Los resultados se expresan en porcentajes y media  $\pm$  desvío standard ( $X \pm DS$ ). La mortalidad fue comparada con el test de t de Student para datos no apareados y se consideró una  $p < 0.05$  como significativa.

## Resultados

Se evaluaron 17 pacientes de los cuales 13 (76%) correspondieron al sexo masculino y 4 (24%) al sexo femenino. Del total de los pacientes, 8 (47%) consultaron en los últimos 3 años. La edad en el momento de la consulta era de  $59 \pm 10$  años, con un rango entre 36 y 76 años. Los síntomas que motivaron la consulta fueron disnea (88%,  $n = 15$ ) dolor torácico (65%,  $n = 11$ ), un paciente consultó por hemoptisis y otro por hipertermia. Presentaron pérdida de peso 7 pacientes (41%) y tos seca 4 pacientes (24%).

Nueve de los 17 pacientes (53%) relataron antecedentes laborales o ambientales que sugerían el contacto con asbesto. Cuatro de ellos reconocieron haber trabajado con amianto, una paciente tuvo exposición indirecta mediante la ropa de trabajo de su marido. Los otros

cuatro si bien tenían antecedente de profesiones de alto riesgo para el contacto con dicha sustancia desconocían si la habían utilizado. En los restantes 8 pacientes no había ningún antecedente que sugiriera el contacto con asbesto. Doce pacientes (71%) refirieron antecedentes de tabaquismo.

Los estudios radiológicos y tomográficos de todos los pacientes mostraron engrosamiento pleural con opacidades nodulares irregulares periféricas asociadas o no con derrame (Fig. 1, 2). Las características del líquido pleural correspondieron a exudados con un pH promedio de  $7,27$  ( $54,6 \pm 27,2$  nmoles/ml,  $n=8$ ).

En todos los casos se realizó más de un procedimiento para llegar al diagnóstico (fibrobroncoscopia, toracocentesis, biopsias pleurales), el cual se obtuvo finalmente por toracotomía en 8 pacientes (47%), punción pleural en 4 pacientes (23,5%) y videotoracoscopia en 5 pacientes (29,5%).

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la confirmación del diagnóstico fue  $3,6 \pm 3,2$  meses ( $n=15$ ).

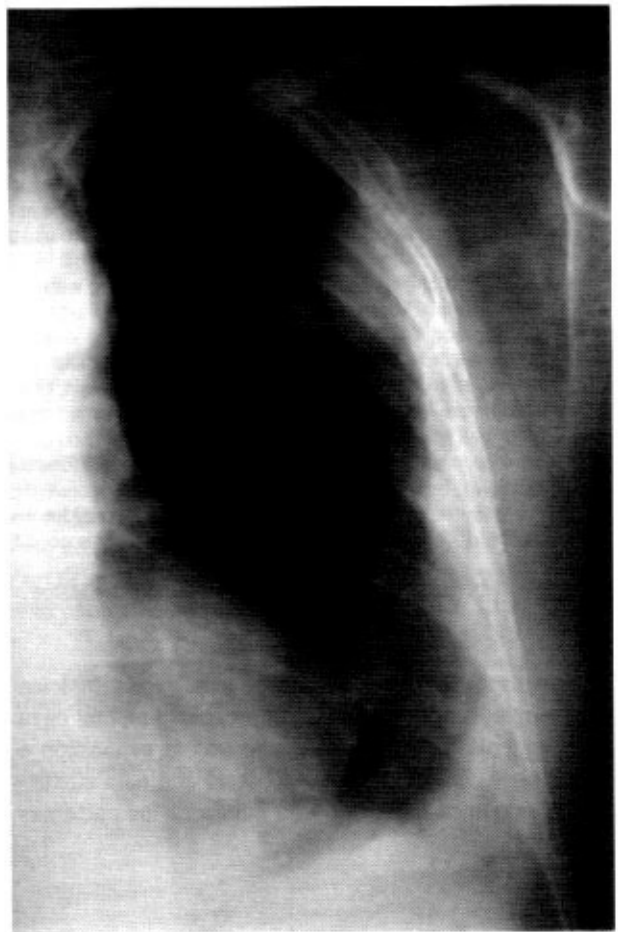


Fig. 1.- Radiografía de tórax evidenciando engrosamiento pleural con imágenes mamelonadas periféricas y ocupación del seno costofrénico lateral.

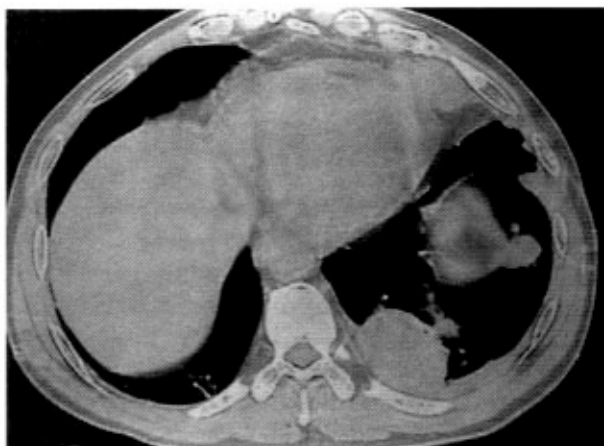


Fig. 2.- TAC de tórax con engrosamiento pleural de borde interno irregular en el que se destaca una imagen posterior nodular.

Los procedimientos terapéuticos se muestran en la Tabla 2.

La técnica quirúrgica empleada en todas las cirugías fue a través de una toracotomía posterolateral. La disección se llevó a cabo en forma extrapleural en todo el hemitórax. La mayor dificultad siempre ocurrió a nivel del diafragma donde nunca existió un claro plano de clivaje. En todos los casos fue necesaria la extirpación de parte del mismo con posterior reconstrucción por sutura sin la necesidad de utilización de prótesis. El pericardio estuvo comprometido en tres de los cinco casos, en los que se resecó parte del mismo. En un paciente también fue seccionada parte de la pared torácica por estar comprometida. Cuatro pacientes fueron resecados satisfactoriamente, sin evidencia de enfermedad residual macroscópica; en el restante quedó enfermedad a nivel de diafragma, pared y pericardio. Se realizó además un relevamiento ganglionar mediastinal, tomándose muestras paratraqueales altas, hiliares y subcarinales. La pérdida de sangre no resultó significativa en ningún caso y la recuperación postoperatoria inmediata fue aceptable.

El estudio macroscópico de las piezas quirúrgicas mostró compromiso difuso de la pleura parietal y visceral, con extensión a cisuras, con sectores de sínfisis y otras de aspecto mamelonado y miliar, constituido por tejido blanquecino brillante (Fig. 5). De los dieciséis casos revisados, se clasificaron diez como epiteloides, cuatro mixtos y dos sarcomatoides. Se demostró la presencia de mucinas (mucopolisacáridos ácidos y neutros) en el borde apical y en el estroma de los mesoteliomas epiteloides. Los resultados de la inmunohistoquímica se presentan en la Tabla 1. En la marcación con EMA y con anti-células mesoteliales se destaca un patrón particular reforzando el borde celular. Tres casos (uno sarco-

TABLA 1.- Anticuerpos monoclonales

| Anticuerpos monoclonales                                 | M. epiteloides y mixtos | M. sarcomatoides |
|--|-------------------------|------------------|
| Anti-citoqueratinas (clon AE1-AE3)                       | 14/14                   | 2/2              |
| anti-Vimentina (clon 384)                                | 12/14                   | 2/2              |
| anti-antígeno carcinoembrionario (CEA) (clon 85 A12)     | 0/14                    | 0/2              |
| anti-antígeno epitelial de membrana (EMA) (clon E29/EP1) | 12/14                   | 1/2              |
| anti-CD15 (clon P-12)                                    | 0/14                    | 0/2              |
| anti-antígeno epitelial humano (clon Ber EP4)            | 0/14                    | 0/2              |
| anti-Células mesoteliales (clon HBME-1)                  | 12/14                   | 0/2              |

Todos los anticuerpos monoclonales utilizados fueron marca DAKO, excepto CEA y CD15 que fueron Signet.

matoide y dos mixtos) presentaron recuento mitótico elevado y pleomorfismo celular marcado.

Presentaron complicaciones postoperatorias tres de los cinco pacientes sometidos a pleuroneumectomía (empiema en dos, dolor torácico intenso en dos y fístula broncopleural en uno), que resolvieron en pocas semanas luego de la cirugía. De los tres pacientes en quienes se realizó pleurodesis, uno presentó dolor severo, otro fístula broncopleural con cámara residual posterior a la videotoracoscopia y el último siembra neoplásica en el recorrido del tubo de drenaje.

El tiempo de supervivencia medio, excluyendo dos pacientes que continúan vivos al momento de finalizar el presente estudio, fue  $10.5 \pm 5.9$  meses.

En tres de los pacientes que recibieron como tratamiento la resección de la lesión, la supervivencia fue de  $17.5 \pm 2.1$  meses, mientras que en los pacientes que no fueron sometidos a tratamiento quirúrgico la supervivencia fue de  $8.2 \pm 4.8$  meses ( $n=6$ ,  $p<0.04$ ).

El cuarto paciente en que se realizó pleuroneumectomía y en quien no había quedado enfermedad residual, falleció a los cuatro meses postoperatorios por una causa no relacionada con su enfermedad neoplásica (accidente cerebrovascular).

## Discusión

El primer informe de un tumor pleural es atribuido a Lientaud<sup>4</sup> en 1767, pero una exacta descripción anatómopatológica no se registra hasta 1937 en que Klemperer

TABLA 2.- Características de los pacientes y tratamientos realizados

| Pac. N° | Sexo | Edad | Asbestos | Ant. laborales                                   | Tratamiento  | Sobrevida | Tipo histológico |
|---------|------|------|----------|--|--|-----------|------------------|
| 1       | M    | 48   | si       | construcción                                     | Pleuroneumonectomía derecha  |           | mixto            |
| 2       | F    | 71   | si       | ama de casa (amianto)                            | sellado pleural con blocamicina  | 6 m.      | epitelioide      |
| 3       | M    | 45   | si       | construcción y demoliciones                      | Pleuroneumonectomía izquierda  | 19 m.     | epitelioide      |
| 4       | M    | 63   | si       | construcción                                     | Pleuroneumonectomía izquierda  | 4 m#      | epitelioide      |
| 5       | M    | 46   | si       | refrigeración (amianto)                          | Pleuroneumonectomía izquierda + Rt   | 16 m      | epitelioide      |
| 6       | F    | 76   | no       | ama de casa                                      | sellado con talco  | 14 m      | epitelioide      |
| 7       | M    | 59   | si       | encargado de edificio (calderas)                 | sellado con talco + Rt   | 11 m      | epitelioide      |
| 8       | M    | 63   | no       |  | Sintomático  |           | sarcomatoide     |
| 9       | M    | 56   | si       | mecánico (amianto)                               | Qt. Sistémica con adriamicina y platinol   |           | mixto            |
| 10      | M    | 54   | no       | comerciante                                      | Qt. Intrapleural (platinol) y sistémica (platinol y luego dacarbacine + adriamicina) | 12 m      | epitelioide      |
| 11      | F    | 36   | no       | ama de casa                                      | Pleurolobectomía sup. Derecha + Rt   |           | mixto            |
| 12      | M    | 63   | no       | transportista                                    | Sintomático  | 3 m       |                  |
| 13      | M    | 72   | si       | astillero (amianto)                              | Qt. Endocavitaria (platinol) y sistémica (adriamicina + platinol) + Rt               |           | epitelioide      |
| 14      | M    | 63   | no       | empleado   | Sintomático  | 3 m       | sarcomatoide     |
| 15      |      | 57   | no       | ama de casa                                      | Sintomático  |           | epitelioide      |
| 16      | M    | 57   | si       | fabricación de pinturas - fido cemento (amianto) | Pleuroneumonectomía izquierda  | vive      | mixto            |
| 17      | M    | 70   | si       | carpintero                                       | Sintomático  | vive      | epitelioide      |

Qt: quimioterapia - Rt: radioterapia

\*: estos pacientes fueron seguidos en su lugar de origen y no nos fue posible averiguar la sobrevida.

# falleció a los cuatro meses por una causa no relacionada a su enfermedad

y Rabin<sup>5</sup> clasifican los mesoteliomas en localizados y difusos. En 1942, Stout y Murray realizaron cultivos celulares demostrando en forma experimental el origen mesotelial de estos tumores.

La epidemiología del mesotelioma maligno difuso se hace evidente cuando en 1960 Wagner y col.<sup>6</sup> reportan 33 casos de mesotelioma pleural maligno diagnosticados en trabajadores en minas de asbesto en el noroeste

de Sudáfrica (Cape Province). Posteriormente otros trabajos<sup>7</sup> realizados en EE.UU. confirmaron que la exposición al asbesto es el factor de mayor riesgo para el desarrollo de mesoteliomas malignos.

El tipo de fibra de asbesto juega un rol crítico en la epidemiología de esta enfermedad. Las fibras de asbesto pueden dividirse en dos grupos mayores: anfíboles y serpentines. El crisotilo es el único miembro del grupo



serpentine, mientras que al grupo anfíbole pertenecen la crocidolita, amosita, tremolita, antrofilita y actinolita. Estos minerales de silicato difieren considerablemente en su estructura y composición. Las fibras de serpentine son largas y enredadas, por lo que no se transportan más allá de las vías aéreas superiores. En cambio, las fibras de anfíbole son delgadas y rectas, se alojan dentro del parénquima pulmonar y se depositan en los vasos linfáticos. Son estas fibras, especialmente la crocidolita, las que han sido claramente asociadas con el mesotelioma maligno<sup>1</sup>.

El asbesto es ampliamente utilizado en la industria, en la producción de fibrocemento para la construcción, losas y revestimientos para pisos, plásticos, abrasivos, placas aislantes, y piezas de flotación para la industria naval. En nuestra revisión, cuatro pacientes desconocían haber estado en contacto con asbesto a pesar de trabajar en profesiones con riesgo de exposición. El antecedente laboral más frecuentemente encontrado en el grupo evaluado, fue el de la construcción, lo que se relaciona con el predominio de la enfermedad en el sexo masculino.

Resulta interesante destacar que el mesotelioma puede desarrollarse ante una exposición mínima al asbesto, así como también muchos años después del contacto inicial. Este hecho explicaría la mayor incidencia de esta enfermedad en sujetos mayores de 40 años (16 de los 17 casos tenían más de 40 años). La exposición ambiental ha sido descrita como de alto riesgo. Se relata una mayor frecuencia de este tipo de neoplasias en sujetos que residen en las cercanías de fábricas que utilizan asbesto<sup>1</sup>. Una de nuestras pacientes refería como antecedente el hecho de lavar la indumentaria laboral de su esposo, quien trabajaba con amianto.

El antecedente de tabaquismo fue hallado en 12 pacientes. No existen evidencias ciertas de que el hábito tabáquico predisponga al desarrollo de mesotelioma, aunque se ha observado que unido a la exposición al asbesto puede aumentar la incidencia de carcinomas pulmonares<sup>2</sup>.

La presentación clínica de la enfermedad es variable iniciándose habitualmente con dolores difusos en el tórax y luego, a medida que la enfermedad avanza, aparecen otros síntomas como disnea, tos seca y pérdida de peso. Los motivos que originaron la consulta en nuestro grupo fueron la disnea y el dolor torácico.

Los mesoteliomas, que se originan en las células mesoteliales, deben separarse de los tumores fibrosos (benignos o malignos) que se originarían en fibroblastos de la capa submesotelial de la pleura<sup>3</sup>. Se han descrito mesoteliomas benignos en otras localizaciones, pero en pleura la presentación habitual es la de un tumor maligno difuso. La apariencia macroscópica clásica es la de una gruesa banda de tejido neoplásico que rodea en forma de coraza al pulmón, con extensión a las cisuras.

Cuando el compromiso es menor, se observan pequeños mamelones blanquecinos brillantes sobre la superficie pleural que en sectores confluyen hasta formar masas, y alternan con otras áreas de pleura respetada. Es de destacar que en los casos revisados el compromiso pulmonar es infrecuente y localizado y es más frecuente y difusa la extensión a pared torácica, pericardio y diafragma.

Los mesoteliomas malignos se clasifican histológicamente en epitelioides, sarcomatoides y mixtos o bifásicos. La variante epitelioides es la más frecuente en nuestros casos (10/16), coincidentemente con lo descrito en la literatura<sup>10</sup>. También es la que presenta más dificultades diagnósticas debido a su similitud morfológica con los adenocarcinomas, sumado esto a que la pleura es un sitio frecuente de metástasis. El diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma requiere de coloraciones especiales y de técnicas de inmunohistoquímica, aunque únicamente la microscopía electrónica permite un diagnóstico de certeza con el hallazgo de largas microvellosidades y numerosos haces de tonofilamentos.

El mucicarmin<sup>11</sup> permite identificar las mucinas neutras de los adenocarcinomas, pero su ausencia no los excluye, ya que sólo el 50% de los adenocarcinomas son mucosecretantes. Debe destacarse que se puede observar positividad en el borde apical de las células de los mesoteliomas, pero que la presencia de mucinas

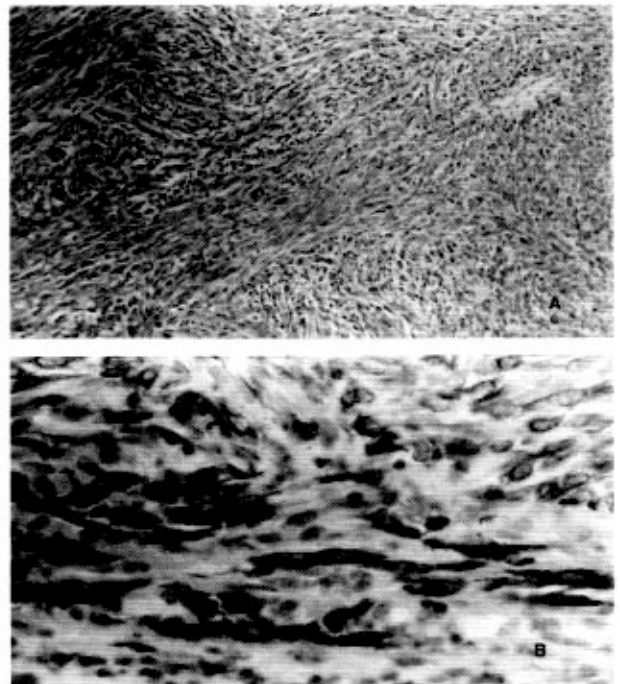


Fig. 3.- Mesotelioma sarcomatoide. A) Haces de células fusiformes (H y E, X10). B) Expresión de citoqueratina (A-E1, A-E3) en células fusiformes (40X).

neutras intracitoplasmáticas sugiere fuertemente el diagnóstico de adenocarcinoma<sup>10</sup>.

No existe un anticuerpo específico para el diagnóstico de mesotelioma y es por eso que se debe recurrir siempre a una batería de anticuerpos<sup>12</sup>. La mayoría de ellos orientan al diagnóstico por su falta de expresión (antígeno carcinoembrionario, CD15, Ber EP4) ya que su presencia es casi exclusiva en los tumores epiteliales. Otros anticuerpos tienen un patrón de expresión característico: tanto en el Antígeno Epitelial de Membrana (EMA) como en el de células mesoteliales la tinción refuerza el borde celular a manera de anillo, poniendo en evidencia las largas microvellosidades correspondientes a los mesoteliomas (Fig. 3), en contraste con la marcación citoplasmática de los adenocarcinomas.

El diagnóstico diferencial de los mesoteliomas sarcomatoides debe realizarse con los tumores fibrosos pleurales: fibroma y fibrosarcoma. Los mesoteliomas sarcomatoides pueden ser difusos o localizados, aunque esta última presentación es poco frecuente. El criterio diagnóstico de mesotelioma sarcomatoide es la expresión de citoqueratina (Fig. 4) y/o evidencias de diferenciación mesotelial por microscopía electrónica. Sin estos requisitos el diagnóstico debiera ser el de fibrosarcoma o fibroma.

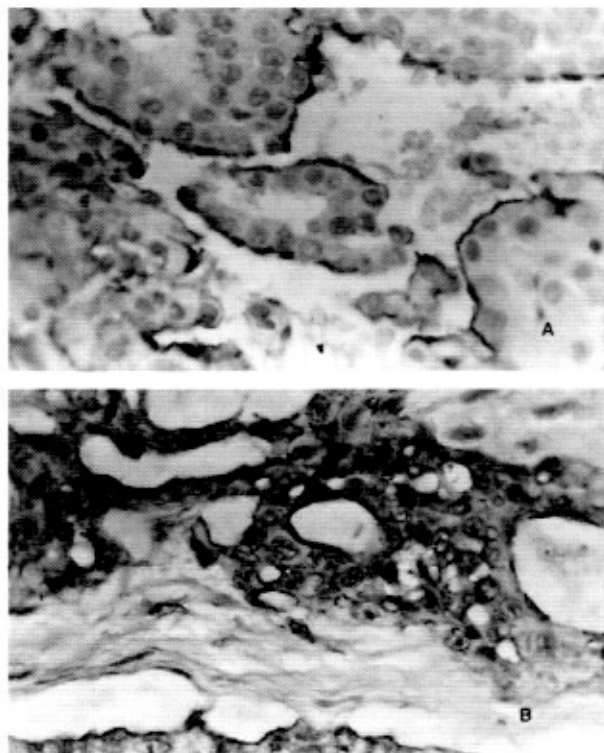


Fig. 4.— Mesotelioma epitelioides. Expresión de EMA (A) y anti células mesoteliales (B) en células mesoteliales neoplásicas con reforzamiento apical. (40X).

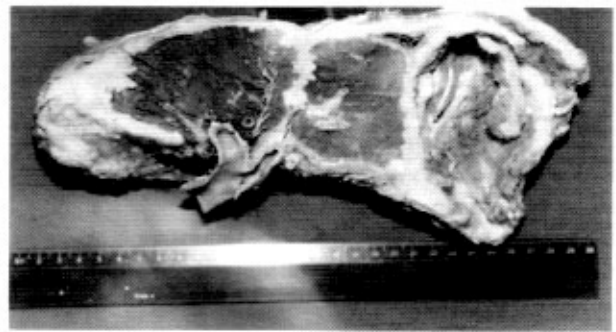


Fig. 5.— Corte longitudinal de la pieza quirúrgica donde se observa el engrosamiento pleural con invasión de la cisura y el diafragma comprimiendo el parénquima pulmonar.

Destacamos la dificultad diagnóstica especialmente en muestras pequeñas, en las que es crítico determinar el patrón de crecimiento tumoral y la realización de numerosas coloraciones. Por este motivo, en algunas oportunidades se requiere más de un procedimiento para arribar al diagnóstico de certeza. Toracocentesis, biopsia pleural (mediante punción, toracoscopia o toracotomía), lo que retrasa la implementación del tratamiento adecuado.

Las opciones terapéuticas para el mesotelioma maligno incluyen: radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, cirugía y tratamientos combinados.

La radioterapia se utiliza generalmente como paliativa en un área tumoral mediastinal o de la pared torácica. Su uso está limitado por el volumen del tumor primario, que puede ocupar todo el hemitórax y por la proximidad del tumor a estructuras vitales mediastinales que no toleran altas dosis de radiación. Otra estrategia es la utilización de radioterapia luego de la resección quirúrgica de todo el tumor o de la mayor parte de él, haciendo uso de una variedad de técnicas que minimizan su efecto nocivo sobre el tejido pulmonar. Uno de nuestros pacientes requirió radioterapia localizada por siembra neoplásica en el recorrido del tubo de drenaje pleural.

La quimioterapia como único tratamiento también se probó con monodrogas (por ejemplo: Doxorubicina), o la combinación de éstas en estudios randomizados, pero las respuestas obtenidas hasta el momento no han sido alentadoras<sup>13</sup>.

Los magros resultados obtenidos en el control de la enfermedad en estos pacientes ha llevado a ensayar tratamientos multimodales<sup>14</sup>, que combinan la neumonectomía extrapleurales con quimioterapia postoperatoria utilizando esquemas de dos o tres drogas (cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida), por cuatro a seis ciclos y consolidando dicho tratamiento con radioterapia adyuvante en el hemitórax operado.

El interferón alfa ha sido utilizado en forma intrapleurales en pacientes con estadios tempranos de la enfermedad.

Boutin publicó un trabajo donde 22 pacientes fueron tratados con infusión de interferón intracavitario cada dos semanas durante dos meses<sup>15</sup>. La efectividad del tratamiento fue evaluada por tomografía computada y por retoracotomía observándose un 56% de respuesta. También se menciona la utilización de inmunoterapia combinando interferón alfa con cisplatino o con cisplatino y tamoxifeno.

El tratamiento quirúrgico se utilizó con fines diagnósticos, paliativos (como en el caso de grandes derrames) y también, con criterio curativo.

Algunos autores proponen la pleuroneumectomía con resección del diafragma y pericardio<sup>16</sup>, mientras que otros proponen la decorticación (pleurectomía parietal y visceral)<sup>17</sup>.

La selección de los enfermos a los que se puede ofrecer tratamiento quirúrgico debe hacerse cuidadosamente. Se debe indicar en mesoteliomas de localización intratorácica. La tomografía computada y la resonancia magnética son utilizadas para determinar la extensión intra y extratorácica de la enfermedad. Si existe la sospecha de invasión peritoneal, pero ésta no puede demostrarse fehacientemente se aconseja comenzar la cirugía con una pequeña laparotomía. El examen funcional respiratorio es un requisito indispensable, siendo en algunos casos necesaria la realización de centellograma de perfusión selectiva con el fin de evaluar los valores predictivos postoperatorios. El ecocardiograma puede detectar invasión del mediastino y dar información acerca de la función ventricular preoperatoria, especialmente si se va a realizar quimioterapia postoperatoria, por la posible toxicidad miocárdica.

Pacientes con VEF1 predictivo postoperatorio menor de 1 litro, con fracción de eyección inferior al 45%, pO<sub>2</sub> menor de 65 mmHg y una pCO<sub>2</sub> mayor a 44 mmHg no son candidatos para una pleuroneumectomía<sup>16</sup>.

El mesotelioma es una enfermedad localmente agresiva. La diseminación a distancia es tardía y generalmente sintomática, por lo que la búsqueda de metástasis ocultas es de poco rédito. La realización rutinaria de TAC de cerebro o centellograma óseo no están indicados.

Con respecto a las opciones quirúrgicas, en la pleurectomía, la pleura y el pericardio son resecaados desde el vértice pulmonar hasta el diafragma. Debido a que el tumor crece desde la pleura hacia los tejidos adyacentes es dificultoso encontrar una clara separación entre el pulmón y la pleura visceral. La mortalidad con esta técnica es usualmente baja oscilando entre el 1 y 5%, siendo las complicaciones más frecuentes la fístula broncopleurales, la hemorragia y el enfisema subcutáneo. La neumectomía extrapleurales consiste en la exéresis en bloque incluyendo la pleura parietal, la visceral y el pulmón y en ocasiones, el pericardio y el diafragma o

sectores de ellos. El defecto diafragmático puede ser reemplazado por un injerto sintético (Marlex o Vicryl) para evitar la herniación del contenido abdominal, de la misma forma se debe reconstruir el pericardio resecaado. Este procedimiento de mayor envergadura genera una mayor morbimortalidad (entre el 15 y 30% en los primeros trabajos publicados)<sup>16</sup>. Las complicaciones más frecuentes son la fístula broncopleurales, el empiema, parálisis de cuerda vocal, quilotorax, arritmias, hemorragia e insuficiencia respiratoria. Sin embargo estudios más recientes muestran una tasa de mortalidad cercana al 5%<sup>16</sup>.

Los tratamientos instituidos en el Hospital María Ferrer fueron variando a través de los años. Mientras que en los primeros tiempos se utilizaron terapias más conservadoras (quimioterapia intracavitaria y sistémica, sellado pleural, radioterapia), en la actualidad, de no existir contraindicación, preferimos realizar tratamiento quirúrgico (pleuroneumectomía) con la finalidad de mejorar la calidad de vida y la sobrevida.

Si bien nuestra experiencia con esta modalidad no nos permite aportar resultados concluyentes (debido al pequeño número de pacientes), el hecho de que los pacientes sometidos a pleuroneumectomía han tenido mayor sobrevida que los no operados y que además pudieron continuar con sus actividades habituales nos inclina a seguir proponiendo la resección quirúrgica como un procedimiento válido en el tratamiento de esta patología, como única indicación o formando parte de terapéuticas combinadas.

**Agradecimientos:** A las Señoritas Beatriz Cordone y María Fernanda Vázquez por su colaboración técnica.

## Bibliografía

- Fraser RG, Paré JA, Paré PD, Fraser RS, Genereux GP. Mesotelioma maligno difuso. Etiología y patogenia. *En: Diagnóstico de las enfermedades del tórax*, Vol. N° IV, 3a. edición, 1992, p 2565-70.
- Aisner J, Wiernik P. Malignant mesothelioma: current status and future prospects. *Chest* 1978; 74: 438-44.
- Churg A. Malignant mesothelioma in British Columbia in 1982. *Cancer* 1985; 55: 672-4.
- Scharifker D, Kaneco M. Localized fibrous mesothelioma of pleura. *Cancer* 43: 627.
- Klemperer P, Rabin C. Primary neoplasms of the pleura. Report of five cases. *Arch Pathol Lab Med* 1937; 11: 385.
- Wagner JC, Slaggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960; 17: 260.
- Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC. Relation between exposure to asbestos and mesothelioma. *N Engl J Med* 1965; 272: 560.
- Hyers T, Ohar J, Crim C. Clinical controversies in asbestos-induced lung diseases. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1992; 9: 97-101.
- Bedrossian C, Bonsib S, Moran C. Differential diagnosis between mesothelioma and adenocarcinoma: A multimodal approach based on ultrastructure and immunocy-

- tochemistry. *Sem Diagnost Pathol* 1992; 9: 124-40.
10. Bedrossian C. Malignant mesothelioma and other pleural tumors. In: Pathology of Pulmonary Disease, Saldana M (ed), Philadelphia: Lippincott 1994; 657-71.
  11. Barcat JA. Mucicarmin, P53 y mesoteliomas. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 55: 267-9.
  12. Ordoñez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 276-291.
  13. Raghavan D, Gianousos P, Bishop J, Lee J, Young Y, Corte P. Phase II trial of carboplatin in the management of malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 151-4.
  14. Sugarbaker DJ, Heher EC, Lee TH, et al. Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *J Thoracic Cardiovas Surg* 1991; 102: 10-8.
  15. Boutin CM, Viallat JR, Vanzandwijk N, et al. Activity of intrapleural recombinant gamma-interferon in malignant mesothelioma. *Cancer* 1991; 67: 2033-7.
  16. Sugarbaker DJ, Jaklisch MT, Liptay MJ. Mesothelioma and radical multimodality therapy: Who benefits?. *Chest* 1995; 107: 3495-505.
  17. Rusch VW. Pleurectomy, decortication and adjuvant therapy for malignant mesothelioma. *Chest* 1993; 103 (Suppl): S-345.

*Pourtant, le génie génétique a soulevé passion et hostilité. Il est même devenu l'une des principales sources de la méfiance éprouvée à l'égard de la biologie. Pas tellement à cause des dangers que l'on a agités et qui n'excèdent pas ceux que l'on surmonte depuis longtemps avec l'expérimentation sur les bactéries et les virus pathogènes. Mais surtout parce que l'idée que l'on peut prélever des gènes chez un organisme, pour les insérer dans un autre, nous perturbe. La notion de ce que l'on a appelé "manipulations génétiques" ou "ADN recombinant" nous paraît toucher au surnaturel. Elle fait surgir, de la nuit des temps, certains des mythes ancrés dans l'angoisse de l'homme. Elle évoque la terreur que provoque en nous la vision des monstres, la répugnance associée à l'idée des hybrides, des êtres unis contre nature.*

La ingeniería genética ha levantado pasiones y hostilidad. Incluso se ha convertida en una de las principales fuentes de desconfianza que se experimenta ante la biología. Y no tanto por causa de los peligros que se han esgrimido y que no exceden a los que se superan desde hace tiempo con los experimentos con bacterias y virus patógenos, sino sobre todo porque la idea de que podemos recoger los genes de un organismo para insertarlos en otro nos perturba. La noción de lo que se ha dado en llamar "manipulaciones genéticas" o "DNA recombinante" nos parece que raya en lo sobrenatural. Hace resurgir, de la noche de los tiempos, ciertos mitos anclados en la angustia humana: evoca el terror que provoca en nosotros la visión de monstruos, la repugnancia asociada a la idea de los híbridos, de los seres unidos contra natura.

François Jacob

*La souris, la mouche et l'homme.* Paris: Editions Odile Jacob, 1997, p 178  
(trad. *El ratón, la mosca y el hombre.* Barcelona: Crítica, 1998, p 147)