

Mesotelioma pleural: aspectos atuais

José J. Camargo

Professor de Cirurgia Torácica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA)

Diretor de Cirurgia Torácica do Pavilhão Pereira Filho, da Santa Casa de Porto Alegre, RS

Introdução: Os tumores da pleura podem ser benignos (tumor fibroso solitário, lipomas, fibromas e outros tumores mesenquimais raros), localizados malignos (verdadeiros sarcomas da pleura) ou difusos, esses chamados genericamente de mesoteliomas e que representam neoplasias malignas originárias das superfícies serosas que possuem revestimento mesotelial, e em mais de 80 % dos casos se originam no espaço pleural, mas podem ocorrer no pericárdio, peritoneo, túnica vaginalis, etc..

São tumores epidemiologicamente importantes tanto o pela frequência quanto por guardarem relação com exposição a fibras de asbesto um excelente isolante térmico de ampla utilização na indústria. A potencialidade oncogênica das fibras de asbesto tem a ver com sua forma e tamanho; assim, as fibras da crocidolita são cristais retos e pontudos, que facilmente penetram a árvore brônquica e se alojam no espaço subpleural onde se produz a carcinogênese.

O objetivo desta revisão é primeiramente alertar para a alta frequência com que se deixa de fazer o diagnóstico de mesotelioma em nosso meio, aceitando-se o diagnóstico inicial de adenocarcinoma metastático, mesmo contra as evidências clínicas e tomográficas, negligenciando-se a complementação diagnóstica da imunoistoquímica.

Em segundo lugar revisar os critérios de seleção terapêutica, visando identificar aqueles pacientes em que a cirurgia representa a melhor alternativa terapêutica.

Epidemiologia: Cerca de 70% dos pacientes têm história de exposição ao asbesto, com um longo período de latência (20-30 anos) entre a exposição e o diagnóstico, mas existem relatos de casos com exposição de poucas semanas.

A exposição à radiação por períodos de 10 a 30 anos antes do desenvolvimento do tumor, é uma causa bem documentada, que se vê principalmente, como complicação do tratamento da Doença de Hodgkin, e do câncer de mama.

O achado do vírus SV40, um DNA vírus, que produziu contaminação de vacinas polivíricas nas décadas 60-70 nos EUA, em peças cirúrgicas de mesotelioma, tem sido utilizado como possível explicação para a não redução da incidência dessa neoplasia mesmo passado tantos anos da proscrição do uso industrial das fibras mais oncogênicas. Mais recentemente se estabeleceu a associação desse tumor com exposição à erionita um isolante usado largamente na Turquia, na cobertura das construções. Por outro lado, foi identificada uma mutação específica em famílias inteiras da Capadócia.

Tipos histológicos: Existem três tipos histológicos de mesotelioma:

- epitelial (55%)
- misto (35%)
- sarcomatoso (20%)

O tipo epitelial é o de melhor prognóstico em relação à sobrevida. O pico de incidência da maioria dos mesoteliomas é a sexta década da vida.

Apresentação clínica e diagnóstico: Nenhuma dúvida que o mesotelioma pleural é uma patologia subdiagnosticada em nosso meio. O erro mais frequente é aceitar, sem contestação, o diagnóstico de derrame neoplásico por adenocarcinoma, em um paciente que não tem o antecedente de neoplasia extratorácica, e apresenta um espessamento pleural que, caracteristicamente, envolve também a pleura mediastinal.

O diagnóstico deverá ser sempre cogitado quando um paciente apresentar derrame com espessamento pleural, especialmente se acompanhado de dor torácica.

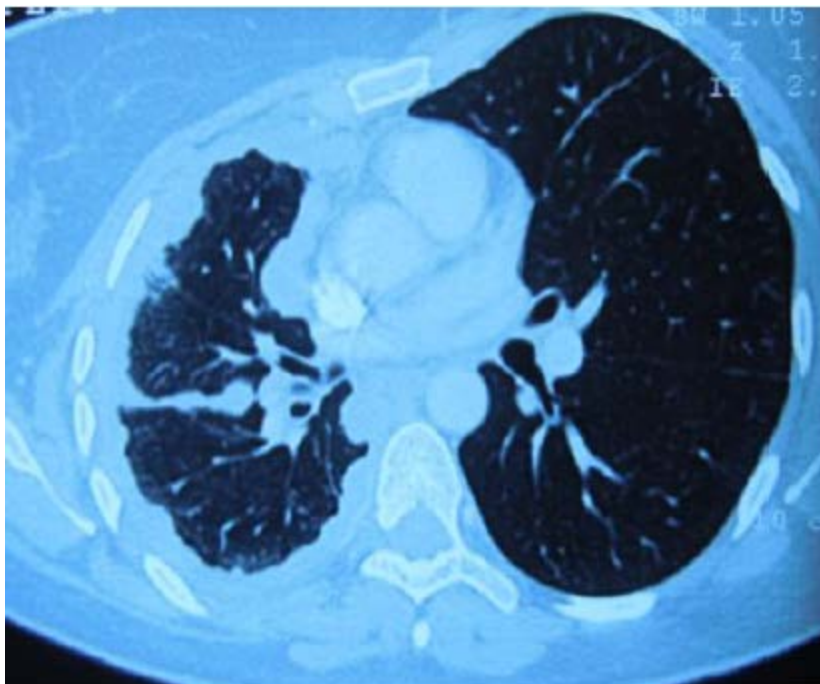


Figura 1. Esta tomografia reúne três elementos altamente sugestivos de mesotelioma: espessamento pleural > 1 cm e que se estende à pleura mediastinal; envolvimento do plano cissural; redução de volume do hemitórax comprometido.

A apresentação clínica é de início insidioso e com sintomas pouco específicos, e o intervalo entre o começo dos sintomas e o diagnóstico é de 3 a 6 meses.

Os sintomas mais frequentes são: dispneia e dor torácica (90% dos casos) e perda de peso (30%). Outros sintomas como tosse, febre, anorexia, astenia, hemoptise, e disfagia, podem ocorrer.

A dispneia é usualmente causada pelo derrame pleural que eventualmente evolui para um padrão loculado, mas logo o espaço pleural é preenchido pelo tumor, o qual invade e comprime as estruturas adjacentes e limita a expansão pulmonar.

A imunohistoquímica e a microscopia eletrônica são atualmente os métodos padrão ouro para o diagnóstico. A imunohistoquímica inclui anticorpos a citoqueratina, vimentina, antígeno carcinoembrionário (ACE) e calretinina.

Em alguns casos com derrame pleural, a diferença entre pleurites (células mesoteliais reativas), mesotelioma e adenocarcinoma (principalmente do tipo tubulopapilar), pode ser muito difícil. Marcadores tumorais como o antígeno carcinoembrionário (ACE), Leu-1 e mucina podem ser de ajuda no diagnóstico, uma vez que estes elementos frequentemente são positivos no adenocarcinoma (50 a 90%) e raramente são encontrados nos mesoteliomas. A vimentina e a calretinina identificam o mesotelioma.

Métodos de imagem: Os métodos de imagem ajudam a determinar o estágio do tumor e a orientar a conduta terapêutica.

Nos estágios iniciais o tumor está confinado à pleura parietal e um volumoso derrame pleural (50% dos casos) é o único sinal predominante da doença. Na sequência o tumor cresce, envolve a pleura visceral, tornando-se loculado, e finalmente o tumor ocupa todo o espaço pleural. Nos derrames pleurais volumosos, a ultrassonografia pode ser de utilidade na demonstração de lesões sólidas de permeio com a coleção líquida.

O espessamento pleural mamelonado, que costuma ser desproporcional ao derrame, é muito característico de mesotelioma pelo envolvimento também da pleura mediastinal, o que é raro em espessamentos pleurais inflamatórios ou secundários a neoplasias metastáticas. O envolvimento circunferencial da pleura parietal é considerado sugestivo de mesotelioma, tendo sido encontrado em 70% dos casos. Em contrapartida este achado está presente em apenas 15% dos casos de doença pleural metastática, 9% das pleurites tuberculosas e 5% dos casos de doença pleural benigna produzida pelo asbesto. Placas pleurais calcificadas estão presentes em 78% dos casos com doença pleural benigna antiga produzida por asbesto e em geral são bilaterais. Estas placas estavam presentes em somente 15% dos casos de mesoteliomas e em 3% dos casos de doença metastática pleural. Na maioria das vezes as calcificações pleurais estão relacionadas com patologias benignas.

O espessamento da pleura parietal > 1 cm foi encontrado em 59% dos casos de mesotelioma e 17% dos casos de doença pleural metastática.

Quando estão presentes um ou mais dos seguintes achados tomográficos: encarceramento pleural, envolvimento da pleura mediastinal, nódulos pleurais e espessamento pleural maior a 1 cm, existe uma alta probabilidade de mesotelioma.

Quando o tumor infiltra a pleura cissural, resulta em imagem muito característica. (Figura 2)

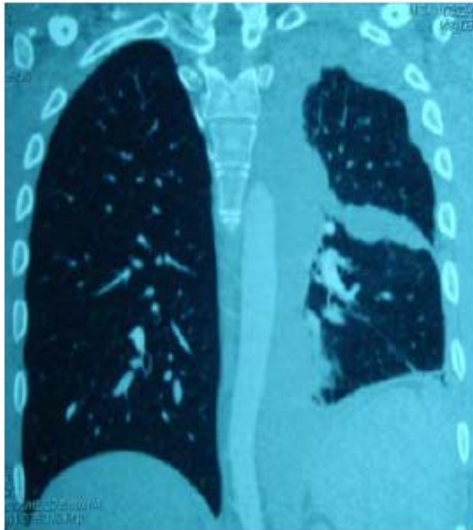


Figura 2. a) Mesotelioma epitelioide envolvendo a pleura cissural, identificável como um espessamento pleural irregular que envolve toda a superfície pleural incluindo a face mediastinal, e a cissura; b) PET CT mostrando intensa captação da FDG ao longo da pleura.

A avaliação do PET CT no diagnóstico do mesotelioma mostrou que dependendo do grau de captação, este método poderia distinguir entre uma enfermidade maligna ou benigna da pleura, com uma sensibilidade de 91%, especificidade de 100% e uma acurácia de 92%. Também se observou que os mesoteliomas do tipo “epitelial” tinham níveis mais baixos de captação que os de tipo “misto ou sarcomatoso”, mas sem uma diferença estatisticamente significativa.

O PET Scan pode ser usado junto com a TC e a RNM para definir a irresssecabilidade da doença (invasão trans-diafragmática, envolvimento contralateral ou mediastinal e comprometimento difuso da parede torácica) que são critérios atuais de exclusão da pneumonectomia extrapleural.

A avaliação diagnóstica: A propedêutica se inicia, na maioria das vezes, com a toracocentese, já que quase todos os pacientes se apresentam com derrame pleural. Este método faz o diagnóstico através da citologia, somente em cerca de 30 % dos casos.

A biópsia pleural percutânea proporciona o diagnóstico em mais de 1/3 dos casos, mas não oferece material suficiente para realizar imunohistoquímica que é essencial para o diagnóstico de mesotelioma.

O melhor método propedêutico para a obtenção de material adequado é a videotoracoscopia ou toracoscopia, já que a biópsia por punção e a citologia frequentemente são insuficientes, sobretudo quando se trata de diferenciar o mesotelioma de outros tumores que comprometem a pleura.

A torcotomia mínima (4 a 5 cm) é um método empregado em muitos centros na obtenção de material para o diagnóstico definitivo, sobretudo nos casos com dificuldade de acesso à

cavidade pleural. A toracoscopia deve ser feita no trajeto da futura toracotomia, e seu leito incluído na ressecção ulterior, evitando-se com isso o risco de recidiva na parede.

Avaliação prognóstica: O prognóstico mais favorável está associado ao tipo histológico epitelial, sem metástases ganglionares, sem dor torácica e com início dos sintomas nos últimos 6 meses. Na maioria das séries a localização à esquerda é vista como favorável, provavelmente por envolver menos perda de parênquima na ressecção radical.

Os indicadores de mau prognóstico são: tipo histológico, (misto ou sarcomatoso), trombocitose, febre de origem desconhecida, idade acima de 65 anos e um índice de Karnofsky baixo.

Tratamento: O rendimento terapêutico no mesotelioma difuso maligno é ainda muito baixo, com percentuais de cura insatisfatórios.

Nos últimos anos tem havido uma tendência à utilização de terapia neoadjuvante com quimioterapia baseada em cisplatina com o acréscimo de pemetrexed (ALIMTA). (Vogelzang, 2003) para os pacientes incapazes de tolerar a cisplatina, pemetrexed em associação com gemcitabina ou vinorelbina é uma alternativa adequada.

A cirurgia no tratamento do mesotelioma maligno: As alternativas cirúrgicas incluem: descorticação tumoral com preservação de parte ou de todo o parênquima pulmonar, uma cirurgia com menor morbimortalidade mais índice de recidiva mais alto; pleuropneumonectomia radical, a cirurgia mais agressiva que se pode fazer no tórax com retirada em bloco da pleura parietal e mediastinal, junto com o hemidiafragma e o pulmão adjacente. Esta é uma operação com maior chance de controle da doença, mas em algumas séries, a mortalidade aumentada anulou o benefício terapêutico na comparação com a descorticação. A evidência de extensão profunda no plano cissural antecipa a impossibilidade de descorticação. (Figura 3)

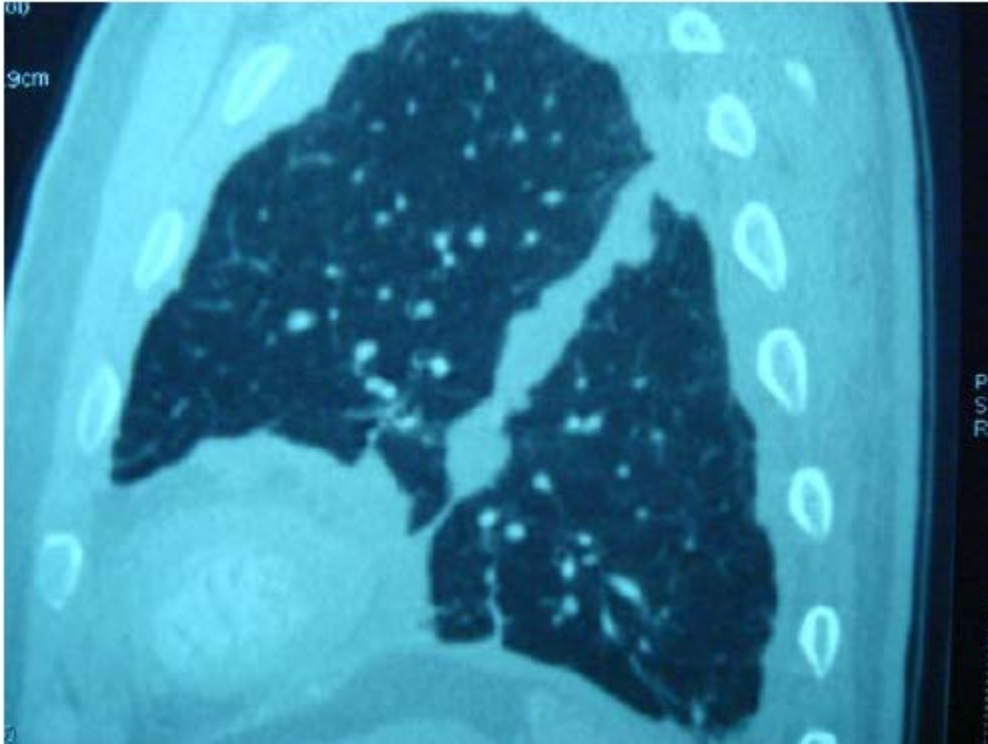


Figura 3. Extenso envolvimento do plano cissural pelo tumor inviabilizando a ressecção completa por descorticação tumoral.

Resultados da literatura na cirurgia no mesotelioma: Numa revisão recente Flores e cols (2008) revisaram a experiência de 663 pacientes tratados em três instituições e compararam os resultados da pleuropneumonectomia (n= 385) x descorticação/pleurectomia (n=278). O relato envolveu 538 homens e 125 mulheres e a idade média foi de 63 anos. Houve diferença significativa de sobrevida em relação ao estágio tumoral 1 a 4 ($P < .001$), histologia epitelióide versus não epitelióide ($P < .001$), pleuropneumonectomia versus pleurectomia/descorticação ($P < .001$), terapia multimodal versus cirurgia isolada ($P < .001$).

Os índices de melhor prognóstico são em pacientes com tumores de tipo epitelial e linfonodos negativos, com uma sobrevida de 74% e 39% em 2 e 5 anos respectivamente (Sugarbaker, 1999).

Este grupo de Boston descreveu já em 1999 a experiência com o tratamento cirúrgico de 183 pacientes, com uma mortalidade operatória de 3.8% e uma morbidade de 50%. A análise multivariada identificou três variáveis com importância prognóstica: 1. O tipo histológico epitelial (52% em 2 anos e 21% em 5 anos, com sobrevida média de 26 meses ($P = .0001$)). 2. Margens cirúrgicas livres (44% em 2 anos, 25% em 5 anos, e sobrevida média de 23 meses; $P = .02$), e 3. gânglios extrapleurais sem metástases (42% aos 2 anos, 17% aos 5 anos, média de 21 meses; $P = .004$). Trinta e um paciente que apresentavam as três variáveis positivas e alcançaram 68% em 2 anos, 46% em 5 anos e média de 51 meses ($P = .013$).

O mesmo grupo liderado pelo Dr. Sugarbaker (2011), com clara tendência a indicar a pleuropneumonectomia neste tipo de tumor publicou recentemente a experiência com 636 pacientes tratados com esta técnica e estabeleceu os fatores que tem impacto na sobrevida

em 3 anos, depois desse tipo de terapia. Entre os 636 pacientes operados, 117 (18%) sobreviveram 3 anos ou mais, e dos sobreviventes 33% eram mulheres. O tipo histológico epitelióide, série vermelha, branca e plaquetas normais, também tiveram impacto positivo na sobrevida. A idade média dos sobreviventes foi de 59 anos.

O volume do tumor estimado pela TC de tórax foi outro elemento recentemente incluído na estimativa prognóstica, (Gill, 2012).

Como a maior probabilidade de recorrência tumoral está relacionada com a recidiva local, inúmeras formas de tratamento tem sido testadas com a perspectiva de aumentar o controle local da doença. Entre essas, a terapia fotodinâmica, pós-ressecção tem sido recomendada, com a ideia de eliminar por calor, eventuais focos remanescentes do tumor na superfície pleural. A terapia fotodinâmica com emprego reconhecido em outras áreas ainda é considerada experimental no manejo do mesotelioma pleural, (Frieberg, 2009).

Uma grande série que reuniu 1365 pacientes de 6 centros de oncologia europeus, demonstrou benefícios modestos do tratamento cirúrgico comparado com a quimioterapia isolada. (Bovolato, 2014), o que mantém a controvérsia terapêutica.

Referências bibliográficas:

1) Bovolato P, Casadio C, Billè A, Ardisson F, Santambrogio L, Ratto GB, Garofalo G, Bedini AV, Garassino M, Porcu L, Torri V, Pastorino U Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma?: a multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. *J Thorac Oncol*. 2014 9:271-2.

2) Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, 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 Thor Cardiovasc. Surg* 1999;117:54-65.

3) Tan C Role of integrated 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in patients surveillance after multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. - *J Thorac Oncol* - 2010; 5: 385-8.

4) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2636–2644.

5) Flores RM. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Lung Cancer* 2005; 49(suppl 1):S71–S74.

6) Gill,RR, Richards, WG., Yeap, BY, Matsuoka,S,. Wolf,AS,. Gerbaudo,VH, Bueno,R, Sugarbaker,D, Hatabu,H: Epithelial Malignant Pleural Mesothelioma After Extrapleural Pneumonectomy: Stratification of Survival With CT-Derived Tumor Volume- *AJR*, 2012;198: 359-363.

7) Bölükbasa, S, Eberleinb M, Kudelina,N, Demesc, M,et al: Factors predicting poor survival after lung-sparing radical pleurectomy of IMIG stage III malignant pleural mesothelioma†- Eur J Cardiothorac Surg (2013) 44 (1): 119-123.

8) Sugarbaker, DJ, Wolf A., Chirieac, LR., Godleski, JL., Tilleman, TR., Jaklitsch, MT., Bueno R. Richards WG.: Clinical and pathological features of three-year survivors of malignant pleural mesothelioma following extrapleural pneumonectomy. Eur J Cardiothorac Surg.2011, 40 (2): 298-303.