

## Abordaje actual del mesotelioma pleural maligno

### *Current approach of malignant pleural mesothelioma*

Carlos H. Spector\*

Algunas particularidades de la enfermedad mesotelioma pleural maligno (MPM) generan controversias, en tanto que otras, por el momento, para los especialistas son concordancias. Entre estas últimas se encuentran la aceptación –como etiología– del contacto con asbesto, la necesidad de muestra histológica y análisis inmunohistoquímico como pruebas imprescindibles para el diagnóstico de certeza, y calificar el pronóstico como sombrío a pesar de los diversos tratamientos, debido tanto a las respuestas aleatorias como a las altas tasas de recurrencia. La quimioterapia, ya sea como tratamiento exclusivo o como parte de un plan combinado, suele ser pemetrexed-cisplatino o carboplatino. También se ha logrado consenso en que es preferible asociar la terapia radiante a quimioterapia o suministrarla sola con finalidad paliativa y que, cuando integra el tratamiento trimodal, conviene aplicarla después de una operación. No obstante, un reciente estudio no aporta evidencias que aconsejen el uso pautado de radiaciones posoperatorias<sup>1</sup>. En la actualidad no existe terapia personalizada absolutamente eficaz, por lo cual no se requiere el diagnóstico molecular rutinario. Se acepta que el tratamiento quirúrgico resulta a veces de utilidad como paliativo y en otras puede emplearse con intención curativa. El primero tiene preferente indicación cuando el derrame es importante y se reitera a pesar de las toracocentesis repetidas. Como curativo se lleva a cabo en casos muy seleccionados debido a las altas tasas de morbilidad y recurrencia, así como a la baja supervivencia posoperatoria. Esta decepcionante realidad podría explicarse por el carácter difuso y la usual propagación local del MPM, la magnitud enorme de la intervención radical, la consiguiente repercusión funcional de las resecciones ampliadas a pericardio y diafragma, la desprotección del muñón bronquial, y otras tantas secuelas que conlleva la privación de un área tan importante de parénquima. Si a pesar de semejante operación se cosechan tan magros beneficios, se explican los intentos de experimentar con nuevos recursos terapéuticos, los cuales todavía no han dado resultados como para recomendar su empleo electivo: uso local de agentes como en la quimioterapia hiper-térmica<sup>2</sup>, la hipotónica y la suministrada en aerosol<sup>3</sup>, la inmunoterapia<sup>4</sup>, sustancias antiangiogénicas, etcétera.

Los cirujanos somos integrantes destacados del equipo destinado a tratamiento multidisciplinario, tanto cuando se nos convoca para la obtención de muestras histológicas y para la estadificación, como cuando se nos consulta para la elección conjunta del tratamiento más apropiado a casos particulares. En la primera circunstancia, optaremos por la toracoscopia si hay exudado o por las biopsias con aguja cortante o a

cielo abierto si no existe cavidad pleural real ni virtual. Para estadificar practicamos alguna forma de exploración del mediastino. Cuando participamos para elegir el mejor tratamiento, hemos de optar entre pleurodesis para evitar reproducción del derrame, y otras técnicas cuyo objetivo es reducir la carga tumoral. Sabemos que es casi vana la ilusión de dejar completamente libre de neoplasia a un paciente con MPM. Por eso, aunque la pleuroneumectomía extrapleural sea posible, muchos centros han optado por llevar a cabo pleurectomía/decorticación, la cual aunque no tan “radical”, da lugar a menos complicaciones graves, a veces fatales, y a una mejor supervivencia. Esa fue la conclusión de un estudio multicéntrico sobre 663 pacientes operados en 3 instituciones<sup>5</sup>. Sin embargo, del análisis crítico de este y otros trabajos surge que la elección entre pleurectomía/decorticación y neumonectomía extrapleural no fue producto de la aleatorización entre pacientes de similares características, de modo que los respectivos grupos no son equivalentes como para excluir sesgos en la interpretación de los resultados y deducir de ellos recomendaciones fundamentadas. Por otra parte, la pleurectomía/decorticación es a veces parcial y otras implica incorporar diafragma y pericardio a la pieza de exéresis, aunque se preserve el pulmón en ambos casos. Por ello es importante verificar que sea homogéneo el grupo de pacientes resecaados con conservación de parénquima pulmonar.

Una reciente revisión sistemática que incluyó 16 estudios destinados a evaluar evidencia sobre seguridad y eficacia de la cirugía del MPM<sup>6</sup> concluyó que, a partir de la comparación entre pleurectomía/decorticación por una parte y neumonectomía extrapleural por la otra, no es posible responder en forma cierta cuál de ellos otorga mejores beneficios. Tan frustrantes suelen ser los resultados de los tratamientos que en las pautas clínicas de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)<sup>7</sup> se menciona con el calificativo de “éxito terapéutico” aquel asignado a un paciente que, habiendo recibido terapia de inducción y luego de practicarsele neumonectomía extrapleural y radioterapia posoperatoria, permanecía vivo 90 días después, sin enfermedad en progresión y sin alta toxicidad<sup>8</sup>.

En el trabajo de Ruiz y cols.<sup>9</sup> incluido en este número no se menciona la utilización de la PET/TC para pleuropatías con sospecha o confirmación de MPM. En nuestra experiencia ha sido muy útil para dirigir las biopsias con mayor precisión, medir en forma objetiva la respuesta a quimioterapia, verificar la existencia de otras posibles zonas hipermetabólicas fuera del hemitórax afectado y atender, durante la exploración, áreas lejanas sospechosas de estar también comprometidas.

Tampoco se menciona en forma explícita la utilidad de la resonancia para complementar la tomografía computarizada si se requiere evaluar mejor la progresión en el preoperatorio.

En nuestra serie de pacientes, la decorticación pocas veces nos ha dejado satisfechos, debido a que con frecuencia no encontramos un plano completo para separar todo el tejido tumoral del pulmón sano subyacente, y, en caso de incorporar parénquima por necesidad, el área cruenta que allí queda, suele ser fuente de aerorragia posoperatoria. La pleuroneumotomía con resección de diafragma y pericardio, tal como la llevan a cabo Ruiz y cols., es la conducta que seguimos en los pocos casos en que los pacientes se encuentran en condiciones de una operación de semejanza magnitud, después de quimioterapia de inducción. En nuestros operados hemos resecado el área de pared donde antes estuvo instalado el tubo para drenaje o se hubiera realizado biopsia por punción (toracoscópica o a cielo abierto a través de incisión pequeña), a los efectos de evitar que más tarde se desarrollen posibles implantes. A pesar de que contábamos con el equipamiento para quimioterapia hipertérmica intrapleural, porque el procedimiento se empleó en carcinomas

abdominales para irrigar el peritoneo, desconocíamos los eventuales riesgos de afectar el epicardio y cuáles podrían ser los efectos perjudiciales de dosis incontrollables del fármaco difundido en el abdomen, razón por la cual nos abstuvimos de llevarlo a cabo. Mediante tratamiento trimodal hemos logrado solo en un caso una supervivencia mayor de 4 años sin evidencia de enfermedad. Al igual que el resto de los cirujanos que han publicado sobre tratamiento del MPM difuso, adherimos a la terapéutica combinada y a la necesidad de buscar nuevos recursos debido a los muy magros resultados que con los actuales se obtienen, especialmente las recurrencias en el hemitórax operado, tal como se publicó recientemente<sup>10</sup>.

El trabajo de Ruiz y cols. aporta una serie significativa a la literatura argentina sobre el tema y asigna a cada una de las técnicas quirúrgicas las indicaciones que a nuestro criterio corresponden, en coincidencia con las guías terapéuticas que siguen otros centros con experiencia en este tipo de patología.

*\*Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales (UCES) y Prof. Titular consulto de la Universidad de Buenos Aires (UBA).*

#### Referencias bibliográficas

1. Stahl RA, Riesterer O, Xyrafas A, Opitz I, Beyeler M, Ochsenbein A, Früh M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(6):1651-8.
2. Sugarbaker DJ, Gill RR, Yeap BY, Wolf AS, DaSilva MC, Baldini EH, Bueno R, et al. Hyperthermic intraoperative pleural cisplatin chemotherapy extends interval to recurrence and survival among low-risk patients with malignant pleural mesothelioma undergoing surgical macroscopic complete resection. *J Thor & Cardiovasc Surg*. 2013;145(4):955-63.
3. Shoeb O. Efficacy and Safety of PIPAC/PITAC in Gastric, Ovarian, Colorectal Cancer and Mesothelioma With Pleural Carcinomatosis. (PIPAC/PITAC) Clinical Trials.gov A service of the U.S. National Institutes of Health <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02720835> Consultado en junio de 2016.
4. Ceresoli GL, Bonomi M, Sauta MG (2016): Immune checkpoint inhibitors in malignant pleural mesothelioma: promises and challenges- Expert Review of Anticancer Therapy, <http://dx.doi.org/10.1080/14737140.2016.1191951> Consultado en junio de 2016.
5. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: Results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:620-6.
6. Papaspyros S, Papaspyros S. Management of Malignant Pleural Mesothelioma: Impact of Surgery on Survival and Quality of Life—Relation to Chemotherapy, Radiotherapy, and Alternative Therapies. *ISRN Surgery* 2014; 2014, Article ID 817203, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/817203> Consultado en junio de 2016.
7. Baas P, Fennell D, Kerr K M, Van Schil PE, Haas RL, Peters S (on behalf of the ESMO Guidelines Committee). Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26 (Supplement 5): v31-v39.
8. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, Van de Pol M, Hasan B, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Resp J*. 2010;36:1362-9. [erj.ersjournals.com/content/36/6/1362](http://erj.ersjournals.com/content/36/6/1362)
9. Ruiz CA, Gloazzo EA, Giacoia AD, Otero WG. Mesotelioma pleural maligno. *Rev Argent Cirug*. 2016;108(3):109-112.
10. Baldini EH, Richards WG, Gill RR, Goodman BM, Winfrey OK, Eisen HM, et al. Updated patterns of failure after multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(5):1374-81.