

CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE

Mesotelioma maligno – um desafio diagnóstico

Malignant mesothelioma – a diagnostic challenge

MARIA JOÃO MARTA¹, JOÃO SANTOS SILVA², ANABELA OLIVEIRA³, J. A. SAAVEDRA⁴

RESUMO

O mesotelioma maligno é uma neoplasia rara associada, em 80 % dos casos, a exposição prolongada a asbestos, existindo um período de latência de 20 a 50 anos. O seu tratamento é quase sempre paliativo, dada a extensão da doença

ABSTRACT

Malignant mesothelioma is a rare neoplasm associated, in 80% of the cases, with exposure to asbestos fibres, with a latency period between 20 and 50 years. The treatment is palliative in most cases because of the extension of the disease at the

Hospital de Santa Maria. Serviço de Medicina I (Director: Prof. Doutor L. Ravara)

¹ Interna do Complementar de Medicina Interna do Hospital de Santa Maria. Assistente Livre da Cadeira de Genética da Faculdade de Medicina de Lisboa.

² Interno do Complementar de Medicina Interna do Hospital de Santa Maria.

³ Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Hospital de Santa Maria. Assistente convidada da Cadeira de Medicina III da Faculdade de Medicina de Lisboa.

⁴ Chefe de Serviço do Hospital de Santa Maria. Assistente Convidado da Cadeira de Medicina III da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Recebido para publicação/Received for publication: 03.07.16

Aceite para publicação/Accepted for publication: 03.08.13

aquando do diagnóstico, sendo o tumor pouco sensível à quimioterapia e à radioterapia. A sobrevivência média varia entre 4 e 18 meses, raramente ultrapassando os 5 anos.

Apresenta-se o caso de um homem, de 82 anos, ex-marinheiro, com neoplasia da próstata em fase de “escape” hormonal, internado por tosse seca e dispneia, tendo sido documentado extenso derrame pleural à direita. Foi colocada como primeira hipótese a origem metastática, não esquecendo a infecciosa e a neoplásica primitiva. A toracocentese com biópsia pleural permitiu o diagnóstico de mesotelioma maligno do tipo epitelial, confirmado por toracoscopia, associado a exposição ocupacional prolongada a asbestos. Sem indicação cirúrgica, efectuou quimioterapia com gencitabina e cisplatina associada a pleurodese, com bom resultado clínico. No entanto, a presença de duas neoplasias malignas, aspecto não muito frequente na prática clínica, vem ensombrar o diagnóstico, especialmente pelo mesotelioma maligno do tipo epitelial no estágio II de Butchart. São abordadas novas técnicas de diagnóstico diferencial com o adenocarcinoma metastático, bem como “armas terapêuticas” promissoras, actualmente em investigação.

REV PORT PNEUMOL 2003; IX (5): 411-425

Palavras-chave: Mesotelioma maligno, Asbestos, Toracoscopia

time of diagnosis. Mesothelioma is a resistant tumour to chemotherapy and radiotherapy. Overall survival varies between 4 and 18 months, rarely over 5 years.

The authors present a case of a 82-year-old man, ex-sailor, with prostatic neoplasm in hormonal “escape” phase, admitted with cough and dyspnea. The chest radiograph showed extense right pleural effusion. The diagnostic hypothesis were metastatic, infectious and primitive neoplasm origin. Pleural biopsy revealed epithelial malignant mesothelioma confirmed by thoracoscopy, associated with prolonged occupational exposure to asbestos fibres. Without surgery indication the patient was submitted to chemotherapy with gencitabin and cisplatin asociated with pleurodesis. Although he improved clinically, the presence of two malignant neoplasms, a rare situation in clinical practice, is associated with a poor prognosis, especially condicionated by the epithelial malignant mesothelioma in Butchart stage II. Finally, we discussed new differential diagnostic techniques with metastatic adenocarcinoma and target therapies under study.

REV PORT PNEUMOL 2003; IX (5): 411-425

Key-words: Malignant mesothelioma, Asbestos, Thoracoscopy

INTRODUÇÃO

O mesotelioma maligno é um tumor primário da pleura com origem nas células mesoteliais que revestem o espaço pleural^{1,2}. Predomina em indivíduos do sexo masculino relativamente aos do sexo feminino^{5:1}, acima da 4.^a década de vida³⁻⁵.

O mesotelioma maligno é uma doença multifactorial. Na sua etiopatogenia, que, apesar da

intensa investigação, se encontra pouco esclarecida, estão envolvidos factores genéticos e ambientais. Hirvonen e col⁶ sugeriram que os indivíduos portadores da deleção homozigótica do gene glutatião-S-transferase-M1 (GSTM1) e do genótipo acetilação lenta da N-acetiltransferase (NAT2) apresentavam maior probabilidade de vir a desenvolver a doença. Em cerca de 80% dos casos existe uma história de exposição a as-

bestos, com um período de latência de 20 a 50 anos entre a exposição e o aparecimento da doença^{1-3,5,7}. O risco de desenvolvimento de mesotelioma maligno depende, sobretudo, das dimensões das fibras de asbestos e não da sua composição química. As fibras longas e finas têm maior potencial carcinogénio, pelo facto de penetrarem mais facilmente no pulmão e da incapacidade dos fagócitos em as digerir, conduzindo à activação das células polimorfonucleares com produção de radicais livres de oxigénio e consequente mutação das células mesoteliais⁸. Recentemente, foi proposta uma etiologia viral, tendo sido referida a sua associação com o vírus símio 40 (SV40)^{2,5,9}.

Nos últimos anos, a incidência de mesotelioma maligno tem vindo a aumentar, associada à intensa exposição ocupacional aos asbestos¹⁰, prevendo-se um pico nas próximas duas décadas².

Neste artigo, os autores apresentam o caso clínico de um homem de 82 anos, com o diagnóstico de neoplasia da próstata, internado por extenso derrame pleural à direita, a quem foi diagnosticado mesotelioma maligno, associado à exposição prolongada aos asbestos.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 82 anos, de raça caucasiana, casado, natural e residente em Lisboa, reformado desde há cerca de 20 anos (ex-marinheiro na marinha mercante). Aparentemente saudável até 1997, altura em que lhe foi diagnosticada neoplasia da próstata, com base na elevação do antigénio específico da próstata (PSA), na sequência do aparecimento de dificuldade em iniciar a micção e polaquiúria. Nesse contexto, foi-lhe proposta terapêutica hormonal com flutamida e triptorelina que manteve até Agosto de 2001, data em que, por marcada elevação do valor do PSA total, interpretada como doença neoplásica localmente avançada, foi

substituída por estramustina fosfato sódica e difosfato de dietilestilbestrol. Cerca de 3 semanas antes do actual internamento, inicia queixas de astenia, adinamia, anorexia e emagrecimento não quantificado e, ainda, tosse não produtiva e dificuldade respiratória progressivas, que o levaram a recorrer ao Serviço de Urgência Central do Hospital de Santa Maria. Negava outras queixas respiratórias ou urinárias, para além das mencionadas, bem como cardíacas ou digestivas. Nos antecedentes pessoais salientava-se história de hipertensão arterial controlada com indapamida, fibrilhação auricular crónica e exposição profissional prolongada a fibras de asbestos utilizadas no isolamento dos navios da marinha mercante. Os antecedentes familiares eram irrelevantes no contexto clínico. À observação, o doente encontrava-se consciente e colaborante com idade aparente inferior à real mas emagrecido (índice de massa corporal de 24 kg/m²), sem adenomegalias ou edemas generalizados. Apirético. Pressão arterial ±139/95 mmHg, frequência cardíaca central ± 100 p.p.m. arritmica. Eupneico. Conjuntivas ligeiramente descoradas, mas hidratadas. Escleróticas anictéricas. Carótidas com pulso arritmico, sem sopros. Jugulares sem alterações. Auscultação cardíaca com arritmia completa, S1 e S2 e sopro mesossistólico grau II-III/VI na área mitral. Semiologia de derrame pleural em toda a extensão do hemitórax direito. Abdómen sem alterações. Próstata de dimensões e consistência aumentadas, sobretudo à custa do lobo direito, com contornos regulares e superfície lisa. Membros sem alterações, excepto pulsos periféricos arritmicos.

Laboratorialmente salientava-se a presença de anemia normocítica normocrómica (hemoglobina: 11,7 g/dl), leucocitose de 15.600'10⁹/L sem neutrofilia, elevação da proteína C reactiva: 8,5 mg/dl (<0,5), da velocidade de sedimentação: 98 mm e do fibrinogénio: 735 mg/dl (200-400), hipocaliemia de 3,2 mmol/L e gasimetria arterial com hipoxemia de 66,7 mmHg, sem retenção de CO₂.

O electrocardiograma mostrou fibrilhação auricular com resposta ventricular de, aproximadamente, 100/minuto, bloqueio bifasciculado de ramo e extrassístole ventricular isolada (Fig. 1).

A telerradiografia do tórax pósterio-anterior apresentava hipotransparência heterogénea em toda a extensão do hemitórax direito (Fig. 2).

Foi colocada como hipótese de diagnóstico a existência de derrame pleural de etiologia neoplásica *versus* infecciosa. A apoiar a hipótese de etiologia neoplásica, muito provavelmente metastática e tendo como neoplasia primitiva a da próstata, temos o facto de o derrame ser unilateral, ainda que à direita, e a ausência de sinais e sintomas sugestivos de patologias condicionantes de volumosos derrames, como insuficiência cardíaca congestiva, síndrome nefrótica, doença hepática crónica ou do conectivo. A hipótese de uma etiologia infecciosa, nomeadamente tuberculose, foi corroborada pela elevação dos parâmetros inflamatórios, apesar da ausência de febre. A reactivação de uma primoinfecção preexistente seria condicionada pela

diminuição das defesas imunitárias, associada à idade e à presença de doença neoplásica. Menos provável a hipótese do derrame ser secundário a um tumor primitivo do pulmão, da pleura ou com outra localização.

A toracocentese evacuadora e exploradora realizada permitiu a drenagem de 500 cc de líquido amarelo-esverdeado com características de exsudado, cujo exame citológico apresentava 200 células/mm³ não caracterizadas. O exame bacteriológico foi negativo e o exame anatómopatológico apresentava aspectos sugestivos de hiperplasia mesotelial reactiva.

O ecocardiograma modo M, 2D, Doppler mostrou dilatação biauricular e doença fibrocalcificante mitroaórtica (Fig. 3).

A tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica documentou volumoso derrame pleural à direita, com zonas de septação, condicionando colapso dos lobos inferior e médio do pulmão subjacente, pleura espessada com placas calcificadas bilateralmente, próstata globosa e ligeiramente heterogénea e bexiga com parede



Fig. 1— Electrocardiograma: fibrilhação auricular com resposta ventricular de \pm 100/minuto, bloqueio bifasciculado de ramo, extrassístole ventricular isolada.

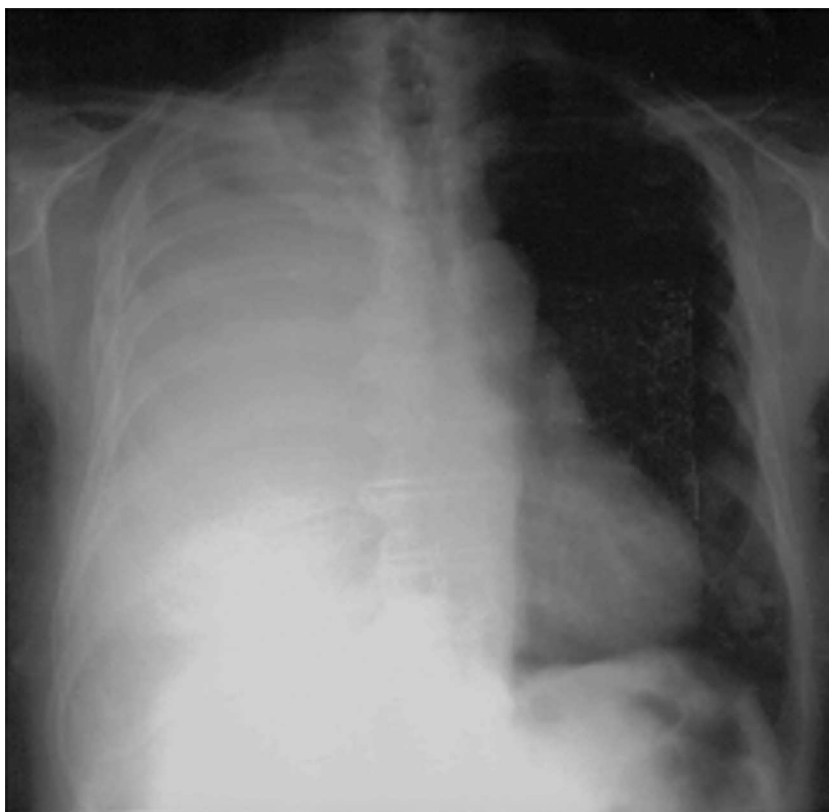


Fig. 2 — Telerradiografia do tórax pósterio-anterior: hipotransparência heterogênea em toda a extensão do hemitórax direito.

ligeiramente espessada de forma difusa (Fig. 4).

Na cintigrafia óssea não se observou a presença de lesões metastáticas (Fig. 5).

A biópsia pleural revelou aspectos sugestivos de mesotelioma maligno do tipo epitelial, nomeadamente, tecido de neoplasia maligna com alguns aspectos papilares, cujo estudo imuno-histoquímico mostrou marcação para citoqueratina (CK) 7 e calretinina e marcação ligeira para antígeno carcinoembrionário (CEA), com ausência de marcação para CK 20 e PSA (Fig. 6).

Tratando-se de um doente de 82 anos, com um diagnóstico prévio de neoplasia da próstata, a que se associou uma nova neoplasia em estágio avançado, as medidas terapêuticas com intuito

curativo, nomeadamente cirúrgicas, foram ultrapassadas, pelo que iniciou terapêutica paliativa com toracocentese evacuadora, oxigenoterapia e analgesia.

Face à evolução clínica, com derrame pleural rapidamente recidivante após a realização de toracocenteses evacuadoras, foi realizada toracoscopia. Observou-se atelectasia total do pulmão direito, infiltração tumoral difusa da pleura, envolvendo a pleura parietal, diafragmática, visceral e mediastínica e membranas hialinas sugestivas de asbestose (Fig. 7). Foi efectuada talcagem (3g de talco em pó) e colocada drenagem torácica, constatando-se rápida recidiva do derrame pleural.

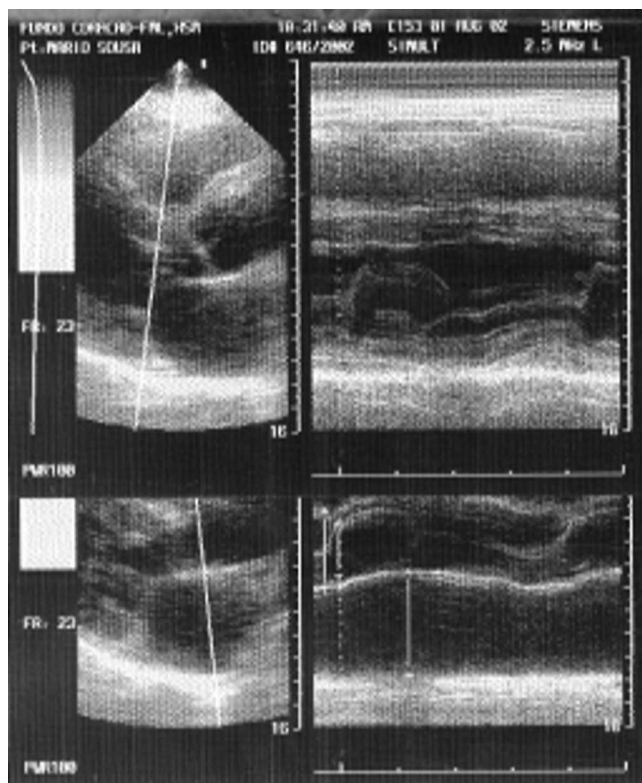
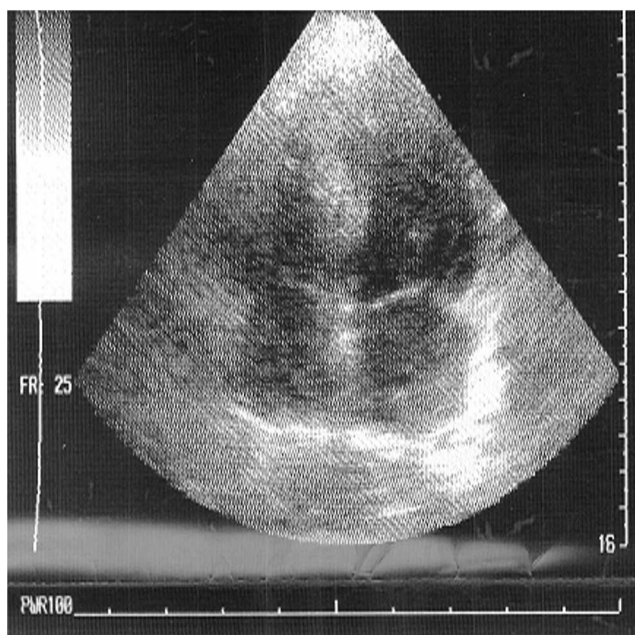


Fig. 3 — Ecocardiograma modo M, bidimensional, Doppler: dilatação biauricular, doença fibro-calcificante mitroaórtica.

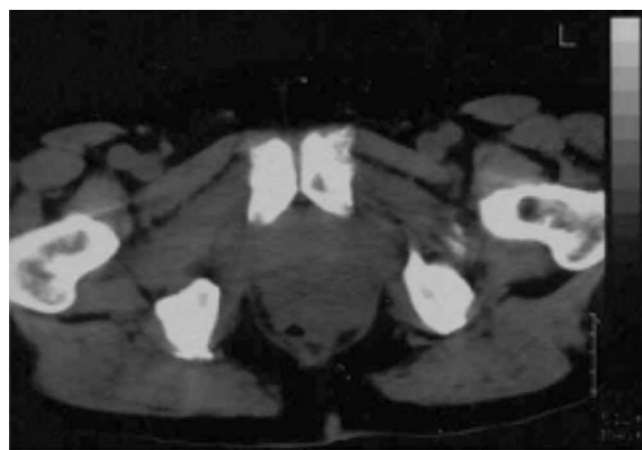
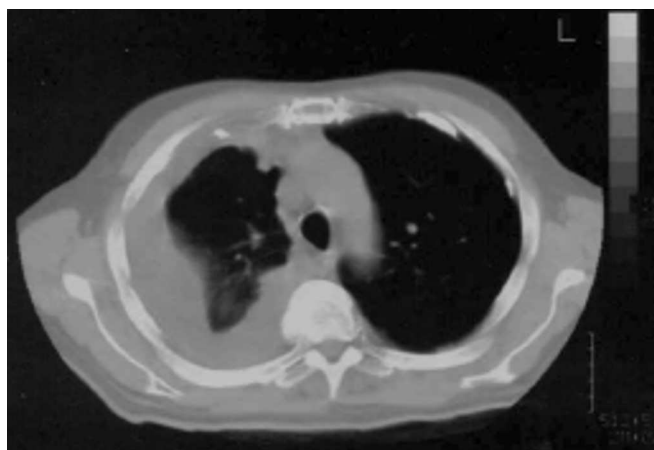


Fig. 4 — Tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica: volumoso derrame pleural direito, com zonas de septação e colapso do pulmão subjacente, pleura espessada com placas calcificadas, próstata globosa e heterogênea, bexiga com parede difusamente espessada.

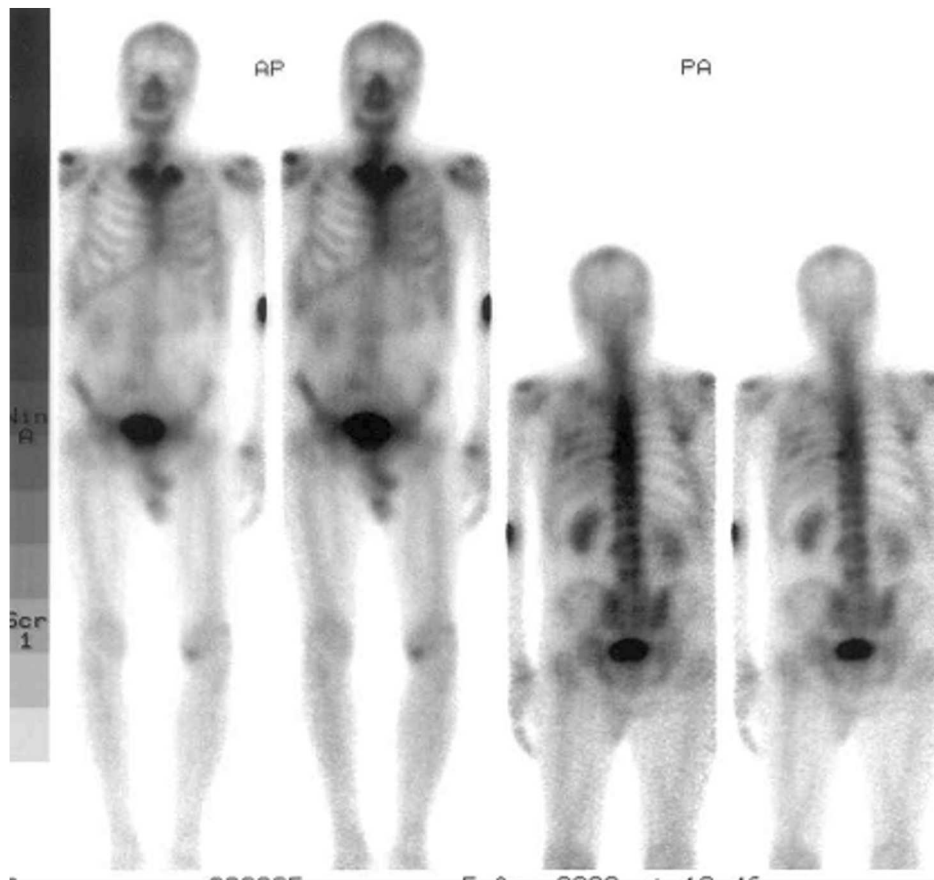


Fig. 5 — Cintigrafia óssea: sem evidência de metástases

Os resultados da toracoscopia, da biópsia pleural e da tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica permitiram classificar o mesotelioma maligno da pleura no estágio II ($T_2N_0M_0$) do sistema de classificação de Butchart e, associando os resultados da cintigrafia óssea, foi possível classificar a neoplasia da próstata no estágio $T_4N_0M_0$ do sistema TNM.

Nos dias subsequentes o doente apresentou franca melhoria clínica, tendo alta ao 25.º dia

de internamento dirigido ao Hospital de Dia de Pneumologia Oncológica, onde efectuou quimioterapia com gencitabina e cisplatina com estabilização do quadro clínico.

O prognóstico é extremamente reservado, dada a presença de duas neoplasias malignas, aspecto não muito frequente na prática clínica, especialmente pelo mesotelioma maligno do tipo epitelial no estágio II.

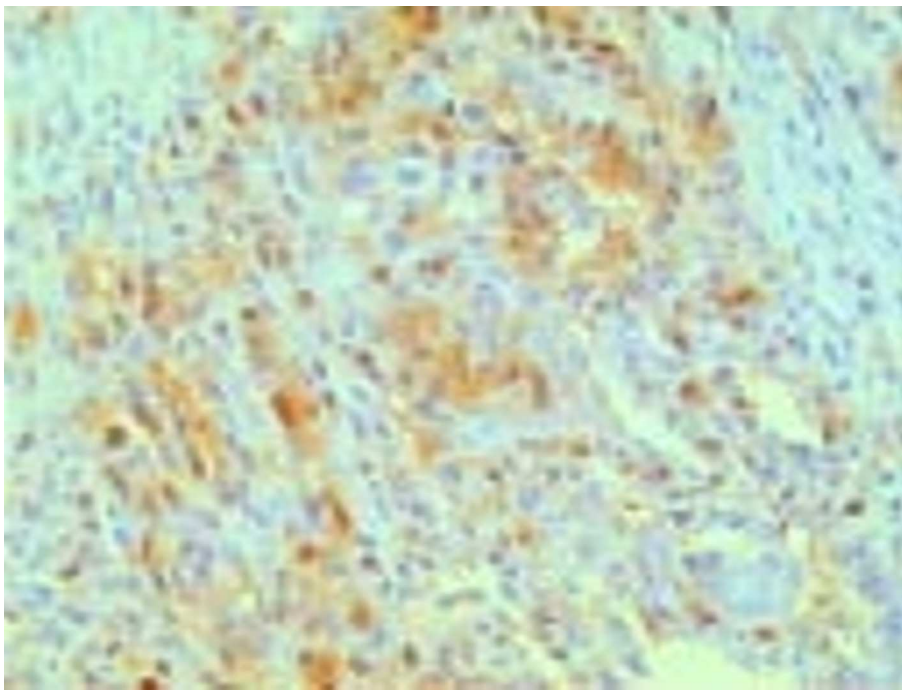
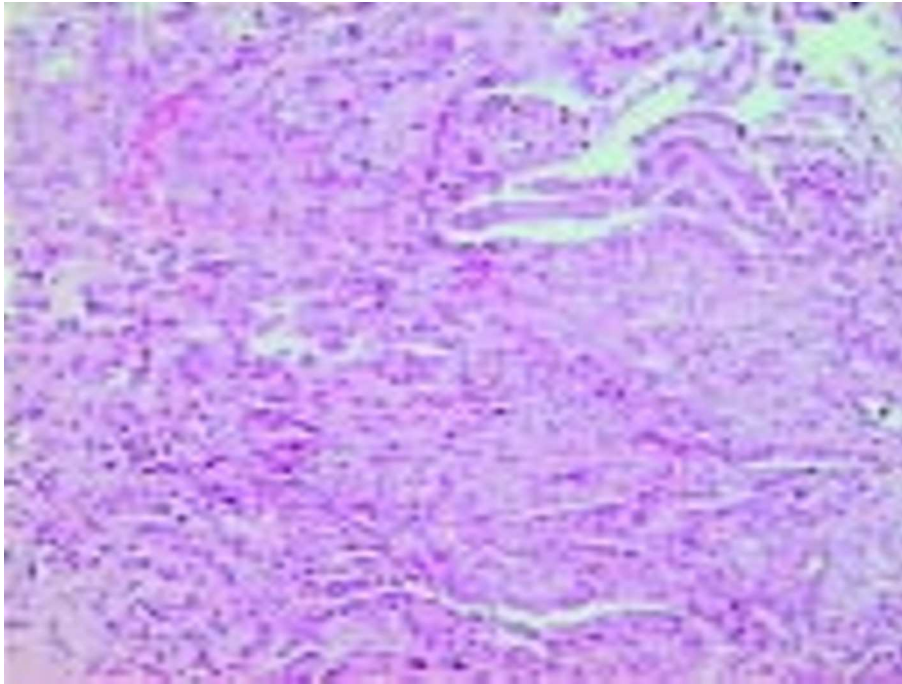


Fig. 6 — Biópsia pleural: mesotelioma maligno do tipo epitelial; estudo imuno-histoquímico: marcação para CK 7 e calretinina e marcação ligeira para CEA, com ausência de marcação para CK 20 e PSA.



Fig. 7 — Toracoscopia: membranas hialinas sugestivas de asbestose.

DISCUSSÃO

O mesotelioma maligno surge predominantemente na pleura visceral ou parietal dos lobos inferiores, invadindo, posteriormente, as cisuras pulmonares, o diafragma, o pericárdio e o peritôneu¹⁰. A sua apresentação clínica é variável, dependendo do estágio da doença⁵. Na maioria dos casos, caracteriza-se por dor torácica (40%), tosse (60%) e/ou dispneia (80%) de agravamento progressivo, esta associada à presença de derrame pleural ou ao envolvimento progressivo do pulmão pelo tumor^{1,3,5,11-12}. A evolução do derrame pleural varia entre a septação e o seu desaparecimento com formação de massas tumorais que rapidamente invadem as estruturas adjacentes³. Dada a inespecificidade do quadro clínico existe, geralmente, um intervalo de 3 a 6 meses entre o início dos sintomas e o diagnóstico, realizado num estágio avançado da doença¹¹.

O diagnóstico pode ser suspeitado com base nos achados radiológicos, sendo a sua confirmação realizada por técnicas invasivas como a toracocentese, a biópsia pleural e/ou a toracoscopia^{5,10-11}.

A telerradiografia do tórax pode apresentar derrame pleural (92% dos casos) ou espessamento difuso da pleura (7% dos casos), com ou sem calcificações pleurais³⁻⁵. Após a drenagem do derrame frequentemente é possível observarem-se massas mamilonadas, múltiplas e policíclicas³.

O líquido pleural apresenta um aspecto sero-hemático ou hemático, com níveis elevados de ácido hialurônico (>0,8 mg/ml) e, em 30 a 50% dos casos, elevado número de células mesoteliais, cujo estudo citológico revela alterações nucleares, embora raramente permitam o diagnóstico³.

O mesotelioma maligno possui três variantes histológicas: epitelial, sarcomatosa e de células mistas, sendo a epitelial a mais frequente e com

melhor prognóstico^{2,5,11}. A biópsia pleural tem uma baixa sensibilidade e especificidade no seu diagnóstico (entre 0 e 64% e entre 6 e 38%, respectivamente)¹³.

A toracoscopia está indicada em todos os doentes com suspeita de mesotelioma maligno. Tem a vantagem de permitir a observação macroscópica das lesões, avaliar a sua extensão e efectuar biópsias dirigidas, com obtenção de material para exame anatomopatológico de idêntica qualidade ao obtido por toracotomia^{3,14}. Permite, ainda, a lise de aderências pleurais, descorticação parcial, pleurectomia e/ou esclerose química directa¹⁵. Na maioria dos doentes a cavidade pleural não apresenta aderências ou estas são escassas, observando-se a presença de placas ou nódulos (com diâmetro de escassos milímetros a cerca de 10 cm, translúcidos, de cor clara ou amarelada, superfície lisa, sésseis ou pediculados, por vezes assemelhando-se a “bagos de uva”, pouco vascularizados, friáveis contendo um líquido viscoso ou duros) associados a uma pleura espessa (2 a 5 cm), dura e com pouco elasticidade¹³. Tem como desvantagens ser um método dispendioso, agressivo, limitado a centros especializados e ter como complicações pneumotórax, hemotórax, enfisema subcutâneo e risco de implantação de neoplasia em 4% dos doentes¹⁰.

A tomografia computadorizada e/ou a ressonância magnética nuclear complementam a toracoscopia permitindo avaliar a extensão da doença e a possibilidade de ressecção cirúrgica do tumor¹¹.

O diagnóstico diferencial com adenocarcinoma metastático pode ser realizado através do estudo anatomopatológico com recurso a técnicas de histoquímica, imunohistoquímica e microscopia electrónica^{3,5,11}, associado ao doseamento de marcadores tumorais. Dentro das técnicas de histoquímica destaca-se a coloração pelo ácido periódico de Schiff e mucicarmina⁵. A imunohistoquímica através da determinação das CK 20 e 7, 5/6, da calretinina e do CD44H constitui

um precioso auxiliar. As CK 20 e CK 7 permitem o diagnóstico diferencial entre mesotelioma e adenocarcinoma colo-rectal metastático. Neste é típico o padrão CK 20+/CK 7-, o qual se encontra ausente no mesotelioma CK 20-/CK 7+^{2,16-18}. A CK 5/6 é outro marcador que permite distinguir o mesotelioma epitelial da pleura do adenocarcinoma do pulmão^{2,19-20}. Recentemente foi sugerida a existência de anticorpos associados ao mesotelioma, como a calretinina, a trombomodulina e o CD44H². A calretinina (proteína de ligação ao cálcio expressa nos neurónios do sistema nervoso central e periférico) é um marcador selectivo para as células mesoteliais, com uma sensibilidade e especificidade de 100%, encontrando-se ausente no adenocarcinoma. Porém, não permite distinguir as células mesoteliais reactivas das células malignas²¹⁻²³. A microscopia electrónica permite demonstrar a presença de microvilosidades finas e alongadas nas células do mesotelioma, ausentes nas células do adenocarcinoma tendo, no entanto, a desvantagem de ser dispendiosa e demorada. Relativamente aos marcadores tumorais, as células do mesotelioma expressam elevados níveis de CK 19, sendo os seus fragmentos solúveis detectados através do ensaio CYFRA 21.1. Elevados níveis de CYFRA 21.1 e baixos níveis de CEA são sugestivos de mesotelioma, enquanto elevados níveis de CEA associados ou não a elevados níveis de CYFRA 21.1 são sugestivos de derrame pleural metastático. A determinação destes marcadores tumorais, cuja sensibilidade é maior no líquido pleural do que no sangue, está indicada quando os doentes não têm condições clínicas para formas de abordagem diagnóstica mais agressivas (biópsia pleural/toracoscopia) e o exame citológico é inespecífico¹⁰.

Actualmente existem várias classificações para estadiamento do mesotelioma maligno, as quais estão descritas nos quadros I, II e III^{5,12-13,24-25}.

O tratamento do mesotelioma maligno é paliativo na quase totalidade dos casos, sendo o

tratamento cirúrgico o único potencialmente curativo, raramente possível dada a extensão da doença aquando do diagnóstico. O tumor é pouco sensível à quimioterapia e à radioterapia¹⁻³.

A intervenção cirúrgica está indicada quando é necessário realizar toracoscopia ou toracotomia diagnóstica, pleurectomia ou pleuropneumonec-tomia (PPE) na doença em estágio inicial, potencialmente ressecável ou terapêutica paliativa com pleurodese ou descorticação para a doença em estágio avançado, irressecável^{10,26}. A pleurectomia parietal consiste na descorticação completa do pulmão, nomeadamente ressecção da pleura visceral e da pleura parietal, podendo incluir a ressecção do pericárdio, do diafragma e dos nódulos pulmonares^{5,10,26}. A mortalidade operatória varia entre 1 e 5% e o tempo médio de sobrevida entre 9 e 18,3 meses^{5,26}. Podem surgir como complicações fistula broncopleural, hemorragia, enfisema subcutâneo, ressecção incompleta do tumor e, raramente, empiema e paralisia das cordas vocais²⁶. A PPE consiste na remoção em bloco da pleura parietal, do pulmão, do diafragma e do pericárdio homolaterais^{5,26}. Está indicada no estágio I, encontrando-se associada a uma elevada morbidade e mortalidade (5 a 35%)^{10,26}. Isoladamente não aumenta a sobrevida do doente²⁶. Alguns autores²⁷ sugerem que, apesar de permitir o controlo local da doença, aumenta o risco de disseminação metastática à distância. A complicação mais frequente é a arritmia supra-ventricular em 25 a 40% dos doentes, seguida da pneumonia do pulmão contralateral. Outras complicações incluem o empiema, o quilotórax, a paralisia das cordas vocais, o enfarte agudo do miocárdio e a insuficiência cardíaca congestiva²⁶.

O mesotelioma maligno apresenta uma baixa sensibilidade à quimioterapia, não existindo actualmente nenhum regime considerado eficaz no seu tratamento^{7,26}. Dentro dos vários agentes estudados as antraciclínas, os compostos de platina e os agentes alquilantes demonstraram escassa actividade contra o mesotelioma^{7,28-35}.

Não foi demonstrada vantagem da quimioterapia combinada relativamente aos regimes constituídos por um único agente^{5,7}. Recentemente, um estudo australiano, envolvendo a cisplatina associada à gencitabina, demonstrou uma taxa de resposta superior a 50% e uma melhoria sintomática em 90% dos doentes²⁶. Encontra-se em investigação o uso de quimioterapia intrapleural, baseado no pressuposto de permitir elevadas doses locais do fármaco, com escassos efeitos sistémicos. Entre os vários agentes estudados a doxorubicina conduziu a um aumento da sobrevivência de 21 meses⁷.

A radioterapia, à semelhança da quimioterapia, é ineficaz no prolongamento da sobrevivência pelo facto de a elevada dose de radiação necessária (mais de 5000 cGy) e a área a abranger comprometerem estruturas vitais adjacentes²⁶. Está indicada como adjuvante da cirurgia, sob a forma de feixe externo ou de braquiterapia (instilação intrapleural directa de radioisótopos), com o objectivo do controlo local da doença²⁶. Como complicações podem surgir náuseas, vómitos, hepatite, esofagite, mielite, miocardite e/ou pneumonite²⁶.

A cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia isoladas são ineficazes^{2,12}, sendo a PPE isolada a modalidade terapêutica associada a um período mais prolongado sem doença e a maior citorredução tumoral¹². Actualmente apenas a PPE seguida da quimioterapia e da radioterapia adjuvantes apresentam aumento da sobrevivência aos 5 anos para 40%, na doença em estágio precoce. Esta terapêutica tripla está indicada nos doentes no estágio I de Butchart ou nos estádios I ou II de Brigham, isto é, naqueles em que a doença está limitada a um espaço pleural, sem invasão dos órgãos do mediastino ou transdiagramática^{2,5,12,36-37}.

A terapêutica paliativa envolve o tratamento da dispneia e da dor torácica. A primeira está associada ao derrame pleural e ao encarceramento do pulmão pelo tumor e a segunda à invasão pelo

QUADRO I

Sistema de Estadiamento de Butchart

| |
|---|
| Estádio IA: envolvimento da pleura parietal e/ou diafragmática Estádio IB: envolvimento da pleura visceral homolateral Estádio II: extensão à parede torácica, mediastino ou pericárdio Estádio III: extensão ao abdómen e gânglios linfáticos justa-torácicos Estádio IV: metastização à distância |
|---|

(Adaptado de Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC et al. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. Thorax 1976; 31: 15-24)

tumor das estruturas da parede torácica, incluindo a pleura parietal, as costelas, os músculos e, principalmente, os nervos intercostais²⁶. Dentro das várias abordagens do derrame pleural recorrente existe a pleurodese, a pleurectomia e o *shunt* pleuroperitoneal²⁶. A PPE é uma abordagem paliativa para a dispneia, resultante do encarceramento do pulmão pelo tumor²⁶. O controlo da dor pode ser conseguido com recurso a analgésicos administrados através de adesivos transdérmicos de fentanil ou cateteres epidurais, a quimioterapia (cisplatina, vinblastina e mitomicina) ou a radioterapia²⁶.

Em investigação encontra-se a terapêutica fotodinâmica, os modificadores da resposta biológica e a terapêutica genética^{2,26,38}. A terapêutica fotodinâmica consiste na administração sistémica de moléculas fotossensíveis (exemplo: derivados de hematoporfirina, meta-tetra-hidroxil-fenilclorina) que destroem as células neoplásicas quando activadas por feixes de luz de determinado comprimento de onda²⁶. A imunoterapia tem sido associada à regressão do tumor, através da administração intrapleural ou sistémica de citocinas como a interleucina 2, o interferão g e o interferão a (taxas de resposta de 12 a 47%)^{7,26}. O bacilo de Calmette-Guérin (BCG) e o interferão b não produziram resposta e a proteína p30 (onconase) associou-se a reacções tóxicas⁷. A terapêutica genética é outra área atractiva. Uma forma de abordagem consiste na introdução do

gene “suicida” ou tóxico (gene da timidina cinase do vírus herpes simples) nas células mesoteliais que, após a exposição ao ganciclovir é responsável pela produção de metabólitos tóxicos com destruição das células do mesotelioma²⁶. O aumento da resposta imunitária ao tumor é outra abordagem possível através da administração sistémica e/ou intrapleural de citocinas, tendo, no entanto, a desvantagem da elevada toxicidade²⁶. Outro método consiste na combinação dos dois métodos anteriores²⁶.

O prognóstico é extremamente reservado, com uma sobrevivência média variando entre 14 e 18 meses, consoante os estudos, sendo rara a partir dos 5 anos^{2-3,10-13,26}. A sobrevivência depende do estágio da doença, sendo de 27 meses se o mesotelioma se localiza na pleura costal e/ou diafragmática, de 10 a 11 meses se há envolvimento da pleura visceral ou do mediastino e de apenas de 5 meses se há invasão da pleura contralateral, do peritoneu ou dos gânglios linfáticos extra-torácicos³. Constituem factores de bom prognóstico, o bom estado geral do doente, a idade inferior a 50 anos, a histologia do tipo epitelial e a ausência de dor torácica, dispneia, emagrecimento, alterações hematológicas ou de envolvimento ganglionar ou da pleura visceral na altura do diagnóstico^{10-11,39}. A morte resulta, na maioria dos casos, do efeito mecânico da invasão do tumor nos órgãos vitais (coração e pulmão)⁵.

QUADRO II
Sistema de Estadiamento TNM

| |
|---|
| T1a: tumor limitado à pleura parietal homolateral, incluindo a pleura mediastínica e/ou diafragmática |
| T1b: envolvimento da pleura visceral |
| T2: extensão ao músculo diafragmático e/ou extensão ao parênquima pulmonar subjacente |
| T3: doença avançada localmente mas ressecável – extensão à fascia endotorácica, gordura mediastínica, tecidos moles da parede torácica e/ou pericárdio |
| T4: doença avançada localmente mas irressecável – extensão difusa e/ou multifocal à parede torácica (com ou sem destruição das costelas), peritoneu, pleura contralateral, mediastino, medula, pericárdio e/ou miocárdio. |
| |
| N0: sem envolvimento ganglionar |
| N1: envolvimento dos gânglios hilares ou broncopulmonares homolaterais |
| N2: envolvimento dos gânglios subcarinais ou mediastínicos homolaterais, incluindo os gânglios mamários internos |
| N3: envolvimento dos gânglios mediastínicos, mamários internos contralaterais, supraclaviculares homolaterais ou contralaterais |
| |
| M1: ausência de metástases à distância |
| M1: metastização à distância |
| |
| Estádio Ia: $T_{1a}N_0M_0$ |
| Estádio Ib: $T_{1b}N_0M_0$ |
| Estádio II: $T_2N_0M_0$ |
| Estádio III: T_3M_0, N_1M_0, N_2M_0 |
| Estádio IV: T_4, N_3, M_1 |

(Adaptado de Rusch VW, and the International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. Chest 1995; 108: 1122-28)

QUADRO III
Sistema de Estadiamento de Sugarbaker

| |
|--|
| Estádio I: tumor limitado à pleura parietal |
| Estádio II: envolvimento dos gânglios linfáticos intratorácicos (N_1 ou N_2) |
| Estádio III: extensão local da doença à parede torácica ou mediastino, coração, diafragma ou peritoneu com ou sem envolvimento dos gânglios linfáticos contralaterais (N_3) ou extra-torácicos |
| Estádio IV: disseminação metastática à distância |

(Adaptado de Sugarbaker DJ, Norberto JJ. Multimodality management of malignant pleural mesothelioma. Chest 1998; 113: 61S-65S)

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a cedência de imagens aos Dr. José Manuel Rosal Gonçalves, do Serviço de Doenças Pulmonares, e às Dr.^{as} Michelle Smit e Maria João Palhano, do Serviço de Anatomia Patológica, do Hospital de Santa Maria.

Direção do autor responsável pela correspondência

Dr.^a Maria João Marta
Hospital de Santa Maria. Serviço de Medicina I.
Av. Prof. Egas Moniz 1649-035 Lisboa.
Tel./Fax: 217955983

BIBLIOGRAFIA

- LIGHT RW. Disorders of the pleura, mediastinum and diaphragm, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed, E Braunwald et al (eds). McGraw-Hill eds. 2001; 262: 1513-1516.
- TOT T. The value of cytokeratins 20 and 7 in discriminating metastatic adenocarcinomas from pleural mesotheliomas. *Cancer* 2001; 92: 2727-32.
- VIEIRA JR. Doenças da pleura, in: Freitas e Costa M. *Pneumologia na Prática Clínica*, 3ª ed, 1997; (2) XXVII: 1039-1088.
- ANTMAN KH, LI FP, PASS HI et al. Benign and malignant mesothelioma. In: Devita VT Jr, HELLMAN S, ROSENBERG AS eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993; 1489-1508.
- SUGARBAKER DJ, NORBERTO JJ. Multimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1998; 113: 61S-65S.
- HIRVONEN A, SAARIKOSKI S, LINNAINMAA K et al. Glutathione-S-transferase and N-acetyltransferase genotypes and asbestos associated pulmonary disorders. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1853-6.
- RYAN CW, HERNDON J, VOGELZANG J. A review of chemotherapy trials for malignant mesothelioma. *Chest* 1998; 113: 66S-73S.
- GOODGLICK LA, KANE AB. Cytotoxicity of long and short crocidolite asbestos fibers in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1990; 50: 5153-63.
- PASS HI, DONINGTON JS, WU P et al. Human mesotheliomas contain the simian virus 40 regulatory region and large tumor antigen DNA sequences. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 854-859.
- ROBERTS JR. Surgical treatment of mesothelioma: pleurectomy. *Chest* 1999; 116: 446S-449S.
- GRONDIN SC, SUGARBAKER DJ. Pleuropneumectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999; 116: 450S-454S.
- RUSCH VW, and the International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122-28.
- BOUTIN C, VIALLAT JR, AELONY Y. Diffuse malignant mesothelioma. In: *Practical thoracoscopy*. Springer-Verlag Eds 1991; 5.3: 55-60.
- BLANC FX et al. Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease – a 6-year retrospective study. *Chest* 2002; 121: 1677-1683.
- LANDRENEAU RJ, MACK MJ, DOWLING RD et al. The role of thoracoscopy in lung cancer management. *Chest* 1998; 113: 6S-12S.
- WANG NP et al. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinomas. *Appl Immunohistochem* 1995; 3:99-107.
- WAUTERS CCAP et al. Keratins 7 and 20 as diagnostic markers of carcinomas metastatic to the ovary. *Hum Pathol* 1995; 26: 852-5.
- MOLL R et al. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1992; 140: 427-47.
- ORDONEZ NG. Value of cytokeratin 5/6 immunostaining in distinguishing epithelial mesothelioma of the pleura from lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1215-21.
- CLOVER J, OATES J, EDWARDS C. Anti-cytokeratin 5/6: a positive marker for epithelioid mesothelioma. *Histopathology* 1997; 11: 140-3.
- CHHIENG DC et al. Calretinin staining pattern aids in the differentiation of mesothelioma from adenocarcinoma in serous effusions. *Cancer* 2000; 90: 194-200.
- DOGLIONI C et al. Calretinin: a novel immunocytochemical marker for mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1037-46.
- BARBERIS MC et al. Calretinin: a selective marker of normal and neoplastic mesothelial cells in serous effusions. *Acta Cytol* 1997; 41: 1757-61.
- BUTCHART EG, ASHCROFT T, BARNESLEY WC et al. Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax* 1976; 31: 15-24.
- SUGARBAKER DJ, STRAUSS GM, LYNCH TJ et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1172-1178.
- STERMAN DH, KAISER LR, ALBELDA SM. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999; 116: 504-520.
- PASS HI, KRANDA K, TEMECK BK et al. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 215-222.
- COLBERT N, VANNETZEL JM, IZRAEL V et al. A pros-

- pective study of doxorubicin in malignant mesothelioma. *Cancer* 1985; 56: 2170-74.
29. KRARUP-HANSEN A, HANSEN HH. Chemotherapy in malignant mesothelioma: a review. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 28: 319-30.
30. MATTSON K, GIACCONE G, KIRKPATRICK A et al. Epirubicin in malignant mesothelioma: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 824-28.
31. KAUKEL E, KOSCHEL G, GATZEMEYER U et al. A phase II study of pirarubicin in malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1990; 66: 651-54.
32. PLANTING AST, SCHELLENS JHM, Goey SH et al. Weekly high-dose cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 1994; 5: 373-74.
33. IÇLI F, KARAOGUZ H, DINÇOL D et al. A phase II study of ifosfamide (I) in unresectable diffuse malignant mesothelioma (MM). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 472.
34. SOLHEIM OP, SAETER G, FINNANGER AM et al. High-dose methotrexate in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura: a phase II study. *Br J cancer* 1992; 65: 956-60.
35. VOGELZANG NJ, WEISSMAN LB, HERNDON JE et al. Trimetrexate in malignant mesothelioma: a CALGB phase II study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1436-42.
36. SUGARBAKER DJ, JAKLITSCH MT, LIPTAY MJ. Mesothelioma and radical multimodality therapy: who benefits? *Chest* 1995; 107: 345S-50S.
37. SUGARBAKER DJ, GARCIA JP, RICHARDS WG et al. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 120 consecutive patients. *Ann Surg* 1996; 224: 288-96.
38. KAISER LR. New therapies in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 9: 383-390.
39. HERNDON JE, GREEN MR, CHAHINIAN C et al. Factors predictive of survival among 337 patients (PTS) with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by Cancer and Leukemia Group B (CALGB). *Chest* 1998.