

Tumores da Pleura

Spencer Marcantônio Camargo RS

A pleura é afetada com muito mais frequência secundariamente por neoplasias metastáticas do que o local de origem de tumores primários.

O mesotelioma é um tumor originário em superfícies serosas recobertas por mesotélio, com cerca de 80% dos casos localizados na pleura, mas, podendo também ocorrer no peritônio, pericárdio e túnica vaginalis. A principal causa do mesotelioma é a exposição ocupacional ao asbesto. Em apenas cerca de 30% dos casos de mesotelioma não há evidência alguma de exposição ao asbesto.

O mesotelioma foi descrito inicialmente em 1767, por Lientaud, mas a primeira descrição anatomopatológica foi em 1937, por Klamperer e Rabin, quando foi classificado em localizado e difuso.

Casos esporádicos eram vistos até o ano de 1960, quando Wagner descreveu uma série de 33 casos de mesotelioma em trabalhadores expostos ao asbesto em uma mina ao sul da África. A partir daí, diversos trabalhos relacionaram a ocorrência de mesotelioma com a exposição ao asbesto.

Além da exposição ao asbesto, a relação de alguns outros fatores no desenvolvimento do mesotelioma como a radiação e a inalação de outros tipos de fibras de silicato vêm sendo estudadas.

Alguns estudos demonstraram a presença de um poliovírus (SV-40), em um grande número de casos de mesoteliomas. Alguns destes pacientes não tinham nenhuma história estabelecida de exposição ao asbesto. Um estudo analisando 35 casos de mesotelioma, demonstrou a presença de uma seqüência similar a do SV-40 em 86% dos casos.

Epidemiologia

A incidência anual de mesotelioma nos EUA é em torno de 2200 casos por ano, mostrando um aumento em torno de 50% se comparado a última década [8,9,10]. A incidência também está aumentando em vários países desenvolvidos, com expectativa de manter o aumento até 2015, quando é esperado que os casos de mesotelioma comecem a regredir nestes países devido a recente legislação que regula ou até mesmo proíbe a exposição às fibras do asbesto. Entretanto, ainda há uma expectativa de aumento significativo de ocorrência de mesotelioma nos países em desenvolvimento que não tem, ainda, legislação específica neste sentido.

No Brasil, segundo dados do INCA, é estimado em 25000 o número de trabalhadores expostos ao asbesto na mineração e indústrias. Em 1986 foi editado um conjunto de regulamentações para o uso do asbesto na indústria e mineração.

Clínica e anatomopatologicamente, os mesoteliomas se apresentam sob três formas:

- 1- Localizado benigno (tumor fibroso da pleura)
- 2- Localizado maligno e
- 3- Difuso maligno.

A grande maioria dos tumores localizados de pleura é de origem benigna e, muitas vezes, o diagnóstico diferencial entre as variantes benigna e maligna só é feito após a ressecção. Para ambos o tratamento de escolha é a cirurgia.

O grande desafio no tratamento dos tumores primários da pleura diz respeito ao mesotelioma difuso maligno. Esta é a neoplasia primária mais comum da cavidade pleural, com alta taxa de mortalidade e, ainda, sem terapêutica padronizada, sendo abordado, geralmente, com uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

Mesotelioma Localizado Benigno

O mesotelioma localizado benigno, também chamado de tumor fibroso solitário de pleura, é um tumor raro, com cerca de 800 casos descritos na literatura. Não tem associação com a exposição ao asbesto, ocorre mais comumente após a 5^o década de vida e é mais freqüente no sexo feminino.

O padrão histopatológico descrito é um misto de células fibroblásticas e tecido conectivo, mas há uma variedade de outras formas, normalmente similares ao padrão do hemangiopericitoma, liomiomas ou neurofibromas. Uma mistura de padrões é comum e ocorre em 40% dos casos.

São normalmente tumores pedunculados com origem na pleura visceral, de tamanhos variados, mas sendo infrequente a ocorrência de tumores benignos com mais de 10 cm. São tumores relativamente acelulares e com baixo índice de mitoses.

Ao exame pela imuno-histoquímica, estes tumores não expressam reatividade a citoqueratina e ao antígeno carcino-embriônico. São positivos para vimentina, CD34 e para a oncoproteína bcl-2, o que os diferencia dos tumores malignos.

A maioria destes tumores ocorre como achado incidental. Quando presentes, os sintomas mais freqüentemente relatados são: tosse, dor torácica e dispnéia.

Um achado importante ao exame físico é a presença de osteoartropatia hipertrófica e baqueteamento digital, que estão presentes em cerca de 20% dos pacientes, principalmente naqueles em que o tumor é maior do que 7 cm.

O achado de hipoglicemia é importante e relatado em torno de 4% dos pacientes, costumando regredir com a ressecção da lesão.

O exame radiológico mostra uma lesão arredondada ou ovalada, de bordas definidas e localizada na periferia do pulmão. Um achado interessante e que muitas vezes firma o diagnóstico, é a mudança de localização da lesão com a mudança de posição no RX. A tomografia mostra normalmente uma lesão de densidade heterogênea. Derrame pleural é encontrado em cerca de 8% dos pacientes no momento do diagnóstico.

Os achados clínicos e radiológicos raramente deixam margem para dúvidas diagnósticas, de modo que, normalmente estes pacientes são levados ao tratamento cirúrgico sem necessidade de procedimentos diagnósticos invasivos. Quando o risco cirúrgico for inadequado, a punção trans-cutânea com exame do material pela imuno-histoquímica ajuda na confirmação do diagnóstico.

A ressecção é, com raras exceções, curativa. Normalmente são ressecados através de segmentectomias, sendo importante respeitar uma margem cirúrgica adequada. A recidiva, quando ocorre, costuma ser local tornando necessária uma nova abordagem para ressecção mais ampla. Sempre que ocorre recidiva, deve ser investigada a presença de uma variável maligna, com potencial de disseminação metastática.

Atualmente, a videotoroscopia é a abordagem recomendada para estes tumores, embora, normalmente, seja necessária uma toracotomia auxiliar para a extração do tumor.

É recomendado o seguimento anual destes pacientes com exames radiológicos para detecção de eventual recidiva.

Mesotelioma Localizado Maligno

Dados de revisões recentes mostram que cerca de 12% dos tumores localizados de pleura são malignos.

Comparativamente com o tumor benigno, a variante maligna tende a ser maior e a ter uma localização mais atípica, como o interior das cissuras lobares, podendo, também, ter um crescimento intralobar.

A tomografia mostra, muitas vezes, áreas de necrose e hemorragia.

Os achados microscópicos revelam uma maior celularidade, pleomorfismo e número aumentado de mitoses em comparação a forma benigna.

Do ponto de vista da imuno-histoquímica, praticamente não há diferença entre a forma maligna e benigna. Ambas são positivas para CD34 e Vimentina e negativas para Queratinas. A análise pela citometria de fluxo pode ser um método auxiliar, demonstrando uma população celular aneuplóide nos tumores malignos.

Diferente da forma benigna, em que normalmente o tumor é encontrado acidentalmente, cerca de três quartos dos pacientes com mesotelioma localizado maligno

apresentam sintomas. Os mais comuns são tosse, dor torácica, dispnéia e febre. A osteoartropatia raramente ocorre nos tumores malignos, ao contrário da hipoglicemia, que se manifesta com mais frequência na forma maligna do que na benigna, em uma incidência de 11% comparado com 3% na forma benigna segundo England (1989).

Do ponto de vista radiológico, os achados são similares a variante benigna, exceto pelo fato de que, normalmente, estes tumores são maiores e se acompanham de derrame pleural em torno de 32% dos casos. Ocasionalmente, pode ocorrer erosão costal, demonstrando invasão da parede. A tomografia mostra, normalmente, uma lesão heterogênea.

O diagnóstico, muitas vezes, só é determinado na análise do patologista, mas, sempre que uma lesão inicialmente suspeita de ser benigna apresente invasão de alguma estrutura adjacente é importante pensarmos na possibilidade de lesão maligna.

O tratamento destas lesões é cirúrgico e deve incluir, sempre, uma margem cirúrgica adequada. Quando houver invasão de estruturas torácicas a ressecção deve incluí-las. Quando a ressecção é completa, não há necessidade de tratamento adjuvante. No caso de ressecção incompleta, é indicado a complementação com radioterapia .

A recidiva, quando localizada, deve ser tratada de forma cirúrgica sempre que possível.

O prognóstico dos pacientes com mesotelioma localizado maligno é variável segundo as maiores séries, mas não ultrapassam 50% de sobrevida. Os pacientes com melhores prognósticos são aqueles com lesões bem localizadas, não acompanhadas de derrame pleural ou invasão de estruturas adjacentes, embora nenhum destes fatores seja excludente do tratamento cirúrgico. O fator prognóstico mais importante parece ser a possibilidade de ressecção completa da lesão (Martini et al 1987), embora episódios de recorrência após a ressecção completa tenham sido descritos. Há relatos de recorrência da lesão nos pórticos da VATS, sendo recomendado inclusão do tumor em um invólucro de proteção antes da retirada. As metástases, quando ocorrem podem ser linfonodais ou hematogênicas, sendo os locais mais freqüentes, o fígado, SNC e adrenais.

Mesotelioma Difuso Maligno

O mesotelioma difuso maligno tem como principal fator etiológico à exposição ao asbesto. O tempo de latência entre a exposição ao asbesto e a ocorrência do mesotelioma é muito variável, com casos relatados de mais de 72 anos (média de 48 anos), variando ainda, de acordo com o tipo de fibra e a intensidade da exposição.

Asbesto

Asbesto ou amianto é o nome comercial de uma fibra mineral muito utilizada na indústria como isolante para revestimentos e na fabricação de cimento, devido a seu baixo custo e resistência ao calor e combustão. Por *asbestos* entendem-se seis tipos de silicatos: *crisolita, crocidolita, amosita, antofilita, tremolita e actinolita*. Somente três são utilizados como isolantes na indústria (crisolita, crocidolita e amosita); os outros são contaminantes.

A “crocidolita”, o asbesto de Cape Blue (amphibole fibers), é a forma mais carcinogênica, e associa-se com 90% dos tumores pleurais e peritoneais e parece ser um fator de grande risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão, particularmente em fumantes (McDonald et al, 1989). 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.

Há uma comprovada relação entre a intensidade e o tempo de exposição ao asbesto. Assim, pessoas que trabalham diretamente na extração do mineral tem um risco aumentado em relação as pessoas não diretamente envolvidas neste serviço, e, da mesma forma, pessoas das vizinhanças tem uma chance relativamente maior de acordo com a proximidade dos locais de extração.

O fato de o asbesto estar associado a cerca de 80% dos casos de mesotelioma, mas, de só cerca de 10 % das pessoas expostas desenvolverem a doença, sugere a existência de outros fatores importantes na gênese desta doença. As células mesoteliais são bastante suscetíveis a infecção pelo vírus SV 40, que parece agir como um cofator na carcinogênese do mesotelioma.

A suscetibilidade genética parece, moradores de uma vila vizinha só desenvolveram 1 caso e, este, em um indivíduo proveniente também, contribuir na etiologia do mesotelioma. Em uma região da Turquia onde havia exposição a eronita, moradores de uma vila desenvolveram mesotelioma em um grande número enquanto da primeira vila.

Patologia

Os mesoteliomas difusos malignos têm origem em células pluripotenciais mesoteliais ou subserosas e podem desenvolver-se como neoplasias epiteliais ou sarcomatosas. Hillerdal (1983) revisou 819 casos de mesoteliomas e encontrou o tipo epitelial em 50%, misto em 34% e sarcomatoso em 16%.

O diagnóstico diferencial de mesotelioma com outras neoplasias, especialmente com o adenocarcinoma é bastante difícil mesmo para patologistas experientes, sendo necessário, para tanto, a utilização de marcadores de imuno-histoquímica.

Os mesoteliomas são positivos para marcadores de membrana epitelial ao contrário do adenocarcinoma, associado aos marcadores citoplasmáticos. Normalmente o MM é positivo para calretinina, citoqueratina e vimentina e negativo para CEA e CD 15. Quando a despeito da imuno-histoquímica persistirem dúvidas diagnósticas, a microscopia eletrônica é utilizada como padrão ouro. No mesotelioma difuso maligno, a presença de microvilosidades múltiplas e longas o distingue do adenocarcinoma.

Manifestações clínicas

A apresentação mais comum dos pacientes com mesotelioma maligno é a dor torácica e dispnéia. O exame físico mostra diminuição do murmúrio pulmonar do lado afetado, o que sugere a presença de derrame pleural. Eventualmente o achado pode ser incidental durante a realização de exame radiológico. O mesotelioma sempre se apresenta com uma lesão pleural, mas, esta, pode estar omitida caso haja derrame pleural associado. É incomum que ocorram metástases no momento do diagnóstico.

A média de sobrevida após o início dos sintomas é em torno de um ano, dependendo de alguns fatores prognósticos. Com a evolução da doença, ocorre piora da dor torácica, perda ponderal, anorexia. A invasão das estruturas adjacentes pode levar a disfagia, síndrome da veia cava, Horner e paralisia diafragmática.

Radiologia

Os achados radiológicos do MM são variáveis dependendo do estágio do tumor no momento do diagnóstico. Inicialmente, pode ser visto apenas um derrame pleural de proporções variadas, que pode ocultar alterações pleurais menos grosseiras.

Um pouco mais da metade dos tumores ocorre à direita e o envolvimento bilateral aparece em 5% dos casos. Eventualmente, uma lesão tumescente na base pleural pode ser a manifestação inicial (Gotfried ad colleagues 1983), mas o envolvimento pleural difuso é a regra. Na doença mais avançada, pode haver comprometimento das estruturas mediastinais como pericárdio, diafragma, linfonodos e parede torácica.

A tomografia de tórax é o método não invasivo mais apurado no diagnóstico e estadiamento dos pacientes, embora, muitas vezes deixe dúvidas quanto à invasão de parede e extensão para o diafragma. A comparação da tomografia computadorizada com a ressonância magnética não demonstrou vantagem significativa desta última na avaliação da extensão tumoral.

Um trabalho interessante foi conduzido por Pass and colleagues (1998), no qual o volume tumoral foi medido através de reconstrução por tomografia tri-dimensional. Quarenta e quatro pacientes tiveram os volumes tumorais medidos no pré-operatório e foram estadiados de acordo com o AJCC. A sobrevida média dos pacientes que tinham um volume tumoral menor que 100 ml foi de 22 meses versus 11 meses para os que tinham um volume acima de 100 ml. Além disso, volumes tumorais maiores estavam mais freqüentemente associados à presença de metástases linfonodais.

Trabalhos avaliando o PET scan no estadiamento dos mesoteliomas não encontraram benefício do PET em demonstrar irressuscabilidade nem presença de doença linfonodal, mas, o PET mostrou metástases à distância em 10% dos pacientes, o que não

havia sido identificado por nenhum outro método, prevenindo a classificação errônea deste grupo .

Diagnóstico

Sempre que houver suspeita clínica ou radiológica de mesotelioma maligno, é imprescindível a obtenção de material para patologia. Os exames menos invasivos como toracocentese e biópsia pleural, juntos, fornecem o diagnóstico em torno de 40% dos casos. Como o mesotelioma é difícil de ser distinguido de outras neoplasias como adenocarcinomas e sarcomas, a obtenção de maior quantidade de material se torna necessária e, nestes casos, a toracoscopia é o método de escolha pela baixa morbidade e alto rendimento (>90 %).

È reconhecida à tendência de implante de células neoplásicas no trajeto da biópsia, devendo esta, portanto, ser sempre realizada de uma forma planejada no trajeto da futura toracotomia, ou, quando não for possível, é indicada a realização de radioterapia profilática do local da biópsia.

O papel da mediastinoscopia no manejo do MM ainda não esta completamente estabelecido. Embora trabalhos recentes mostrem nítida melhora na sobrevida nos pacientes sem comprometimento linfonodal, não está claro se a presença de N2 exclui este grupo do tratamento cirúrgico.

Importante na determinação da ressecabilidade dos mesoteliomas é o fato de que, muitos destes tumores, ultrapassam o diafragma comprometendo o abdômen e, neste ponto, tanto a tomografia computadorizada quanto à ressonância magnética são muitas vezes dúbias. Neste sentido, um importante trabalho foi realizado pelo grupo do MSKCC em que, 12 pacientes nos quais os exames de imagem não foram claros quanto à invasão diafragmática, foram submetidos à laparoscopia com biópsia peritoneal e diafragmática. Em 6 destes pacientes, ficou comprovado a existência de lesão ultrapassando o diafragma ou implantes no peritônio (Conlon et al 1996), sugerindo que a laparoscopia seja incorporada como parte do estadiamento oncológico.

Estadiamento

Quanto mais precisa for a classificação dos tumores, mais adequadas se tornam as formas de avaliação dos tratamentos oferecidos e a análise da sobrevida. O sistema de estadiamento inicialmente proposto para a classificação do Mesotelioma difuso Maligno, foi o instituído por Butchart et al, em 1976, que tinha como defeito, referências imprecisas quanto à invasão de parede e comprometimento linfonodal, embora já tivesse demonstrado a piora no prognóstico dos mesoteliomas do tipo sarcomatoso. A presença de metástases linfonodais não foi fator de impacto na sobrevida de 96 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico (Allen and co-workers, 1994), mas, relatos recentes têm mostrado impacto positivo na sobrevida nos pacientes com linfonodos negativos (Sugarbaker and associates 1993, 1996, 1999; Venkatraman et al, 1996,1999).

Em 1990, foi proposto pelo International Union Against Cancer, um sistema de estadiamento baseado na classificação TNM. Este sistema sofreu algumas modificações e foi adotado pelo American Joint Committee on Cancer em 2002.

Evolução Clínica e complicações

As complicações do mesotelioma são, principalmente, aquelas decorrentes do crescimento tumoral e invasão de estruturas adjacentes. Os pacientes que tem como apresentação inicial dor torácica, têm uma sobrevida mais curta em relação aqueles em que o primeiro sintoma é a dispnéia (22 X 44 semanas), provavelmente, por reflexo da extensão do tumor.

Gradualmente, a obliteração do espaço pleural leva a restrição respiratória, com fadiga, dispnéia e hipoxemia. Quando há invasão das estruturas adjacentes, o paciente pode apresentar disfagia, paralisia de corda vocal, compressão do plexo braquial, síndrome de Horner e síndrome da veia cava superior.

Alguns fatores vêm sendo citados como tendo impacto positivo no prognóstico, entre eles o tipo histológico epitelial, doença em estágio I, idade menor 65 anos, performance status 0 ou 1, ausência de dor torácica e a presença de sintomas prévios ao diagnóstico por mais de 6 meses, denotando uma lesão de crescimento lento.

Por outro lado, idade avançada, sexo masculino, performance status baixa e alterações hematológicas, destacando-se, entre elas, a presença de trombocitose, são preditivos de mau prognóstico.

Por muito tempo se acreditou que o MM era uma doença que permanecia localizada no tórax, como descrito por Nauta et al (1982), entretanto, diversos trabalhos relatando achados de autópsias em pacientes vítimas de MM, encontraram metástases a distância em 49% dos casos (Ruffie et al 1989) e 33% dos óbitos (Elmes and Simpson 1976). Os locais mais comumente afetados foram o fígado e o pulmão contra lateral, mas, também foram descritas lesões na próstata, cérebro e tireóide. Esta disposição para disseminação metastática pode, atualmente, ser observada pela descrição do achado de metástases pelo PET scan em cerca de 10% dos pacientes classificados, inicialmente, como portadores de doença localizada.

Tratamento

Apesar dos avanços na compreensão e estadiamento do MM, a definição da forma mais eficaz de tratamento continua um desafio. A cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia são, como nos demais tumores, as modalidades utilizadas no tratamento, entretanto, quando utilizada isoladamente, nenhuma delas conseguiu alcançar resultados satisfatórios de cura. Atualmente, o tratamento combinado, também chamado de tri-modal, é o que vem alcançando resultados mais favoráveis.

Por ser uma neoplasia que acomete pacientes em idade avançada e com comorbidades associadas, a avaliação clínica minuciosa é um fator importante a ser levado em consideração no momento da definição terapêutica.

Radioterapia

O uso da radioterapia como tratamento isolado esbarra no grande volume tumoral e na sensibilidade à radiação das estruturas adjacentes. Como terapia isolada, não há na literatura relatos consistentes na sobrevida, mas o uso da radioterapia tem mostrado papel

importante na prevenção de implantes após toracoscopias e no controle local de recorrências após pleurectomias ou pleuropneumonectomias.

Um estudo realizado por Boutin em que foi administrada uma dose de radiação de 21Gy fracionada em 3 dias, iniciada 10 dias após a realização de procedimentos diagnósticos como toracoscopias e/ou incisões para biópsias, reduziu a ocorrência de implantes nestes locais de 40 para 0% .

Resultados otimistas vêm sendo obtidos pelo grupo do MD Anderson, que vem utilizando radioterapia de intensidade modulada após o tratamento cirúrgico com pleuropneumonectomia. Esta técnica permite a administração de doses de 50 a 60 Gy sem grandes danos as estruturas vizinhas.

O controle local da recorrência, que era a razão da maioria dos óbitos, deu tempo para o surgimento de metástases à distância, o que, até então, se pensava infrequente no mesotelioma, estimulando a inclusão de uma terapia sistêmica ao tratamento combinado.

Quimioterapia

O fato de ser um tumor infrequente e de mau prognóstico dificultou, por muito tempo, a realização de estudos randomizados. Até pouco tempo atrás, os relatos eram na maioria institucionais e realizados em um número pequeno de pacientes, nos quais, vários agentes quimioterápicos foram testados, mas os resultados obtidos eram nada animadores, mostrando melhora dos sintomas em torno de 20% dos pacientes e uma sobrevida média que não chegava a 1 ano. Nestes estudos, a associação de dois ou mais quimioterápicos não se mostrou superior a monoterapia. A inclusão de pacientes em diferentes estágios e de tipos celulares diferentes tornava muito difícil uma análise mais abrangente.

Em 1999, um estudo conduzido por Byrne et al, combinando cisplatina com gencitabina avaliou 21 pacientes. Destes, 62% tinham o tipo histológico epitelial e 18 deles eram classe III ou IV, segundo o AJCC. Houve um índice de resposta em 47,6% dos pacientes, com melhora dos sintomas neste grupo, sem grandes efeitos adversos.

Os resultados da combinação de cisplatina e gencitabina foram confirmados por um estudo multicêntrico (Nowak et al, 2002), avaliando 53 pacientes. Deste grupo, 17 (33%) tiveram

resposta parcial, em 31 (60%) houve estabilização da doença e 4 (8%) apresentaram progressão da doença. A sobrevida média desde o início do tratamento foi de 11,2 meses.

Mais recentemente foi publicado o resultado de um trial internacional fase III (Vogelzang et al, 2003), comparando cisplatina isolada versus cisplatina e pemetrexate, um novo agente anti-folato. Durante dois anos, 448 pacientes foram randomizados e o braço usando a combinação de drogas teve sobrevida superior (12,1 versus 9,3 meses) e o índice de resposta também foi bastante superior, 41% x 17% .

A administração concomitante de ácido fólico e vitamina B12 melhorou a tolerância às drogas e aumentou a sobrevida.

A combinação de cisplatina e pemetrexate também mostrou benefícios sobre a qualidade de vida e o alívio dos sintomas como dor, dispnéia, fadiga e tosse.

Imunoterapia

Os interferons têm conhecido efeito antiproliferativo sobre os mesoteliomas, mas não mostraram ser superiores ao tratamento com cisplatina.

A administração de interferon- γ na cavidade pleural de 22 pacientes com mesotelioma em estágio inicial foi descrita por Boutin et al, 1991. O agente foi administrado duas vezes por semana ao longo de dois meses, ao fim dos quais, os pacientes foram reavaliados com tomografia ou toracoscopia. Houve resposta em 56% dos pacientes.

A associação de interferon com agentes quimioterápicos como cisplatina e doxorubicina não mostrou benefícios sobre as modalidades de tratamento atuais e ainda apresentou maior toxicidade.

Cirurgia

No tratamento do mesotelioma, a cirurgia tem vez desde o diagnóstico até o tratamento de pacientes com intenções curativas.

A videotoracoscopia ou a biópsia pleural aberta é o método de escolha no diagnóstico do mesotelioma.

Para os pacientes com doença avançada ou sem condições clínicas para um tratamento mais agressivo, a toracoscopia com pleurodese é o procedimento mais indicado no controle do derrame pleural .

A cirurgia de ressecção tumoral, pleuropneumonectomia, é a única modalidade terapêutica que parece, definitivamente, mudar o curso natural da doença. A pleuropneumonectomia consiste na ressecção em bloco da pleura parietal, pulmão, diafragma e pericárdio, promovendo uma ressecção praticamente total do tumor. Pelas características do mesotelioma difuso maligno, a ressecção nunca é oncológicamente completa, sendo impossível obter margens cirúrgicas livres, pelo fato de que os limites do tumor são estruturas irressecáveis como a aorta e o esôfago.

Relatos iniciais, como o de Butchart (1976), mostravam uma mortalidade cirúrgica de cerca de 30% na pleuropneumonectomia. Os trabalhos mais recentes mostraram uma enorme redução na mortalidade refletindo, provavelmente, uma melhora na seleção e cuidados dos pacientes.

Todos os pacientes candidatos à ressecção devem passar por uma avaliação funcional pulmonar e cardiológica, incluindo espirometria, cintilografia perfusional, teste de esforço, além dos exames necessários no estadiamento (tomografia, ressonância magnética e PET scan).

Atualmente, a mortalidade cirúrgica na ressecção do mesotelioma alcançou números estimulantes. Uma série de relatos institucionais demonstrou uma mortalidade cirúrgica em torno de 5% (DeValle 1986; Sugarbaker 1991,1996,1999; Venkatraman 1996,1999).

Recentemente, Sugarbaker (2004), em uma análise de 328 pacientes tratados com pleuropneumonectomia, demonstrou uma mortalidade de 3,4%. Entretanto, 198 pacientes (60%), apresentaram complicações, sendo as mais frequentes fibrilação atrial (44,2%), ventilação prolongada (7,9%), paralisia de corda vocal (6,7%) e trombose venosa profunda (6,4%), tendo ocorrido ainda IAM, tromboembolismo pulmonar, empiema, necessidade de traqueostomia e fístula broncopleural. Existem algumas controvérsias quanto à abordagem cirúrgica de escolha no tratamento dos mesoteliomas, havendo defensores de uma cirurgia com menor morbi-mortalidade como a pleurectomia com descorticação, sugerindo que, com a associação de tratamento adjuvante, os resultados são semelhantes aos da

pleuropneumonectomia. Uma análise de 231 pacientes demonstrou, como fatores importantes no prognóstico o sexo, estadiamento, histologia do tumor e o tratamento adjuvante empregado, mas não o tipo de procedimento cirúrgico. É importante frisar, entretanto, que os resultados se referem a pacientes que tiveram o tumor completamente ressecado, o que, na maioria dos casos, só pode ser obtido por pleuropneumonectomia.

Favorecendo a pleuropneumonectomia há, ainda, o fato de que o tratamento adjuvante com radioterapia pode ser administrado com uma dose mais efetiva após a ressecção do pulmão.

Tratamento Combinado (Tri-Modal)

As seguidas melhoras nos resultados cirúrgicos, combinado com a radioterapia instituída no pós-operatório obteve um controle localmente adequado da doença, e os pacientes passaram a apresentar doença metastática à distância, o que se pensava raro no caso dos mesoteliomas mas, o que acontecia na verdade, é que não havia tempo para as manifestações sistêmicas da doença. A análise destes resultados mostrou que era importante incluir a quimioterapia sistêmica no esquema de tratamento.

Atualmente, a combinação de cirurgia radical associada à radioterapia e quimioterapia, vem mostrando os melhores resultados. É importante que o paciente candidato ao tratamento multimodal seja adequadamente avaliado do ponto de vista cardio-respiratório, prevendo a perda funcional respiratória e os danos possíveis na função ventricular causado pelos quimioterápicos.

A avaliação de 183 pacientes submetidos ao tratamento combinado de cirurgia radical, seguido de radioterapia e quimioterapia adjuvante mostrou os seguintes resultados .

- Mortalidade cirúrgica de 4% com morbidade de cerca de 24%
- Sobrevida global de 36% em 2 anos e 14% em 5 anos
- Pacientes com tumores do tipo epitelial tiveram sobrevida em 2 e 5 anos de 52 e 21% contra 16 e 0% naqueles em que o tipo histológico foi sarcomatóide.
- Quando a margem cirúrgica estava livre, a sobrevida em 2 e 5 anos foi de 44 e 25%.
Naqueles com margem positiva caiu para 33 e 9%.

- O subgrupo que apresentou a combinação de tipo histológico epitelial, margens cirúrgicas livres e ausência de comprometimento dos linfonodos mediastinais teve uma sobrevida em 5 anos de 46%.

Um estudo multicêntrico incluiu 61 pacientes com mesoteliomas em estágio I e II e III e de todos os tipos histológicos. Foi administrado 3 ciclos de cisplatina e gencitabina seguido de pleuropneumonectomia e radioterapia nos pacientes com tumores incompletamente ressecados. Na avaliação preliminar, 58 pacientes (95%) completaram o tratamento quimioterápico planejado e, destes, 74% foram operados seis semanas após o término da quimioterapia, obtendo-se ressecção completa em 61%. A mortalidade cirúrgica foi de 2% e a morbidade de 47%. A sobrevida do grupo todo em 1 ano foi de 68% e a média de sobrevida de 18,4 meses. No grupo de pacientes operados, a sobrevida média foi de 26 meses.

Em vista dos achados descritos, a recomendação atual no tratamento dos mesoteliomas é a terapia combinada de cirurgia aliada a quimioterapia e radioterapia local em pacientes com bom perfil-status, idade abaixo de 55 anos, estágios iniciais (Ia, Ib e II), tipo histológico epitelial e sem envolvimento dos linfonodos mediastinais.

Recentes estudos sugerem um benefício adicional com o uso da associação de carboplatina e paclitaxel como terapia adjuvante.

Referências recomendadas

1. Wagner JC et al: Difuse pleural mesotheliomas and asbestos exposure in Northwestern Cape Province. *Br J Ind Med* 17;260,1960
2. Neugut, AI, Ahsan, H, Antman, KH. Incidence of malignant mesothelioma after thoracic radiotherapy. *Cancer* 1997; 80:948
3. Attanoos, RL, Dojcinov, SD, Webb, R, Gibbs, AR. Anti-mesothelial markers in sarcomatoid mesothelioma and other spindle cell neoplasms. *Histopathology* 2000; 37:224.
4. De Luca, A, Baldi, A, Esposito, V, et al. The retinoblastoma gene family pRb/p105, p107, pRb2/p130 and simian virus-40 large T-antigen in human mesotheliomas. *Nat Med* 1997; 3:913.
5. 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.
6. Ramael, M, Nagels, J, Heylen, H, et al. Detection of SV40 like viral DNA and viral antigens in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1999; 14:1381.
7. McLaren, BR, Haenel, T, Stevenson, S, et al. Simian virus (SV) 40 like sequences in cell lines and tumour biopsies from Australian malignant mesotheliomas. *Aust N Z J Med* 2000; 30:450.
8. Antman, KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993; 103:373S.
9. Pisani, RJ, Colby, TV, Williams, DE. Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:1234
10. Hodgson, JT, McElvenny, DM, Darnton, AJ, et al. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005; 92:587.

11. England DM, Am J patholo 13:647, 1989
12. Marc de Perrot, Anne-Marie Kurt, John H. Robert, Bettina Borisch, and Anastase Spiliopoulos Clinical behavior of solitary fibrous tumors of the pleura Ann. Thorac. Surg., May 1999; 67: 1456 - 1459.
13. Cardillo G, et al: localized (solitary) fibrous tumor of the pleura: na analysis of 55 patients. Ann Thoracic Surg 70:1808,2000
14. . Martini N, et al:Pleural mesothelioma:current review. Ann Thorac Sug 43:113,1987
15. Bianchi C, Giarelli L, Grandi G, et al. Latency periods in asbestos-related mesothelioma of the pleura. Eur J Cancer Prev 1997; 6:162–166 .
16. Hansen, J, de Klerk, NH, Musk, AW, Hobbs, MST. Environmental exposure to crocidolite and mesothelioma. Exposure-response relationships. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:69..
17. .Procopio A, Strizzi L, Vianale G, et al. Simian virus-40 sequences are a negative prognostic cofactor in patients with malignant pleural mesothelioma. Genes Chromosomes Cancer 2000; 29:173–179
18. .Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, et al. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. Lancet 2001; 357:444–445
19. Ordóñez NG. Value of cytokeratin 5/6 immunostaining in distinguishing epithelial mesothelioma of the pleura from lung adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 1998; 22:1215–1221
20. Burns TR et al: Ultrastructural diagnosis of epithelial malignant mesothelioma. Cancer 56:2036,1985).
21. Yates DH, Corrin B, Stidolph PN, et al. Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. Thorax 1997; 52:507–512
22. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. Chest 1998; 113:723–731

23. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998; 16:145–152
24. Bénard F, et al: Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 114:713, 1008
25. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients: part 1. Diagnosis. *Cancer* 1993; 72:389–393
26. Pisani, RJ, Colby, TV, Williams, DE. Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:1234.
27. Yajnik, S, Rosenzweig, KE, Mychalczak, B, et al. Hemithoracic radiation after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:1319.
28. Boutin, C, Rey, F, Viallat, JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108:754.
29. 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.
30. Gralla, RJ, Hollen, PJ, Liepa, AM, et al. Improving quality of life in patients with malignant pleural mesothelioma: results of the randomized pemetrexed + cisplatin vs cisplatin trial using the LCSS-meso instrument . *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:621a.
31. Parra, HS, Tixi, L, Latteri, F, et al. Combined regimen of cisplatin, doxorubicin, and alpha-2b interferon in the treatment of advanced malignant pleural mesothelioma: a Phase II multicenter trial of the Italian Group on Rare Tumors (GITR) and the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). *Cancer* 2001; 92:650.
32. Sugarbaker, DJ, Jaklitsch, MT, Bueno, R, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:138.
33. 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 Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:54.

34. Stahel, RA, Weder, W, Ballabeni, P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: a multicentre phase II trial of the SAKK. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:626a.

