

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL MESOTELIOMA PLEURAL

M. Rusca Giménez¹, J. Gómez Tabales¹.

¹Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

RESUMEN

El mesotelioma pleural es una enfermedad rara y muy agresiva. El abordaje del tratamiento de esta patología es complejo y debe ser multidisciplinar, pues no existe un protocolo estandarizado. En casos muy seleccionados de pacientes con enfermedad limitada está indicado el tratamiento quirúrgico. Las técnicas quirúrgicas son la pleurectomía con decorticación y la neumonectomía extrapleural. Son cirugías de gran complejidad y con elevada morbimortalidad asociada, por lo que es recomendable que se realicen en centros con alto volumen en este tipo de procedimientos quirúrgicos. El objetivo del tratamiento quirúrgico es conseguir una resección macroscópica completa.

Palabras clave: mesotelioma pleural, pleurectomía con decorticación, neumonectomía extrapleural, pleuroneumonectomía.

ABSTRACT

Pleural mesothelioma is a rare and very aggressive disease. The approach to the treatment of this pathology is complex and must be multidisciplinary, since there is no standardized protocol. In very selected cases of patients with limited disease, surgical treatment is indicated. Surgical techniques are pleurectomy with decortication and extrapleural pneumonectomy. They are highly complex surgeries with high associated morbidity and mortality, so it is recommended that they be performed in centers with a high volume of this type of surgical procedures. The goal of surgical treatment is to achieve a complete macroscopic resection.

Key words: pleural mesothelioma, pleurectomy with decortication, extrapleural pneumonectomy, pleuroneumonectomy.

INTRODUCCIÓN

El mesotelioma pleural (MP) es un carcinoma intratorácico que surge de las superficies mesoteliales de la cavidad pleural, es poco común pero muy agresivo y está asociado a muy mal pronóstico¹.

Según la clasificación WHO de 2021² se incluyen el tumor adenomatoide y el tumor mesotelial papilar bien diferenciado (comportamiento indolente) y se añade el mesotelioma in situ en el grupo de tumores benignos o preinvasivos. El mesotelioma se clasifica según su extensión en difuso y localizado (no incluyen el término maligno como prefijo) y se mantienen los tres subtipos histológicos principales (epitelioide, bifásico y sarcomatoide).

Tras el diagnóstico de esta enfermedad se debe plantear un tratamiento multidisciplinar basado en la estadificación de la enfermedad, histología, edad, estado general del paciente (PS), comorbilidad y preferencias del paciente. La evaluación de la extensión de la enfermedad, el estado general del paciente y su deseo de un tratamiento agresivo^{3, 4}.

La estadificación del MP según la clasificación TNM 8ª edición es uno de los factores pronóstico más importante. Como otras enfermedades tumorales, el MP se clasifica según la clasificación TNM (tumor, ganglio linfático y

metástasis), dando resultando a diferentes estadios del IA al IV^{1, 5, 6}.

Más del 80% de los pacientes con MP (no resecable) recibe tratamiento con quimioterapia. La combinación según el esquema cisplatino-pemetrexed se ha convertido en el régimen más utilizado, confirmando una mediana de supervivencia que oscila entre 6 y 18 meses. Actualmente, el tratamiento de primera línea para el MP no resecable también incluye la inmunoterapia con nivolumab e ipilimumab⁷⁻⁹. El ensayo clínico Checkmate 743 demuestra la mejoría en la supervivencia global que ofrece este tipo de tratamiento la inmunoterapia¹⁰.

Algunos pacientes cuidadosamente seleccionados con enfermedad localizada que reciben terapia multimodal agresiva presentan una supervivencia relativamente prolongada³. Aproximadamente un 20% de los pacientes con MP son candidatos a cirugía radical con la intención de una resección macroscópica completa como parte de un enfoque de tratamiento combinado con radioterapia para mejorar el control local de la enfermedad y quimioterapia sistémica (preoperatoria, postoperatoria o intraoperatoria) para reducir el riesgo de recurrencia local y metástasis sistémicas, lo que permite alcanzar una mediana de supervivencia de hasta 51 meses^{3, 12, 13}.

Recibido: 22.05.2024 Aceptado: 16.07.2024

Dra. Mireia Rusca Giménez.
rusca.mi@gmail.com

El tratamiento quirúrgico de elección para el MP con enfermedad limitada sigue siendo controvertido. Por un lado, se puede realizar una resección quirúrgica agresiva mediante neumonectomía extrapleural (NEP), que tiene como objetivo la resección macroscópica completa del tumor con resección en bloque del pulmón, las pleuras parietales y viscerales, el diafragma y el pericardio. Y por otro, se puede realizar una cirugía para conservar el pulmón mediante la extirpación de la pleura parietal y visceral denominada pleurectomía radical con decorticación (P/D). Ésta puede ser extendida si se incluye resección y reconstrucción del diafragma y el pericardio.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es realizar una cirugía citorreductora con intención radical con resección macroscópica completa (RMC) del tumor, es decir, la extracción todo el tumor visible y palpable, consiguiendo una resección oncológica R0 o R1¹¹.

Estos procedimientos están asociados a elevada morbilidad y potencial mortalidad, por lo que deben limitarse a cirujanos y centros hospitalarios con gran volumen y una adecuada experiencia en estas técnicas y en el manejo del MP³.

Así como no existe un consenso en el procedimiento quirúrgico de elección para los pacientes candidatos a RMC, tampoco se encuentra evidencia científica suficiente para definir el abordaje óptimo con la integración de las otras modalidades de tratamiento (quimioterapia sistémica y radioterapia) y su administración de forma neoadyuvante o adyuvante^{3, 13}. No obstante, actualmente se tiende a elegir la implementación de una estrategia trimodal con inducción con quimioterapia, cirugía y radioterapia adyuvante. Se suele elegir la P/D ya que ha demostrado resultados oncológicos comparables con la NEP con preservación del parénquima pulmonar y mejorando la calidad de vida del paciente^{11, 14}.

INDICACIONES QUIRÚRGICAS

Los factores específicos del paciente para indicar el tratamiento quirúrgico que deben considerarse incluyen los siguientes^{3, 12}.

Pacientes con una enfermedad limitada en un hemitórax y quirúrgicamente resecable. Por tanto, no debe haber evidencia de enfermedad diseminada fuera del hemitórax afectado: afectación mediastínica contralateral o supraclavicular, enfermedad extratorácica o infiltración de pared torácica multinivel en las pruebas de imagen (estadio clínico I a IIIA). La cirugía está contraindicada en esos casos T4, N2, N3 y M1¹⁵.

El paciente debe tener una función cardiopulmonar adecuada que le permita tolerar la cirugía:

La presencia de hipertensión pulmonar contraindica

la neumonectomía.

Los pacientes con un FEV1 postoperatorio previsto >0,8L son candidatos aceptables para neumonectomía. Si este valor es <0,8L, se considera la P/D.

-El paciente debe no padecer comorbilidades severas o contraindicaciones médicas para la cirugía.

Los pacientes deben estar completamente informados y deben conocer que no existe un estándar de actuación uniformemente aceptado para el tratamiento del MPM y que un enfoque basado en la cirugía es sólo una opción.

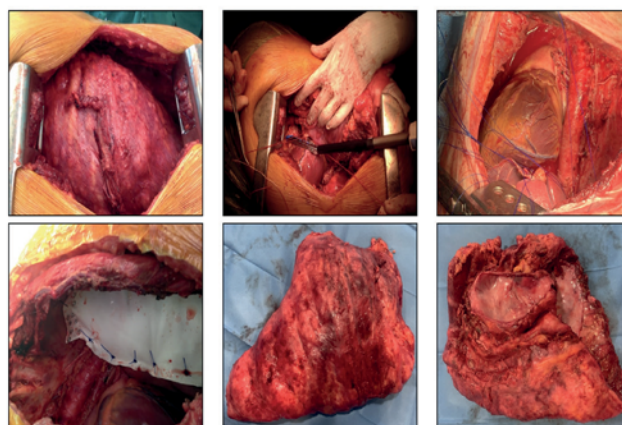
En muchos casos, aunque no se incluya en la estadificación, el subtipo histológico se considera un criterio de selección oncológica, ofreciendo la cirugía solo en pacientes con subtipo de mesotelioma epitelial debido a su mejor pronóstico. Los pacientes con variantes mixtas o sarcomatoides suelen tener una supervivencia global tras la cirugía similar o menor que la esperada sin el tratamiento quirúrgico, por lo que los pacientes con subtibosarcomatoides no se beneficiarían de la cirugía.

Podría resumirse la indicación quirúrgica en estadios T1-T2 N0 con histología epidermoide.

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

Neumonectomía extrapleural (NEP) o Pleuroneumonectomía (Fig. 1)

Figura 1: Neumonectomía extrapleural^[9]. A) Toracotomía posterolateral ampliada. MP separado de la pared torácica. B) Resección de vasos en la neumonectomía. C) Cuidad torácica tras neumonectomía extrapleural. D) Reconstrucción diafragmática. E y F) Pieza quirúrgica extraída en bloque: pericardio, diafragma, pleura parietal afectada y pulmón.



Se trata de la técnica quirúrgica más radical. La vía de abordaje es una toracotomía posterolateral amplia, generalmente con resección del 6º arco costal. Una vez expuesto el plano extrapleural, se debe separar completamente el tumor de la pared torácica mediante disección roma del plano extrapleural. Se debe tener especial atención de no lesionar los grandes vasos en el

vértice, la mamaria interna en la zona anterior, la aorta, el conducto torácico y el nervio recurrente en el hemitórax izquierdo; la vena ázigos y la cava superior e inferior en el lado derecho; y el esófago en ambos hemitórax. Conforme se va avanzando en la disección, se debe ir empaquetando el espacio parieto-pleural con compresas para facilitar la hemostasia.

Posteriormente, se abre el pericardio en su cara anterior para comprobar la reseabilidad del tumor a nivel hilar. Si ésta es factible, se procede a la resección del hemidiafragma ipsilateral, comenzando por su margen lateral y continuando circunferencialmente, despegándolo del peritoneo hasta llegar a la unión con el pericardio. Se sigue con la sección de las estructuras hiliares: la arteria pulmonar, las venas pulmonares y el bronquio principal lo más próximo posible a la carina. Con ello se completa la resección del bloque pleuropulmonar con el pericardio y el hemidiafragma.

Se debe realizar también linfadenectomía para una estadificación completa.

Antes de finalizar, se puede cubrir el muñón bronquial con pedículo intercostal, con grasa mediastínica o con un colgajo de epiplón.

Y finalmente, para la reconstrucción del defecto pericárdico y diafragmático, generalmente se usan mallas de Gore-Tex®. El hemidiafragma se reconstruye intentando que el conjunto sea laxo en su zona central, para poder ceder a los cambios de presión abdominal. El pericardio se reconstruye con un parche fenestrado para evitar el taponamiento cardíaco y suturado sin tensión para impedir la restricción de los movimientos cardíacos^{9, 13}.

Pleurectomía y decorticación:

Esta técnica quirúrgica comparte muchos pasos con la técnica de la NEP descrita previamente. Se inicia con una toracotomía posterolateral, se reseca la sexta costilla y se inicia la disección en el plano entre la fascia endotorácica y la pleura parietal.

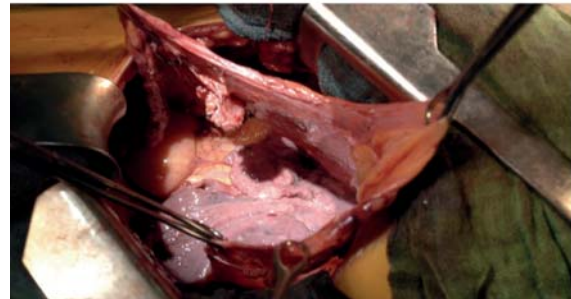
Tras despegar completamente la pleura parietal de la pared torácica hasta llegar a las estructuras hiliares, se abre la pleura parietal y se inicia la decorticación de la pleura visceral, teniendo especial cuidado en las cisuras (**Fig.2**). Durante la decorticación, la exuflación del pulmón minimiza el sangrado, mientras que la insuflación permite distinguir mejor el plano entre el tumor y la pleura visceral o el parénquima pulmonar.

En caso de afectación, se puede reseca en bloque la pleura mediastínica con el pericardio y el diafragma. Y se reconstruyen de la misma forma que en la NEP.

Es fundamental asegurar una expansión pulmonar

adecuada al final de la intervención con el fin de reducir la fuga aérea y disminuir el sangrado postoperatorio. Al haber numerosas roturas del parénquima pulmonar, se espera un grado de fuga de aire postoperatorio sustancial, que tiende a resolverse a las 72h si el pulmón está completamente expandido^{9, 16}.

Figura 2: Pleurectomía con decorticación. Pulmón liberado⁹.



COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

La complicación más frecuente tras la pleurectomía con decorticación es la fuga aérea prolongada, que ocurre en el 10% de los pacientes. Otras complicaciones menos frecuentes son la hemorragia, la neumonía y el empiema. En esta técnica, el desafío técnico de separar el tumor y la pleura visceral del parénquima pulmonar puede resultar en una citorreducción subóptima. Esto se refleja en la observación de que el sitio más común de recurrencia en estos casos es el hemitórax ipsilateral¹⁶.

La NEP es una técnica quirúrgica desafiante asociada a alta morbilidad pero con aceptable mortalidad. Se ha descrito una tasa de morbilidad tras la realización de esta cirugía del 60%. La complicación más común es la fibrilación auricular¹¹. Otras complicaciones frecuentes son la fístula broncopleural, empiema, tromboembolismo, epicarditis, infarto de miocardio, fallos técnicos como la herniación cardíaca o del contenido abdominal a la cavidad pleural por desprendimiento del parche pericárdico o diafragmático, respectivamente⁹.

Las causas de muerte más frecuentes asociadas a esta técnica son la embolia pulmonar, el síndrome de distrés respiratorio agudo y el infarto de miocardio¹².

PRONÓSTICO Y RESULTADOS

Los factores pronósticos más importantes son el estadio de la enfermedad, la edad del paciente y su estado funcional y las características histológicas del tumor.

Para los pacientes tratados con abordajes quirúrgicos radicales, los factores relacionados con una mejora de la supervivencia a largo plazo son: el tipo histológico epiteloide, ausencia de afectación neoplásica en los ganglios linfáticos y en los márgenes quirúrgicos³.

Actualmente no existen datos convincentes que respalden la superioridad de un procedimiento quirúrgico sobre el otro ya que no existe ningún estudio controlado aleatorizado que compare ambas técnicas quirúrgicas. Sin embargo, la mayoría de los estudios sugieren que la P/D se asocia con mejores resultados a corto plazo en términos de morbilidad y mortalidad perioperatoria con una supervivencia general comparable entre ambas técnicas, por lo que la P/D suele ser el procedimiento quirúrgico de primera elección¹⁷.

En comparación, la NEP proporciona mayor citoreducción y facilita la aplicación de radioterapia. La gran ventaja de la P/D es que preserva el parénquima pulmonar, mejorando la calidad de vida del paciente, y proporciona mayor tolerancia al tratamiento con quimioterapia adyuvante. En su contra, no es una técnica tan citoreductora y el tratamiento con radioterapia posterior puede producir neumonitis^{11, 14, 15}.

Se ha descrito una morbilidad del 28% tras P/D frente a 62% tras una NEP¹¹. La mortalidad quirúrgica de la P/D es menor al 2% y actualmente, con criterios de selección más estrictos y con la mejora de la técnica quirúrgica, la mortalidad por NEP es menor al 5%^{3, 18}. La mediana de supervivencia en la P/D oscila entre 13 y 29 meses en la literatura y entre 12 y 22 meses para la NEP^{9, 15, 16}. No obstante, se ha demostrado que solo el 60 - 80% de los pacientes que se operan consiguen una resección completa del tumor¹⁸.

En el ensayo clínico randomizado multicéntrico MARS 2¹⁹, pacientes con MP reseccable, tras dos ciclos iniciales de quimioterapia neoadyuvante, fueron aleatorizados a P/D o P/D extendida más quimioterapia (2 - 4 ciclos) o solo quimioterapia (2 - 4 ciclos), mostrando en el grupo quirúrgico una peor supervivencia a los 2 años (19,3 vs 24,8 meses), efectos adversos mayores, mayor coste y peor calidad de vida.

Como puntos débiles destaca que la estadificación de la enfermedad en algunos pacientes se realiza mediante TAC y no PET-TC. Se observa también que en el grupo de la cirugía existe un 2,6% más de pacientes con subtipo histológico sarcomatoide, de peor pronóstico, que los tumores en este grupo son más avanzados y un 45% de las cirugías se han realizado en centros con bajo volumen para este tipo de tratamiento.

CONCLUSIONES

El abordaje del tratamiento del MP es complejo y debe ser multidisciplinar. El rol del tratamiento quirúrgico para el manejo del mesotelioma aún sigue siendo controvertido. Se suele indicar en pacientes seleccionados con enfermedad limitada con el objetivo de conseguir

una resección macroscópica completa. En estos casos, los abordajes son la pleurectomía con decorticación y la neumonectomía extrapleural. Son técnicas de gran complejidad y con una elevada morbimortalidad asociada, por lo que es recomendable que se realicen en centros con alto volumen en el tratamiento quirúrgico de esta patología.

Con el fin de establecer un protocolo consensuado y estandarizado para el tratamiento de pacientes con MP, son necesarios más estudios tipo ensayos clínicos aleatorizados prospectivos que aporten datos para conseguir un abordaje óptimo.

BIBLIOGRAFÍA

- Schumann SO, Kocher G, Minervini F. Epidemiology, diagnosis and treatment of the malignant pleural mesothelioma, a narrative review of literature. *J ThoracDis*. 2021 Apr;13(4):2510-2523.
- OMS Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos RL, Butnor KJ, Churg A, Husain AN, Kadota K, Khoor A, Nicholson AG, Roggli V, Schmitt F, Tsao MS, Travis WD. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. *J Thorac Oncol*. 2022 May;17(5):608-622.
- Pass HI, Tsao AS, Rosenzweig K. Initial management of malignant pleural mesothelioma [Internet]. UpToDate; Feb 2021 [actualizado Jun 2023].
- Opitz I, Furrer K. Preoperative Identification of Benefit from Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma. *ThoracSurg Clin*. 2020 Nov;30(4):435-449.
- Richards WG. Mesothelioma Staging. En: Sugarbaker DJ, editor. *Adult Chest Surgery*. 2ª ed. McGraw-Hill; 2015. p. 958-966.
- Rusch VW, Giroux D, Pass HI. Octava edición de la clasificación TNM para el mesotelioma pleural. Rami-Porta R, editor. Asociación Internacional para el estudio del Cáncer de Pulmón. Manual de estadificación en oncología torácica. 2ª Ed. Editorial Respira; 2019. p. 163-178.
- Yeap BY, De Rienzo A, Gill RR, Oster ME, Dao MN, Dao NT, Levy RD, Vermilya K, Gustafson CE, Ovsak G, Richards WG, Bueno R. Mesothelioma Risk Score: A New Prognostic Pretreatment, Clinical-Molecular Algorithm for Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2021 Nov;16(11):1925-1935.
- Tratamiento del mesotelioma maligno (PDQ®) [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Jun 2023. [citado el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/mesotelioma/pro/tratamiento-mesotelioma-pdq>.
- Salvatierra Velázquez A, Ruiz López E, González García J, Moreno Casado P. Neoplasias pleurales primarias y secundarias. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. 4ª ed. 2021. [Internet].
- Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Jahan T, Antonia S, Oulkhovir Y, Bautista Y, Cornelissen R, Greillier L, Grossi F, Kowalski D, Rodríguez-Cid J, Aanur P, Oukessou A, Baudelet C, Zalzman G. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):375-386.
- Chihara K. Current surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. *RespirInvestig*. 2018 Jul;56(4):265-266.
- Lee JM, Sugarbaker DJ. Extrapleural pneumonectomy for pleural malignancies. En: Sugarbaker DJ, editor. *Adult Chest Surgery*. 2ª ed. McGraw-Hill; 2015. p. 998-1009.

13. Fujimoto N. Spare the lung: surgical treatment approach for malignant pleural mesothelioma. *TransLungCancer Res.* 2023 Feb 28;12(2):197-199.
14. Mangiameli G, Bottoni E, Cariboni U, Ferraroli GM, Morengi E, Giudici VM, Voulaz E, Alloisio M, Testori A. Single-Center 20-Year Experience in Surgical Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Med.* 2022 Aug 3;11(15):4537.
15. Takuwa T, Hasegawa S. Current surgical strategies for malignant pleural mesothelioma. *SurgToday.* 2016 Aug;46(8):887-94.
16. Zeb Alam N, Flores RM. Pleurectomy and decortication for malignant pleural diseases. En: Sugarbaker DJ, editor. *Adult Chest Surgery.* 2ª ed. McGraw-Hill; 2015. p. 990-997.
17. John A, O'Sullivan H, Popat S. Updates in Management of Malignant Pleural Mesothelioma. *CurrTreatOptions Oncol.* 2023 Dec;24(12):1758-1789.
18. Tsao AS, Pass HI, Rimner A, Mansfield AS. New Era for Malignant Pleural Mesothelioma: Updates on Therapeutic Options. *J Clin Oncol.* 2022 Feb 20;40(6):681-692.
19. Lim E, Waller D, Lau K, Steele J, Pope A, Ali C et al. Extended pleurectomy decortication and chemotherapy versus chemotherapy alone for pleural mesothelioma (MARS 2): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2024 Jun;12(6):457-466.