

NEOPLASIAS PULMONARES Y PLEURALES

Victoria Villena Garrido

RESUMEN

La exposición a ciertos agentes externos, principalmente en el ámbito laboral, puede favorecer el desarrollo de algunos tipos de tumores broncopulmonares. El asbesto es el principal carcinógeno ocupacional en nuestro país. Su exposición favorece el desarrollo de carcinoma broncogénico, principalmente en los pacientes con exposición al humo del tabaco, y en los trabajadores con mayor grado de asbestosis. La exposición a radiaciones, al sílice, a algunos metales como el arsénico, el níquel, el cromo, o el berilio, o a hidrocarburos aromáticos policíclicos, se ha asociado también, en mayor o menos grado, con el desarrollo de cáncer broncopulmonar. Por otra parte, el mesotelioma es el tumor pleural más frecuente. Su desarrollo está asociado al contacto con asbesto en la mayoría de los casos y, en nuestro país, esto se produce principalmente en el ámbito laboral. Este tumor presenta dificultades en el manejo de los pacientes, tanto desde el punto de vista de establecer un diagnóstico de seguridad, diferenciándolo de la hiperplasia mesotelial, o del adenocarcinoma metastático, como de efectuar una terapéutica individualizada, con intento de prolongar la supervivencia, que se desarrollan en el presente capítulo.

INTRODUCCIÓN

Entre las enfermedades de origen profesional, las neoplasias del sistema respiratorio constituyen un capítulo de especial relevancia, por el pronóstico que conllevan. Mientras que la mayoría de los carcinomas de pulmón no

tienen un origen profesional, sino que son secundarios al tabaquismo, la neoplasia pleural de mayor prevalencia, el mesotelioma, en la mayor parte de las ocasiones es secundaria a una exposición a fibras asbestiformes y, si exceptuamos algunos países, como Turquía, esta exposición es predominantemente de carácter ocupacional.

NEOPLASIAS PULMONARES

El carcinoma broncogénico constituye actualmente el tumor más frecuente en la mayoría de los países. La ausencia de campañas eficaces para su detección precoz, junto con la discreta respuesta a los tratamientos habituales favorecen, además, que sea el tumor que mayor mortalidad produce. El principal factor asociado con el desarrollo de cáncer de pulmón es el tabaquismo, sin embargo, también la exposición a determinadas sustancias, habitualmente en el ambiente laboral, pueden favorecer el desarrollo de este tumor⁽¹⁾. Las estadísticas de la OMS muestran que en el mundo, aproximadamente el 9% de las neoplasias pulmonares se asociaron a una exposición ocupacional en el año 2000⁽²⁾.

La *International Agency for Research on Cancer* (IARC), basada en trabajos epidemiológicos en humanos, o de investigaciones en animales, clasifica las sustancias que pueden actuar como carcinógenos, estableciendo cuatro grupos según los niveles de evidencia (Tabla 1). Estas investigaciones son especialmente complicadas, ya que se debe eliminar al máximo la confusión que pudiera existir con el contacto con el tabaco, acti-

TABLA 1. Clasificación de los agentes potencialmente carcinógenos, según la *International Agency for Research on Cancer (IARC)*

- Grupo 1. El agente es carcinógeno para humanos
- Grupo 2
 - Grupo 2.A. El agente es, probablemente, carcinógeno para humanos
 - Grupo 2. B. El agente es, posiblemente, carcinógeno para los humanos
- Grupo 3. El agente no es clasificable en cuanto a su carcinogenicidad en humanos
- Grupo 4. El agente probablemente no sea carcinógeno en humanos

vo o pasivo. En la Tabla 2 se exponen los carcinógenos humanos que han sido relacionados con el carcinoma broncogénico por contacto laboral, y que están incluidos en el grupo 1 o en el grupo 2.

AGENTES ESPECÍFICOS

Asbesto

El asbesto es el carcinógeno ocupacional más importante en nuestro país. En pacientes con asbestosis, existe una clara asociación con una mayor incidencia de carcinoma broncogénico⁽³⁾. Además, la progresión de la asbestosis también se asocia con una mayor probabilidad del desarrollo de este tumor⁽⁴⁾. Los trabajadores que fuman presentan también una mayor incidencia de carcinoma broncogénico si están expuestos al asbesto. Así, en algunos trabajos, el riesgo en un expuesto fumador podría ser 60 veces mayor que en los no fumadores no expuestos mientras que, en los expuestos no fumadores, oscila entre el 1,1 y 15 en diferentes trabajos. Sin embargo, la asociación del carcinoma broncogénico con la exposición a asbesto, sin la existencia previa de asbestosis, no está demostrada⁽⁵⁾. Los estudios que se desarrollen en este sentido deben tener en cuenta covariables como el tabaquismo, la existencia de asbestosis, que en ocasiones puede pasar desapercibida en grados leves o moderados, o el tipo de fibras de asbesto con las que se produce el contacto. El tiempo de

latencia desde el comienzo de la exposición es de al menos 10 años. Se pueden producir todos los tipos histológicos, aunque parece que pueda ser más frecuente el adenocarcinoma⁽⁶⁾.

Radiaciones

El principal agente ionizante que se ha relacionado con el cáncer broncogénico ha sido el radón. El radón es un gas inerte, que se origina de la desintegración del radio, el que a su vez procede del uranio, que se encuentra muy extendido en las rocas de la superficie terrestre, y que se acumula en las minas. En algunos locales mal ventilados, también se han encontrado cantidades significativas, similares a las de las minas, por lo que la exposición doméstica también puede ser relevante. Los isótopos radioactivos derivados de la descomposición del radón son inhalados y se depositan en el árbol bronquial, generando una irradiación, con daño del DNA en los tejidos circundantes. El contacto con este material se produce principalmente en los trabajadores de las minas, los trabajadores en balnearios de aguas radioactivas, o los que manipulan materiales radioactivos. La probabilidad del desarrollo del tumor está relacionada con la intensidad y la duración de la exposición, y el tiempo de latencia se considera de alrededor de 25 años desde el comienzo de la exposición. Existe un efecto sinérgico con el tabaquismo. Se ha encontrado también una

TABLA 2. Carcinógenos encontrados en el medio laboral, relacionados con el carcinoma broncogénico, que pertenecen a los grupos 1 ó 2

- Grupo 1
 - Aceites minerales no tratados
 - Ácidos inorgánicos
 - Alquitrán, carbón bituminoso
 - Arsénico
 - Asbesto
 - Berilio
 - Éter clorometílico
 - Éter bisclorometílico
 - Cadmio
 - Cromo
 - Gas mostaza
 - Hollín
 - Humo de tabaco, personal, ambiental
 - Níquel
 - Radón
 - Sílice cristalina
 - Talco con fibras asbestiformes
 - Tetraclorodibenzoparadioxina
- Grupo 2A
 - Benzoantraceno
 - Benzopireno
 - Dibenzoantraceno
 - Humo de motores diesel
 - Insecticidas sin arsénico
 - Toluenos clorados

relación entre el carcinoma bronquial y la exposición a radón ambiental, principalmente en sujetos fumadores⁽⁷⁾.

Se ha descrito un discreto aumento lineal entre la probabilidad de cáncer pulmonar y el número de radiografías que se han realizado a una persona, si bien, como los autores del estudio exponen, no se puede descartar la influencia de otros factores que no hayan sido adecuadamente considerados⁽⁸⁾.

Sílice

Existe una asociación entre la presencia de silicosis y el aumento en la incidencia de carcinoma broncogénico, que además se encuentra en relación con la duración y la intensidad de la exposición. Sin embargo, no se han realizado suficientes estudios en los que se incluyan pacientes con exposición a sílice, sin silicosis, y en los que no existan factores de confusión, como pueden ser la exposición a radiaciones, o el tabaquismo. Por tanto, no se ha establecido una asociación clara entre la exposición a sílice y el desarrollo de carcinoma broncogénico, en ausencia de silicosis⁽⁹⁾.

Metales

Existen diversos estudios que demuestran una asociación entre la exposición a algunos metales, y el carcinoma broncogénico. Esta asociación era más importante hace décadas, cuando los niveles de exposición eran superiores. Entre estos metales se encuentran el arsénico, el níquel, el cromo, o el berilio. El arsénico, cuya exposición se realiza habitualmente en la minería, en la fundición de metales, en la manufactura de pieles o en la producción de insecticidas para su utilización en la agricultura, presenta un período de latencia de unos 25 años, con un rango entre 10 y 56 años, y el tabaco ejerce un efecto sinérgico. El níquel es manejado por profesionales que trabajan en la fabricación de aleaciones metálicas, acero inoxidable, cerámicas o circuitos eléctricos. El cromo se utiliza principalmente en pinturas, o para cromados, galvanizaciones o cubiertas. Por último, el contacto con berilio se ha asociado a carcinoma broncogénico, principalmente si existió algún episodio de beriliosis aguda.

Hidrocarburos aromáticos policíclicos y otros productos químicos

Se ha descrito un pequeño aumento de cáncer pulmonar en los trabajadores de los hornos de coque, y en los productores de aluminio, así como en los trabajadores del asfalto y en los limpiadores de chimeneas, o en las

personas que inhalan los humos derivados de los motores diesel en su combustión, como los taxistas o los conductores de los trenes.

Además, el contacto con otras sustancias, como el cloruro de vinilo o los éteres clorometílico o bisclorometílico (utilizados en las industrias de resinas de intercambio iónico, plásticos, disolventes o insecticidas), parece que se asocia con un incremento de incidencia de carcinoma broncogénico, especialmente del tipo microcítico.

Diagnóstico, estadificación y tratamiento

La valoración clínica de los pacientes con carcinoma broncogénico de origen ocupacional no presenta diferencias con respecto a la que se realiza en estos tumores, en pacientes sin exposición a estos factores tóxicos, por lo que su descripción excede al objetivo de este capítulo.

NEOPLASIAS PLEURALES

El mesotelioma pleural es la neoplasia más frecuente de origen pleural. Se ha asociado principalmente al contacto con asbesto, si bien en todas las series existe un porcentaje de al menos el 20 % en el que no se conoce el contacto con este material. En nuestro país no disponemos de minas de asbesto, pero, como en el resto de países industrializados, durante el siglo pasado se produjo la utilización masiva de este material con fines aislantes. El mayor volumen de importaciones en España se produjo en la década de los 70. Recientemente se ha publicado un estudio en el que se pronostica que, al menos hasta 2016, la mortalidad por mesotelioma en España continuará aumentando, y los autores no pueden, en base a los datos disponibles, calcular cuándo comenzará la disminución en esta mortalidad⁽¹⁰⁾.

Respecto a la distribución geográfica, al igual que en otros países, como Estados Unidos⁽¹¹⁾, la incidencia en España es mayor en algunas zonas costeras, como Barcelona o Murcia, debido a la existencia de astilleros, pero también tienen una incidencia elevada otras zonas, como Zaragoza o Madrid⁽¹²⁾.

Etiopatogenia

El principal factor relacionado con el mesotelioma pleural es el asbesto. El asbesto es una familia mineral, cuyas fibras se clasifican en dos grupo principales: la serpentina y los anfíboles. Las fibras más utilizadas son las de crisotilo (asbesto blanco), de forma curvada, que es el único representante del grupo de la serpentina. El grupo de los anfíboles lo constituyen minerales cuyas fibras son rectas, y en él se encuentran la crocidolita, o asbesto azul, que posee el mayor potencial de carcinogenicidad, la amosita o asbesto marrón, la antofilita o asbesto amarillo, la actinolita y la tremolita.

Las fibras de asbesto llegan al organismo por inhalación. Las fibras mayores quedan en las vías aéreas superiores, mientras que las más pequeñas llegan a las zonas distales del árbol bronquial. Desde allí, las fibras cortas pueden ser eliminadas por los macrófagos alveolares o transportadas por el epitelio mucociliar hasta la tráquea. Sin embargo, las fibras más largas no pueden ser fagocitadas, y pueden alcanzar la pleura vía linfática, o directamente, produciendo fibrosis, placas pleurales, derrame pleural o mesotelioma pleural. Estas fibras producen cambios en el DNA, con roturas y deleciones, pero el mecanismo exacto del desarrollo tumoral no se conoce.

Clásicamente las profesiones más relacionadas han sido los trabajadores en minas de asbesto, en astilleros o en materiales o fibras aislantes. Sin embargo, dadas las medidas de protección y disminución de la utilización de este material, en los últimos años es más frecuente en trabajadores de la construcción, o relacionados con algunos medios de transporte. El tiempo de latencia suele ser de 40 años (rango 15-67 años).

El porcentaje de pacientes con mesotelioma pleural que reconocen contacto con asbesto varía en distintas series, pero no suele ser superior al 80 %. Además, no todos los sujetos en contacto con asbesto desarrollan un mesotelioma. Por tanto, deben existir otros factores que influyan en el desarrollo de este tumor. Existe debate sobre el papel del virus

SV40, que induce tumores en hamsters, transforma en tumorales las células humanas *in vitro* y se ha encontrado en células de mesotelioma humano en algunos países, relacionándose etiológica y pronósticamente con él^(13,14). Además, se ha implicado la radioterapia previa y el contacto con erionita, un mineral existente en altas concentraciones en una región de Capadocia (Turquía), así como factores genéticos⁽¹⁵⁾.

Histología

El mesotelioma proviene de las células mesoteliales. Se clasifica histológicamente en tres grandes grupos: epitelial, sarcomatoso y mixto. Las células epiteliales frecuentemente son cuboideas, y de tamaño uniforme, con un núcleo vesicular. Las células sarcomatosas son fusiformes y recuerdan otros sarcomas. Sin embargo, tanto en el grupo epitelial como en el sarcomatoso, existen múltiples subtipos⁽¹⁶⁾. El tipo histológico tiene además implicaciones pronósticas y, aunque no estudiado hasta el momento, pudiera ser que también algunos subtipos tuvieran asociados diferente pronóstico.

Manifestaciones clínicas y radiológicas

El mesotelioma es más frecuente en varones, ya que el contacto laboral es más probable en este sexo. Suele presentarse en mayores de 50 años, como consecuencia del prolongado período de latencia entre el contacto y la manifestación clínica de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el dolor torácico, típicamente difuso y sordo, a veces irradiado al abdomen superior o al hombro, y la disnea, secundaria al derrame pleural, o en la fase de progresión, al engrosamiento pleural masivo. Otras manifestaciones menos frecuentes son la anemia hemolítica Coombs positiva o las acropaquías. No son frecuentes los síntomas derivados de las metástasis, pero con la progresión de la enfermedad es habitual la invasión de las estructuras circundantes, como el pericardio, con taponamiento cardiaco. En los esta-

dios finales puede haber pérdida de peso, disnea o dolor importantes.

Desde el punto de vista radiológico, al debut de la enfermedad, más de dos tercios de los pacientes presentan derrame pleural, con o sin masas pleurales. Por tanto, cualquier derrame pleural exudado, y principalmente en personas con antecedentes de contacto con asbesto, debe ser estudiado considerando la posibilidad de este diagnóstico⁽¹⁷⁾. Sin embargo, posteriormente se produce un engrosamiento pleural progresivo, típicamente circunferencial, y frecuentemente con afectación de la pleura mediastínica. Aunque la imagen de la tomografía axial computarizada (TAC) puede sugerir el diagnóstico de mesotelioma, ninguna de las características radiológicas es específica⁽¹⁸⁾. En la tomografía de emisión de positrones se han descrito distintos patrones de captación, con implicaciones pronósticas, pero no es posible su diferenciación con otras neoplasias que afectan a la pleura.

Diagnóstico

El diagnóstico del mesotelioma se realiza con muestras histológicas. Aunque la sintomatología o las características radiológicas pueden sugerir la existencia de la enfermedad, sólo la histología es capaz de establecer un diagnóstico de seguridad. La rentabilidad de la biopsia pleural transparietal es limitada⁽¹⁹⁾, incluso en centros con experiencia, por lo que frecuentemente se requiere la realización de una toracoscopia, cuya rentabilidad diagnóstica es algo superior al 90%. Sin embargo, en algunos pacientes, incluso con la realización de una toracotomía con toma de muestras extensas no es posible conseguir un diagnóstico. El líquido pleural es un exudado que, en el 50% de los casos, tiene glucosa inferior a 50 mg/dl y pH menor de 7,20. En ocasiones tiene altas concentraciones de hialurato, lo que se ha propuesto como parámetro diagnóstico y relacionado con el pronóstico.

Desde el punto de vista histológico, cabe destacar la dificultad por un lado de su diferenciación con la hiperplasia mesotelial benigna

na, para lo que se han descrito algunos criterios que hacen más probable el diagnóstico tumoral, como la invasión inequívoca de los tejidos circundantes, la existencia de nódulos celulares con expansión al estroma, de la existencia de células atípicas en todo el espesor de la pleura, de características malignas inequívocas, como el pleomorfismo grave, o las mitosis atípicas y la necrosis blanda⁽²⁰⁾. Por otra parte, en ocasiones existe también una importante dificultad para diferenciar el mesotelioma de otros tumores metastáticos, principalmente el adenocarcinoma. Con este fin, se han desarrollado marcadores de inmunohistoquímica⁽²¹⁾, o inmunocitoquímica⁽²²⁾. Ninguno de ellos presenta una sensibilidad o especificidad del 100 %, por lo que se aconseja la utilización de una combinación de 3-4 marcadores para carcinoma y un número equivalente de marcadores mesoteliales.

Como consecuencia de las dificultades para conseguir el diagnóstico del mesotelioma, se han estudiado marcadores séricos, como la mesotelina o la osteopontina. Aunque la rentabilidad diagnóstica es mejor en el primero, ninguno de los dos presenta una especificidad absoluta, y su utilidad podría situarse en modificar la probabilidad de presentar este tumor para tomar las decisiones de realizar otras pruebas diagnósticas^(23,24).

Estadificación y factores pronósticos

Entre los diversos sistemas propuestos para la estadificación del mesotelioma, el más ampliamente utilizado es el propuesto por el *International Mesothelioma Interest Group*⁽²⁵⁾, que se muestra en la Tabla 3. Sin embargo, es una clasificación muy difícil o en ocasiones imposible de establecer correctamente cuando no se ha realizado un procedimiento quirúrgico, ya que diferenciar la afectación de la pleura parietal o visceral, o asegurar la afectación o no de las adenopatías, requiere una visualización directa, o la toma de muestras histológicas de las zonas referidas.

Entre los métodos de imagen útiles en la estadificación de esta enfermedad, se encuen-

tran la TAC torácica y abdominal, la resonancia magnética nuclear, cuya principal utilidad es la visualización de la infiltración de la pared torácica, o el diafragma, y la tomografía de emisión de positrones (PET), con gran sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis, pero con menos resolución que en el caso del carcinoma broncogénico para la identificación de las adenopatías mediastínicas infiltradas por el tumor, ya que la frecuente afectación por el mesotelioma de la pleura mediastínica dificulta su diferenciación con la posible captación de los ganglios a dicho nivel. En los últimos meses se ha propuesto la punción de las adenopatías con control ecográfico, para mejorar la estadificación mediastínica⁽²⁶⁾.

El mesotelioma pleural es un tumor con un pronóstico incierto. La mediana de supervivencia, en la mayoría de las series publicadas, oscila entre 6 y 12 meses. Sin embargo, hay pacientes que fallecen en pocas semanas, mientras que otros permanecen vivos incluso más de 10 años, sin utilizar tratamientos con intención curativa. Como consecuencia de este pronóstico tan variable, se han estudiado múltiples factores del propio tumor, asociados con su extensión, séricos, o de los métodos de imagen. Así, entre los más consistentemente señalados en diversas series, se encuentran el tipo histológico, el estado general del paciente, la edad, el sexo, la pérdida de peso, el dolor torácico, la leucocitosis, la trombocitosis o los resultados de PET⁽²⁷⁻³¹⁾. En su evolución, el tumor suele infiltrar las estructuras vecinas, como son el diafragma, el hígado, el pericardio o el pulmón contralateral. En los estudios de necropsia, se han encontrado metástasis en el 30-50 % de los pacientes.

Tratamiento

El tratamiento del mesotelioma incluye las medidas utilizadas con el objetivo de aumentar la supervivencia, así como los tratamientos paliativos, o de las complicaciones. En cuanto a los tratamientos dirigidos a prolongar la supervivencia, se han intentado múltiples

TABLA 3. Clasificación para la estadificación del mesotelioma pleural, propuesta por el *International Mesothelioma Interest Group*

T1	T1a Tumor limitado a la pleura parietal ipsilateral, incluyendo la pleura diafragmática y mediastínica; no afectación de la pleura visceral
	T1b Tumor afectando a la pleura parietal ipsilateral, incluyendo la pleura mediastínica y diafragmática, con escasos focos de tumor afectando a la pleura visceral
T2	Tumor afectando a cada una de las superficies pleurales ipsilaterales (pleura parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos una de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> - Afectación del músculo diafragmático - Tumor confluyente en la pleura visceral (incluyendo las cisuras), o extensión del tumor de la pleura visceral al parénquima pulmonar subyacente
T3	Describe un tumor localmente avanzado pero potencialmente resecable Tumor afectando a todas las superficies pleurales ipsilaterales (pleura parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos alguna de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> - Afectación de la fascia endotorácica - Extensión a la grasa mediastínica - Focos solitarios, completamente resecables, de tumor extendiéndose a los tejidos blandos de la pared torácica - Afectación no transmural del pericardio
T4	Describe un tumor localmente avanzado, técnicamente irresecable Tumor afectando a todas las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos alguna de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> - Extensión difusa de masas multifocales de tumor en la pared torácica, con o sin destrucción costal asociada - Extensión transdiafragmática directa del tumor al peritoneo - Extensión directa del tumor a la pleura contralateral - Extensión directa del tumor a uno o más órganos mediastínicos - Extensión directa del tumor a la columna - Tumor extendiéndose a través de la superficie interna del pericardio con o sin derrame pericárdico, o tumor afectando al miocardio
N:	Ganglios linfáticos
	NX: los ganglios regionales no pueden ser valorados
	N0: no metástasis ganglionares regionales
	N1: metástasis a los ganglios broncopulmonares o hiliares ipsilaterales
	N2: metástasis a los ganglios subcarinales o mediastínicos ipsilaterales, incluyendo los ganglios de la mamaria interna ipsilateral
	N3: metástasis a los ganglios mediastínicos contralaterales, de la mamaria interna contralateral, o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales

TABLA 3. Clasificación para la estadificación del mesotelioma pleural, propuesta por el *International Mesothelioma Interest Group* (continuación)

M: Metástasis

MX: La presencia de metástasis a distancia no puede ser valorada

M0: No metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia presentes

Estadio I:

Ia T1aN0M0

Ib T1bN0M0

Estadio II: T2N0M0

Estadio III: Cualquier T3M0

Cualquier N1M0

Cualquier N2M0

Estadio IV: Cualquier T4

Cualquier N3

Cualquier M1

modalidades de tratamiento, que se muestran en la Tabla 4, así como las combinaciones resultantes entre varias de ellas. No se ha demostrado que la realización en monoterapia de cualquier tipo de cirugía, radioterapia, o inmunoterapia puedan prolongar la supervivencia. Por otra parte la quimioterapia, incluyendo cisplatino y pemetrexed, o la triple terapia (pleurectomía, quimioterapia y radioterapia), parecen ser las modalidades de tratamiento con mejores resultados hasta la actualidad, y más prometedoras. En el año 2007, la *British Thoracic Society* publicó unas guías sobre el tratamiento de estos pacientes⁽⁵²⁾.

Cirugía

Se han propuesto la pleurectomía/decorticación, la neumonectomía o la neumonectomía extrapleural. Esta última incluye la resección del pulmón, de la pleura parietal, de las adenopatías mediastínicas, del pericardio y del diafragma ipsilateral. Los defectos pericárdico y frénico son habitualmente reconstruidos con parches, para evitar herniaciones. Su mortali-

dad operatoria oscila entre el 3% y el 30%, dependiendo de la experiencia del equipo quirúrgico^(53,54). Los estudios no parecen apoyar que la cirugía como tratamiento aislado pueda aumentar la supervivencia, por lo que probablemente sólo deba contemplarse en el seno de un tratamiento multimodal.

Radioterapia

El mesotelioma es un tumor radiosensible, pero habitualmente se precisan más de 50 Gy para irradiar la superficie pleural completa, incluyendo el diafragma y el mediastino, con la consiguiente toxicidad sobre los órganos adyacentes. Por este motivo, sólo se recomienda con intención curativa en tratamientos combinados con otras modalidades terapéuticas⁽⁵⁵⁾.

Otra de las potenciales aplicaciones del tratamiento con radioterapia en estos pacientes es prevenir la infiltración de los puntos de punción. El mesotelioma presenta una gran capacidad de infiltrar los trayectos utilizados para alcanzar la cavidad pleural, en las técnicas diag-

TABLA 4. Modalidades de tratamiento del mesotelioma pleural

- Cirugía
- Quimioterapia
- Radioterapia
- Inmunoterapia
- Terapia génica

nósticas o terapéuticas. Inicialmente fue propuesta por Boutin⁽⁵⁶⁾. La dosis habitualmente recomendada es de 21 Gy (3 Gy x 7 días) y, para incrementar su eficacia, parece necesaria su realización a las pocas semanas de la técnica referida⁽⁵⁷⁾. Además, la radioterapia también se ha utilizado para el control del dolor y de las masas que afectan a la pared torácica, con mejoría en la mitad de los pacientes.

Quimioterapia

El mesotelioma es un tumor con escasa respuesta referida a supervivencia, a los tratamientos antes expuestos, por lo que se han realizado múltiples ensayos terapéuticos, tanto con monoquimioterapia, como con poliquimioterapia. Aunque en algunos de ellos se ha demostrado una disminución de la masa tumoral, no se consiguió un aumento de la supervivencia hasta la inclusión de los antifolatos en el régimen de poliquimioterapia. En 2003 se publicó el primer estudio, que incluía pemetrexed y cisplatino, con un diseño aleatorizado y doble ciego, y en el que se encontró un aumento de supervivencia cercano a los tres meses, de los pacientes que recibían dicha combinación en comparación con cisplatino en monoterapia⁽⁵⁸⁾. A partir de dicha fecha, se ha desarrollado una importante línea de investigación, que incluye tanto la utilización de estos fármacos en otras situaciones, como el tratamiento de segunda línea, o de mantenimiento^(59,40), como el ensayo con otros fármacos de la familia de los platinos, o con otros antifolatos, como el raltitrexed⁽⁴¹⁾.

Otros tratamientos

Ante la escasa respuesta de la mayoría de los tratamientos utilizados en este tumor, se han realizado estudios con muchas otras opciones terapéuticas, hasta la actualidad con resultados que no permiten su recomendación en la práctica fuera de ensayos clínicos. Así, se pueden mencionar los estudios realizados con quimioterapia intrapleural, principalmente con cisplatino, acompañada o no de hipertermia, para favorecer la penetración del fármaco, la inmunoterapia intrapleural, con interferón o interleucina 2, la fototerapia dinámica o la terapia génica.

Tratamiento multimodal

Aunque se han realizado estudios utilizando múltiples combinaciones de los tratamientos antes referidos, la combinación más estudiada, en base a sus mejores resultados, es la que incluye el tratamiento con cirugía, quimioterapia y radioterapia.

El grupo liderado por Sugarbaker⁽⁴²⁾ comunicó en varias publicaciones hasta 183 pacientes en los que se había realizado un tratamiento que combinaba la neumonectomía extrapleural, la radioterapia y la quimioterapia. Los criterios de selección de los pacientes incluían la ausencia de comorbilidad significativa cardíaca, renal o hepática, y con un estado funcional adecuado. El estudio de extensión se realiza con TAC, resonancia magnética nuclear y ecocardiograma. Se excluyeron los pacientes con afectación de la pared torácica, del hemitórax contralateral, del mediastino o transdiafragmática. El índice de Karnofsky debía ser superior a 70, la PaO₂ superior a 65 mm Hg y la PaCO₂ inferior a 45 mm Hg, el FEV₁ calculado postoperatorio superior a 1 L y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor del 45%. A las 4-6 semanas de la cirugía realizaron tratamiento con radioterapia y quimioterapia. Durante los años en los que los autores aplicaron este protocolo, se incluyeron varias pautas de quimioterapia. Así, previamente a 1985 se utilizaba doxorubicina y ciclofosfamida en 1985 se añadió cisplatino,

y desde 1994 la quimioterapia incluye 2 ciclos de carboplatino y paclitaxel, radioterapia mientras se continúa con paclitaxel semanal y otros 2 ciclos de carboplatino y paclitaxel. Más recientemente se ha modificado la pauta, incluyendo gemcitabina con cisplatino o carboplatino. Las dosis de radioterapia son 30 Gy en el hemitórax y 40 Gy en el mediastino, con 14 Gy adicionales si en la cirugía los márgenes están microscópicamente afectos o se demuestran adenopatías mediastínicas tumorales.

En los resultados de este tratamiento, siete pacientes fallecieron en el postoperatorio. De los 176 restantes, la mediana de supervivencia fue de 19 meses, el 38 % sobrevivían a los 2 años y el 15 % a los 5 años. En base a la significación pronóstica, los autores proponen un sistema de estadificación que incluye variables quirúrgicas, como el estado de los bordes de resección o de las adenopatías mediastínicas. En el grupo más favorable de pacientes con histología epitelial, márgenes de resección libres de tumor y sin afectación tumoral de las adenopatías mediastínicas (31 pacientes), la mediana de supervivencia fueron 51 meses, con una supervivencia a 2 años del 68 % y a 5 años del 46 %. Sin embargo, teniendo en cuenta el mejor pronóstico intrínseco que tienen estos pacientes, se precisaría que un ensayo clínico aleatorizado confirmara los resultados previamente a su recomendación sistemática.

Con posterioridad, otros grupos han publicado su experiencia con diferentes pautas de quimiorradioterapia integradas en la triple terapia⁽⁴⁵⁾, o con la utilización de quimioterapia neoadyuvante^(44,45). Los resultados de estos grupos mejoran la supervivencia global de los pacientes con mesotelioma, pero ninguno de ellos ha realizado un estudio aleatorizado, que permita comparar la supervivencia de pacientes con características clínicas de significado pronóstico similares.

Para la aplicación clínica de la triple terapia en los pacientes con mesotelioma pleural, es necesaria una cuidadosa selección de los pacientes, con mesotelioma epitelial, con un

adecuado estado funcional cardiopulmonar y sin afectación ganglionar mediastínica. Sería recomendable la realización del tratamiento quirúrgico en centros con experiencia, en un intento de disminuir la mortalidad asociada a la cirugía.

Tratamiento paliativo

Los principales síntomas que deterioran la calidad de vida de los pacientes con mesotelioma pleural, cuando progresa la enfermedad, son la disnea y el dolor torácico.

La disnea puede ser la consecuencia de la existencia de un derrame pleural grande, en cuyo caso el tratamiento podría ser la pleurodesis, principalmente con talco o, más recientemente, se han sugerido la utilización de catéteres tunelizados para el drenaje ambulatorio crónico del derrame⁽⁴⁶⁾. En algunos pacientes, la disnea puede ser la consecuencia del crecimiento directo del tumor, con la ocupación de la cavidad pleural por grandes masas pleurales, o por el encapsulamiento del pulmón, evitando su adecuada distensión con los movimientos respiratorios. El tratamiento en estos casos incluye la oxigenoterapia y los morfínicos, que disminuyen la sensación de disnea.

En cuanto al dolor torácico, el tratamiento habitualmente se realiza con opiáceos, frecuentemente combinados con antidepresivos. La radioterapia puede ser eficaz durante un periodo de tiempo, cuando el dolor se produce por extensión directa del tumor a la pared torácica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández Hernández JR. Cáncer de pulmón asociado a la exposición laboral. En: Martínez C. Manual de neumología ocupacional. Madrid: Ergon. 2007: 275-89.
2. Nelson DI, Concha-Barrientos M, Driscoll T, Steenland K, Fingerhut M, Punnet L, et al. The global burden of selected occupational and injury risks: methodology and summary. *Am J Ind Med* 2005; 48: 400-18.
3. Weiss W. Asbestosis: A marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest* 1999; 115: 536-49.

4. P Klockars M, Karjalainen A, Huuskonen MS, Vattulainen K, Pukkala E, et al. Progression of asbestosis predicts lung cancer. *Chest* 1998; 113: 1517-21.
5. Hessel PA, Gamble JF, McDonald JC. Asbestos, asbestosis, and lung cancer: a critical assessment of the epidemiological evidence. *Thorax* 2005; 60: 433-6.
6. Isidro Montes I, Abu Shams K, Alday E, Carretero Sastre JI, Ferrer Sancho J, Freixa Blanxart A, et al. Normativa sobre el asbesto y sus enfermedades pleuropulmonares. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 153-68.
7. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochichio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *B Med J* 2005; 330: 223.
8. Boffetta P, Manetje A, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowsk J, et al. Occupational X-ray examinations and lung cancer risk. *Int J Cancer* 2005; 115: 263-7.
9. Peretz A, Checkoway H, Kaufman JD, Trajber I, Lerman Y. Silica, silicosis and lung cancer. *IMAJ* 2006; 8: 114-8.
10. Pitarque S, Cléries R, Martínez JM, López Abente G, Kogevinas M, Benavides FG. Mesothelioma mortality in men: trends during 1977-2001 and projections for 2002-2016 in Spain. *Occup Environ Med* 2008; 65: 279-82.
11. Larson T, Melnikova N, Davis SI, Jamison P. Incidence and descriptive epidemiology of mesothelioma in the United States, 1999-2002. *Int J Occup Environ Health* 2007; 13: 398-403.
12. López-Abente G, Hernández Barrera V, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B. Municipal pleural cancer mortality in Spain. *Occup Environ Med* 2005; 62: 195-9.
13. López-Ríos F, Illei PB, Rush V, Ladany M. Evidence against a role for SV40 infection in human mesotheliomas and high risk of false-positive PCR results owing to presence of SV40 sequences in common laboratory plasmid. *Lancet* 2004; 364: 1157-66.
14. Leithner K, Leithner A, Clar H, Weinhaeusel A, Radl R, Krippel P, et al. Mesothelioma mortality in Europe: impact of asbestos consumption and simian virus 40. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 44.
15. Carbone M, Pass HI. Evolving aspects of mesothelioma carcinogenesis: SV40 and genetic predisposition. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 169-71.
16. Allen TC. Recognition of histopathologic patterns of diffuse malignant mesothelioma in differential diagnosis of pleural biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1415-20.
17. Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F, Romero Candeira S, Salvatierra Velázquez A, Valdés Cuadrado L. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 348-71.
18. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* 2002; 41: 1-9.
19. Villena Garrido V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Álvarez Martínez C, Rey Terrón L, Sotelo MT, et al. Mesothelioma pleural: experiencia durante 9 años y descripción de 62 casos. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 203-8.
20. Cagle PT, Churg A. Differential diagnosis of benign and malignant mesothelial proliferations on pleural biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1421-7.
21. Marchevsky A. Applications of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 397-401.
22. Lyons-Boudreaux V, Mody DR, Zhai J, Coffey D. Cytologic malignancy versus benignancy. How useful are the "newer" markers in body fluid cytology?. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 23-8.
23. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, Chahine B, Letourneux M, Lebailly P, et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2928-35.
24. Creaney J, Yeoman D, Naumoff LK, Hof M, Segal A, Musk AW, et al. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007; 62: 569-76.
25. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122-8.
26. Bean SM, Eloubeidi MA, Cerfolio R, Chieng DC, Eltoun IA. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is useful for nodal staging in patients with pleural mesothelioma. *Diag Cytopathol* 2008; 36: 32-37.

27. Metintas M, Metintas S, Icgun I, Gibbs AR, Harmanci E, Alatas F, et al. Prognostic factors in diffuse malignant mesothelioma: effects of pretreatment clinical and laboratory characteristics. *Resp Med* 2001; 95: 829-35.
28. Aeloni J, Yao JF, King RR. Prognostic value of pleural fluid pH in malignant epithelial mesothelioma after talc poudrage. *Respiration* 2006; 73: 334-9.
29. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Zakowski M, Dycoco J, Larson SM, et al. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 367-8.
30. O'Kane SL, Cawkwell L, Campbell A, Lind MJ. Cyclooxygenase-2 expression predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1645-8.
31. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; 113: 723-31.
32. British Thoracic Society Standards of Care Comitee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007; 62 (suppl II): ii1-ii19.
33. Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, Deschamps C, Cassivi SD, Allen MS, et al. Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 257-64.
34. OkkadaM, Mimura T, Ohbayasi C, Samuka T, Soejima T, Tsubota N. Radical surgery for malignant pleural mesothelioma: results and prognosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 102-106.
35. Waite K, Gilligan D. The role of radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Clinical Oncology* 2007; 19: 182-7.
36. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 754-8.
37. West SD, Foord T, Davies RJO. Needle-track metastases and prophylactic radiotherapy for mesothelioma. *Respir Med* 2006; 100: 1037-40.
38. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffi P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
39. Sorensen JB, Sundstrom S, Perell K, Thielsen AK. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 147-52.
40. Van der Bogaert DPM, Pouw EM, Wijhe G, Vernhout RM, Surmont VFM, Hoogsteden HC, et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 1: 25-30.
41. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Mark EA, Vicent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant mesothelioma: an intergroup study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Lung Cancer Group, and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881-9.
42. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resections 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 Cardiovas Surg* 1999; 117: 54-65.
43. Pagan V, Ceron L, Pacagnella Am Pizzi G. 5-year prospective results of trimodality treatment for malignant mesothelioma. *J Cardiovasc Surg* 2006; 47: 595-601.
44. Weder W, Kessenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3451-7.
45. Rea F, Marulli G, Bortolotti L, Breda C, Favaretto AG, Loreggian L, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemithoracic radiation in malignant pleural mesothelioma: Feasibility and results. *Lung Cancer* 2007; 57: 89-95.
46. Stather DR, Tremblay A. Use of tunneled pleural catheters for outpatients treatment of malignant pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 328-33.