

MESOTELIOMA PERITONEAL MALIGNO

Cláudia CARDOSO, Élia GAMITO, Carlos QUINTANA, Ana Paula OLIVEIRA

RESUMO

O mesotelioma peritoneal maligno é um tumor raro com origem nas células mesoteliais desta membrana serosa. Os autores apresentam o caso de uma doente enviada à consulta por ascite de etiologia a esclarecer. Os exames complementares de diagnóstico não invasivos foram inconclusivos, com necessidade de realização de laparoscopia diagnóstica e biopsias de nódulos infracentimétricos peritoneais. O exame histológico permitiu estabelecer o diagnóstico de mesotelioma peritoneal maligno. A doente foi submetida a cirurgia citorrredutora e quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, encontrando-se assintomática quatro meses após o procedimento.

SUMMARY

MALIGNANT PERITONEAL MESOTHELIOMA

Malignant peritoneal mesothelioma is a rare tumor arising from the mesothelial cells of this serosal membrane. The authors report a case of a female patient referred to our hospital for ascites of unknown etiology. As all the exams requested were negative, the patient underwent a diagnostic laparoscopy with biopsies of multiple peritoneal nodules. Histologic examination confirmed the diagnosis of malignant peritoneal mesothelioma. A cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy was performed. After four months of the procedure the patient remains asymptomatic.

C.C., É.G., C.Q., A.P.O.:
Serviço de Gastreenterologia e
de Anatomia Patológica. Centro
Hospitalar de Setúbal. Setúbal,
Portugal

INTRODUÇÃO

O mesotelioma peritoneal maligno é um tumor raro e difícil de diagnosticar dado o curso insidioso da doença e a inespecificidade da sintomatologia que a acompanha, o que condiciona um prognóstico reservado na maioria dos casos. Na última década, a cirurgia citorrredutora, em associação à quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, tem-se afirmado como a única opção com impacto na sobrevida destes doentes.

CASO CLÍNICO

Mulher de 58 anos, raça branca, doméstica, sem antecedentes patológicos, hábitos alcoólicos ou medicamentosos conhecidos. Enviada à consulta de Gastrenterologia por aumento progressivo do volume abdominal com um mês de evolução, referindo concomitantemente anorexia e astenia. Ao exame objectivo constatou-se a presença de ascite, sem massas abdominais, adenomegalias palpáveis ou sinais de doença hepática crónica associados. Era portadora de análises (hemograma, provas hepáticas, electroforese das proteínas, serologias para os vírus da Hepatite B e C e marcadores de autoimunidade) que não mostravam alterações relevantes e ecografia abdominal, na qual se visualizava apenas ascite. O exame citoquímico do líquido ascítico revelou um gradiente sero-ascítico da albumina $<1,1$ g/dL, com elevada celularidade e sem predomínio de células; a pesquisa de células neoplásicas e os exames directo e cultural para micobactérias foram negativos. A tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica não revelou outras alterações. Dada a ausência de uma etiologia foi

decidida a realização de laparoscopia diagnóstica, a qual mostrou nódulos infracentimétricos dispersos por todo o peritoneu parietal, grande epíploon e serosa gástrica. O exame histológico revelou tratar-se de um mesotelioma peritoneal maligno. (Figuras 1 e 2)

O caso foi discutido em consulta multidisciplinar de Decisão Terapêutica tendo sido proposta a realização de cirurgia citorrredutora (Figuras 3a/3b) em associação a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal com cisplatina e doxorubicina. (Figura 4) Quatro meses após o procedimento a doente encontra-se assintomática.

REVISÃO DA LITERATURA

O mesotelioma maligno é um tumor raro, com uma incidência actual estimada de 1 a 2 casos por milhão de habitantes/ano. Contudo, prevê-se que o seu pico de incidência na Europa ocorra em 2015-2020, resultado da larga utilização das fibras de amianto no período industrial do século 20. O tumor tem origem a nível das células mesoteliais que constituem as membranas serosas, nomeadamente pleura, peritoneu, pericárdio e túnica vaginalis do testículo. Ocorre mais frequentemente a nível da pleura, observando-se o envolvimento peritoneal isolado em 10-20% do total dos casos.

O mesotelioma peritoneal maligno atinge com maior frequência o sexo masculino (2:1), com cerca de 75% dos doentes a apresentar idades compreendidas entre os 50 e 60 anos. Relativamente à sua etiopatogenia, a relação entre a exposição às fibras de amianto e a doença peritoneal não se encontra tão bem estabelecida como no caso do mesotelioma pleural, existindo história prévia de contacto em apenas 50% dos casos. O risco neoplásico está

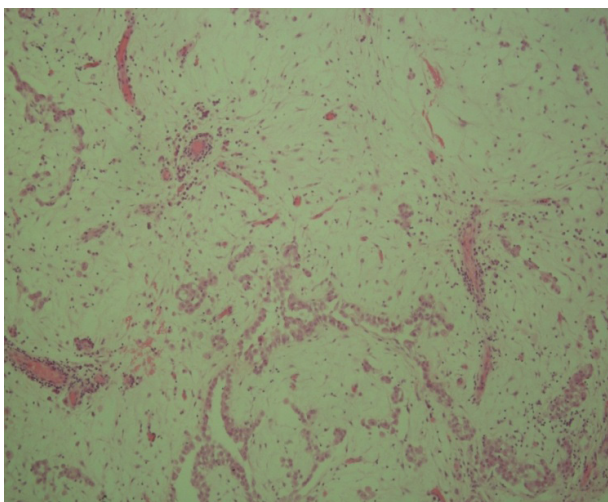


Fig. 1- Células mesoteliais atípicas detectadas na coloração de hematoxilina-eosina

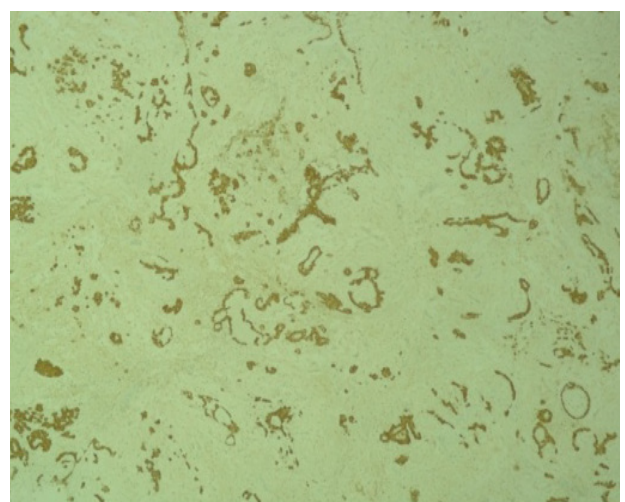


Fig. 2 - Imunofixação positiva para calretinina

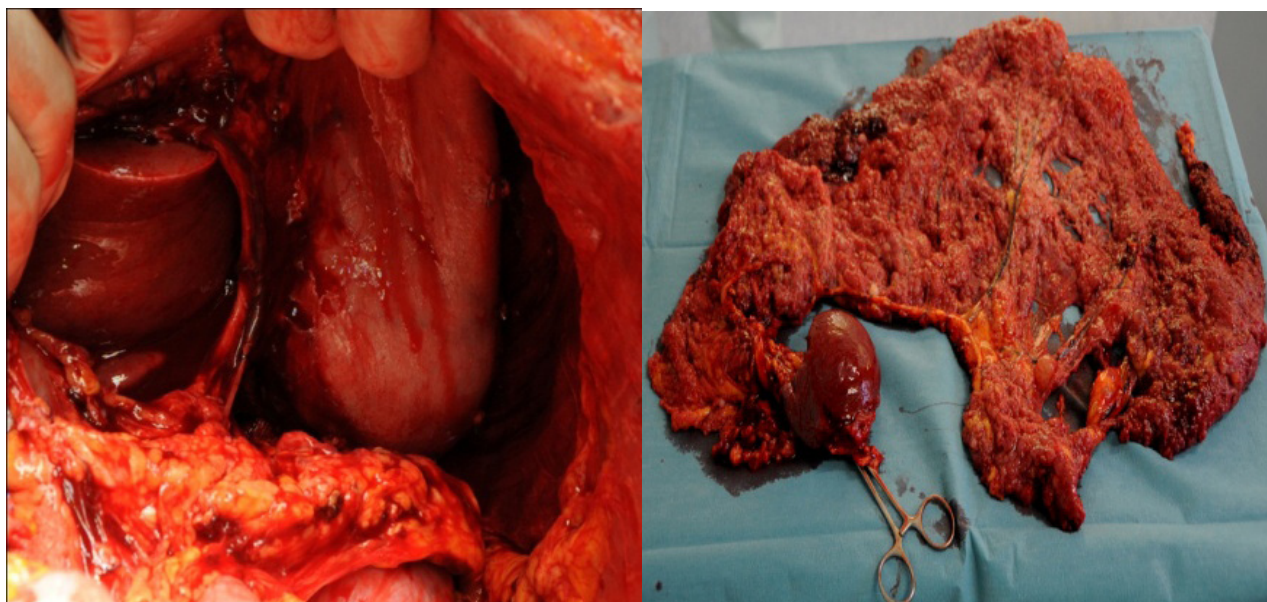


Fig. 3a e 3b- Cirurgia citorredutora que consistiu em peritonectomia e omentectomia

relacionado com a duração e a intensidade da exposição, sendo o período de latência da doença de cerca de 20-30 anos¹. As fibras de amianto, inaladas ou ingeridas, exercem o seu efeito carcinogénico pela irritação persistente do peritoneu, o que conduz a um estado de inflamação crónica, com libertação de citocinas e radicais livres de oxigénio, e a consequente lesão do DNA destas células. Interferem igualmente de forma directa no processo mitótico celular, com o potencial de gerar aneuploidia e outras formas de lesão descritas nos cromossomas das células tumorais. Outros agentes têm sido também implicados na génese deste tumor, como é o caso do berílio e do dióxido de tório, assim como a exposição prévia a radiação².

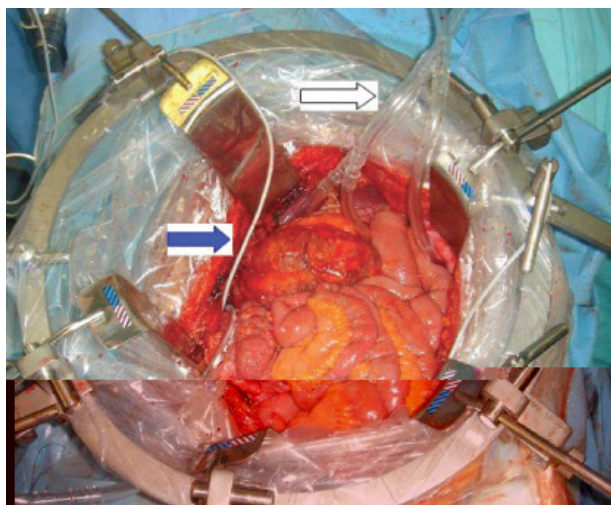


Fig. 4 - Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal com cisplatina e doxorubicina. Perfusão durante 90 minutos a 41°C.

Não existem sinais ou sintomas específicos deste tipo de neoplasia, o que conduz a um diagnóstico tardio, com a maioria dos casos a apresentar já doença difusa. A forma mais comum de apresentação resulta da distensão e dor abdominais de instalação insidiosa devido à ascite, presente em 70-90% dos casos, ou, menos frequentemente, à oclusão intestinal num estágio mais avançado. Existem também formas de doença localizada, cuja manifestação ocorre geralmente com o aparecimento de uma massa. Os sintomas constitucionais como a anorexia, fadiga e perda de peso estão presentes na maioria dos doentes. Analiticamente a doença cursa com alterações inespecíficas como a anemia, elevação da velocidade de sedimentação e a hipoalbuminemia. Os marcadores tumorais não têm utilidade no seu diagnóstico, verificando-se frequentemente um aumento do CA-125, resultado do envolvimento peritoneal comum a outras etiologias e, como tal, sem especificidade para o tumor³. Em relação aos métodos de imagem, a tomografia computadorizada (TC) é o exame mais apropriado aquando da suspeição da doença, podendo mostrar espessamento e nódulos do peritoneu, mesentério e epíplon, para além da ascite⁴. O exame citológico do líquido ascítico, apresenta uma acuidade diagnóstica baixa, com uma sensibilidade que ronda os 25%. A biópsia peritoneal, guiada por TC ou por via laparoscópica, é geralmente necessária, em associação à marcação imunohistoquímica, para a confirmação da origem mesotelial e avaliação do grau de malignidade, sendo considerada o método *gold standard* para o diagnóstico do tumor. O aspecto macroscópico mais característico é o de múltiplos nódulos peritoneais. Histologicamente são conhecidos três subtipos: o epitelióide, responsável por 50-75% da totalidade dos casos, e que pode adotar

diferentes padrões (tubulopapilar, adenomatoso, sólido, pequenas células e pleomórfico); o sarcomatoso (5-20% dos casos) e o tipo misto (15-40% dos casos), com uma disposição intermédia entre os dois primeiros⁵. O diagnóstico diferencial coloca-se com a hiperplasia reactiva mesotelial, o adenocarcinoma metastático, o carcinoma seroso mesotelial e a peritonite tuberculosa⁶. Existem vários marcadores disponíveis para o estudo imunohistoquímico, embora nenhum seja específico deste tumor. A calretinina é a que apresenta maior utilidade, apresentando elevada especificidade e sensibilidade para o mesotelioma do tipo epitelioide, sendo igualmente importante no diagnóstico diferencial com adenocarcinoma. A trombomodulina, as citoqueratinas 5/6 e a mesotelina são outros marcadores com grande sensibilidade diagnóstica⁷. A distinção entre o comportamento benigno e maligno é dada pela invasão do estroma peritoneal ou visceral, não existindo nenhum sistema de estadiamento estabelecido para o mesotelioma maligno. O tumor dissemina-se, regra geral, no peritoneu e raramente metastiza.

Dada a raridade da doença, não existem estudos comparativos entre as diferentes modalidades terapêuticas. No passado, o tratamento consistia em quimioterapia sistémica e cirurgia paliativas, por vezes em associação à radioterapia. A escolha da quimioterapia sistémica depende do estadio da doença, subtipo de mesotelioma e da realização de outros tratamentos concomitantes. O tumor apresenta resistência a vários agentes citotóxicos com taxas de resposta que variam entre 0-40%. As opções mais utilizadas são o perimetrexed, cisplatina, carboplatina, gencitabina e navelbina, sendo a sua utilização de forma isolada uma medida paliativa⁸. A experiência recente com a quimioterapia sistémica mostra uma sobrevida de 1 ano na utilização conjunta de perimetrexed e cisplatina, que constituem neste momento o tratamento de primeira linha em doentes sem indicação cirúrgica⁹. O papel da radioterapia é limitado devido à extensão tumoral, sendo utilizada fundamentalmente com intuito paliativo no alívio da dor. Na última década a cirurgia citorrredutora, associada à quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, têm sido utilizadas de forma crescente. O fundamento para a sua utilização baseia-se no facto do tumor permanecer confinado à cavidade peritoneal na maioria dos casos. Como os implantes peritoneais são superficiais e não invadem os tecidos adjacentes em profundidade nos estádios menos avançados, a doença é passível de citorrredução, completa ou quase completa, em mais de 50% dos casos propostos. O procedimento consiste na remoção dos implantes peritoneais com a realização de peritonectomia, parcial ou total, e a ressecção, se necessário, de órgãos ou estruturas intra-abdominais não vitais. Os implantes são mais frequentes e numerosos a nível dos epíloons, fundo de saco de Douglas e retrovesical, goteiras parietocólicas e cúpulas diafragmáticas. No entanto, a remoção

cirúrgica isolada não tem impacto na sobrevida se não for acompanhada de tratamento adjuvante. A quimioterapia hipertérmica intraperitoneal permite a perfusão uniforme e em grande concentração dos citotóxicos na cavidade peritoneal, com reduzida toxicidade sistémica, e com o objectivo de eliminar as células tumorais residuais deixadas na cirurgia. A penetração directa no tecido tumoral é, contudo, limitada a poucos milímetros, o que pode ser ultrapassado através do aquecimento dos citostáticos¹⁰. O tempo de perfusão, a temperatura intra-abdominal, o agente citotóxico (mitomicina-C, doxorubicina, 5-fluoruracil, paclitaxel, cisplatina) bem como as doses utilizadas são variáveis. Os candidatos a esta opção combinada são aqueles que apresentam um bom estado geral, sem evidência de doença extraperitoneal e que é passível de citorrredução para doença mínima residual (depósitos com menos de 2-2,5 mm). Em centros com experiência a morbilidade e mortalidade do procedimento rondam os 30% e 2%, respectivamente. Vários factores associam-se a um prognóstico favorável, podendo ajudar na selecção de doentes para este tratamento: a idade inferior a 60 anos, o sexo feminino, a histologia (o subtipo epitelioide apresenta melhor prognóstico que o fibrossarcomatoso) e as extensão e profundidade da invasão tumoral. Os achados da tomografia computadorizada inicial podem também ser utilizados para prever a probabilidade de sucesso da cirurgia: a presença de uma massa com mais de 5 cm no epigastro e a perda da arquitectura do intestino delgado e do seu mesentério são achados que estão associados a uma citorrredução subóptima¹¹. Na última década, a cirurgia citorrredutora associada a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal tem-se afirmado como a única opção terapêutica eficaz, capaz de prolongar a sobrevida destes doentes para até 60 meses.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- BRIDA A, PADOAN I, MENCARELLI R, FREGO M: Peritoneal mesothelioma: a review. *Med Gen Med* 2007;9(2):32
- AMIN AM, MASON C, ROWE P: Diffuse malignant mesothelioma of the peritoneum following abdominal radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:214
- HIROYUKI I, TOSHIO I, JIRO K et al: A case of malignant peritoneal mesothelioma showed complete remission with chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;28:145-8
- HASSAN R, ALEXANDER R, ANTMAN K et al: Current treatment options and biology of peritoneal mesothelioma: meeting summary of the first NIH peritoneal mesothelioma conference. *Ann Oncol*

2006;17(11);1615-19

5. KASS EM: Pathology of peritoneal mesothelioma. *Cancer Treat Res* 1996;81:213-225

6. AJBAL M, MOULAY LA, SOUALY K et al: Le mésothéliome peritoneal malin diffuse. *Ann Chir* 1999;53:535-6

7. DOGLIONI C et al: Calretinin: a novel immunocytochemical marker for mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1037-1046

8. ALMEIDA DB, FREITAS DM et al: Mesotelioma papilífero bem diferenciado do peritонеo. A propósito de um caso clínico. *J Port Gastroenterol* 2005;12(1):87-90

9. CARBONERO RG, ARES LP: Systemic chemotherapy in the

management of malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:676-681

10. CEELLEN, WP, PAHLMAN, L, MAHTEME, H: Pharmacodynamic aspects of intraperitoneal cytotoxic therapy. *Cancer Treat Res* 2007;134:195

11. YAN, TD, HAVERIC N, CARMIGNANI, CP et al: Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2005; 103:839

