

MESOTELIOMA PERITONEAL MALIGNO

- dificuldades diagnósticas e terapêuticas

P.CUNHA, Z.LUZ, I. SEVES, C. SOUSA, SKIAPPA, L.RIBEIRO, COSTA MARQUES, M.OLIVEIRA
Serviço de Gastrenterologia, Cirurgia 6 e Unidade de Quimioterapia
do Hospital de Santo António dos Capuchos.
Serviço de Anatomia Patológica. Hospital de Sta Marta. Lisboa

RESUMO/SUMMARY

O Mesotelioma Peritoneal Maligno (MPM) é um tumor raro, de apresentação clínica inespecífica, colocando dificuldades diagnósticas particularmente na diferenciação com carcinomatose peritoneal¹⁻⁴. O diagnóstico tardio e a ineficácia da terapêutica convencional - cirurgia, radioterapia, quimioterapia - conferem-lhe um mau prognóstico com sobrevida média de 6-12 meses⁵.

Os autores descrevem um caso de MPM diagnosticado durante investigação de ascite inaugural, através de biópsia peritoneal laparoscópica. Submetido a quimioterapia sistémica, o doente encontra-se em remissão parcial aos 42 meses.

Palavras-chave: Neoplasias peritoneais; Diagnóstico; Laparoscopia.

MALIGNANT PERITONEAL MESOTHELIOMA – diagnostic and therapeutic difficulties.

Malignant Peritoneal Mesothelioma (MPM) is an uncommon tumour. Clinical presentation is indefinite and differential diagnosis with peritoneal carcinomatosis is difficult¹⁻⁴. It has a bad prognosis (survival of 6-12 months⁵) due to the delay of the diagnosis and inefficacy of the conventional therapeutic.

The authors present a case of MPM which was diagnosed over the investigation of ascitis. The laparoscopic peritoneal biopsy permitted the diagnosis.

After systemic quimiotherapy, the patient is in partial remission at 42 months of follow-up.

Key words: Peritoneal neoplasms; Diagnosis; Laparoscopy.

INTRODUÇÃO

O Mesotelioma Peritoneal é um tumor maligno infrequente (2 casos/1.000.000/ano), responsável por 10 a 20% dos mesoteliomas^{1,6}. A associação ao mesotelioma pleural ocorre em até 30 a 45% dos casos², sendo a exposição a asbestos descrita em 60-85%⁶.

Nos últimos anos, alguns autores defendem uma abordagem terapêutica multidisciplinar combinando cirurgia citoreduzora, radioterapia abdominal e quimioterapia intraperitoneal.

CASO CLINICO

M.A.S, sexo masc., 69 anos, iniciou 2 meses antes do internamento aumento do volume abdominal, enfartamento pós prandial precoce, astenia e emagrecimento de 8Kg (10% peso corporal).

Antecedentes pessoais: cirurgia a hidrocelo esquerdo aos 38 anos, apendicectomia aos 63 anos e craniotomia suboccipital direita por meningioma aos 64 anos. Hábitos tabágicos-20 cigarros/dia. Hábitos alcóolicos-50g/etanol/dia desde os 14 anos. Não havia história de exposição a asbestos, a radiações ou ao torotraste.

Antecedentes familiares: irrelevantes.

Exame físico: consciente, orientado temporoespacialmente, bom estado geral e de nutrição, pele e mucosas coradas e hidratadas, anictérico, sem estigmas de Doença Hepática Crónica, sem gânglios aumentados de volume nos territórios acessíveis à palpação; Auscultação cárdio-pulmonar - sem alterações; Abdómen - ascite moderada sem organomegalias ou tumores palpáveis; Órgãos genitais- escroto aumentado de volume à esquerda, com cicatriz de 4cm, testículos simétricos de consistência elástica, superfície regular, indolores; toque rectal- indolor, próstata aumentada de volume, consistência elástica, sulco mediano individualizado, não se palpando outras massas; Exame neurológico sumário- sem alterações.

Exames complementares de diagnóstico

Hemograma e coagulação-normais; vs=47; bioquímica sérica sem alterações, incluindo marcadores tumorais (CEA, CA19.9, alfa-fetoproteína, PSA, FANP).

Paracentese diagnóstica - liquido amarelo-citrino, límpido; proteínas=5g/dl, albumina=2.8g/dl, ADA=31.7, glicose=62, LDH=230, amilase = 41; células incontáveis com predomínio de linfócitos, algumas mesoteliais, muitas com núcleo hiper cromático dispostas em mórula; exame bacteriológico negativo; pesquisa de células neoplásicas positiva.

Teste de Mantoux - negativo; pesquisa de BK no suco gástrico - negativo.

Rx tórax - sem alterações.

Ecografia abdominal - Presença de ascite, sem outras alterações. **TAC abdominal** - Múltiplas formações nodulares sólidas na grande cavidade dos epilpoons, inferiormente ao corpo gástrico, colon transverso e ascendente, com ascite (Figura 1).

EDA - polipo sésil no antro (gastrite crónica atrófica com metaplasia intestinal completa focal); **Colonoscopia total** - divertículos do cólon esquerdo; 2 polipos na sigmoideia (adenomas tubulares com displasia ligeira a moderada)

Ecografia do escroto - hidrocelo septado à esquerda;

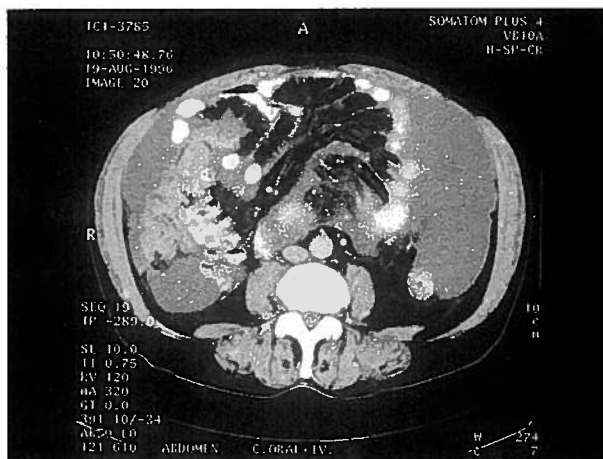


Fig. 1 - Tomografia axial computadorizada mostrando múltiplas lesões nodulares na grande cavidade dos epilpoons

Ecografia prostática transrectal - próstata com 35cc de volume, ecoestrutura homogénea.

TAC torácico - sem alterações; **Broncofibroscopia** - parésia da corda vocal direita, sem outras alterações.

Na sequência destes exames, procedemos com intenção diagnóstica, à realização de biópsia peritoneal via laparoscópica. O exame anátomo-patológico mostrou tratar-se de um Mesotelioma maligno epitelióide, com padrão misto papilar e sólido (Figura 2).

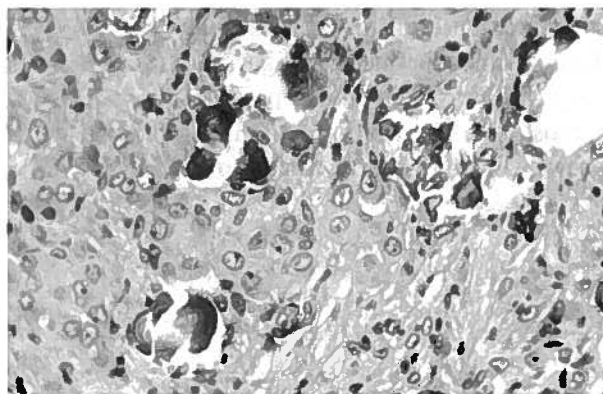


Fig. 2 - Exame anátomo-patológico do peritônio: mesotelioma maligno epitelióide, com padrão misto, papilar e sólido

O doente efectuou quimioterapia com o seguinte protocolo: carboplatina 382 mg (dose calculada para AUC de 5 segundo fórmula de Calvert), D1 e adriamicina 50 mg/m²D1, entre 26/09/96 e 05/06/97, de 4/4 semanas, totalizando 10 ciclos, com resposta parcial. A remissão total foi obtida após 10 ciclos com o protocolo CYVADIC com DTIC em dose única e sem adriamicina dado ter-se já atingido a dose total cumulativa com o anterior protocolo (ciclofosfamida 500mg/m² D1, vincristina 1mg/m² D1 e dacarbazina 800mg/m² D1). Esta segunda linha de

tratamento decorreu entre 17/07/97 e 06/04/98, imediatamente a seguir ao anterior.

Dois meses depois, ocorre recorrência da doença com ascite e espessamento do peritoneu documentado por exame tomodensitométrico de 18/06/98, pelo que é proposto ao doente reinício de terapêutica citotóxica. Efectuou, então, paclitaxel 175 mg/m²D1 mais ifosfamida 2g/m² e mesna 400 mg/m² D1 a 3, de 3/3 semanas, obtendo-se resposta parcial após 10 ciclos.

Actualmente encontra-se sob protocolo terapêutico citotóxico com vincristina 1mg/m² D1,7 e 14; metrotexato 20 mg/m² D1 e 2; bleomicina 10 mg/m² D1 e 2; actinomicina 0,5 mg D21,22,23,24 e 25, de 6/6 semanas, mantendo-se em remissão parcial.

DISCUSSÃO

O MPM é um tumor raro, de incidência crescente nos últimos anos^{1,3,4}. Entre os factores implicados na sua génese encontram-se a exposição a asbestos, ao torotraste, a radioterapia abdominal e sequelas de tuberculose ou outras infecções crónicas peritoneais^{1,4}. Exibe uma predominância pelo sexo masculino entre os 50 e os 70 anos de idade^{1,4,6} e a sintomatologia é inespecífica sendo a apresentação mais frequente sob a forma de dor abdominal, ascite refractária à terapêutica médica e emagrecimento^{4,6,7}; episódios recorrentes de sub-oclusão intestinal podem também ocorrer^{5,6}. Embora possa metastizar, é um tumor que se destaca pela sua capacidade invasora local², que determina a morbilidade e mortalidade observadas⁵.

O diagnóstico desta condição clínica é difícil: para além da apresentação clínica inespecífica, o exame citológico do líquido ascítico tem elevada taxa de falsos positivos e falsos negativos e a presença, nele, de células neoplásicas obriga a considerar como mais provável um adenocarcinoma. A TAC abdominal tem um valor diagnóstico questionável, uma vez que a presença de nódulos tumorais no peritoneu pode existir na carcinomatose e na tuberculose peritoneais e implantes com um diâmetro menor do que 1 cm não são detectados. Este método imagiológico é particularmente útil na identificação de locais de eleição para biópsia dirigida e para monitorizar a resposta à terapêutica.

O caso clínico apresentado pelos autores ilustra esta dificuldade diagnóstica. A paracentese diagnóstica revelou uma ascite exsudativa, positiva para células neoplásicas pelo que considerámos como mais provável, pela frequência, uma situação de carcinomatose peritoneal. A ausência de tumor primário intra-torácico ou abdominal nos exames de imagem, levou-nos a questionar esta hipótese e a avançar para a biópsia peritoneal laparoscópica.

Da revisão da literatura concluímos que o diagnóstico

definitivo de MPM é obtido em regra através de biópsia peritoneal por laparoscopia ou laparotomia^{1,4} sendo que o caso presente não foi excepção.

O diagnóstico desta patologia obriga o anatómopatologista a recorrer a técnicas histoquímicas, à imunohistoquímica e por vezes à microscopia electrónica (ME) já que utilizando colorações convencionais e microscopia óptica (MO), o diagnóstico diferencial com metástases de adenocarcinoma é muitas vezes impossível⁴. O MPM, contrariamente ao adenocarcinoma, mostra ác. hialurónico intra-celular, PAS negativo, positividade para os Ac-anti queratina, anti-vimentina e negatividade para os Ac-anti-CEA^{4,6}; à ME, as células exibem abundantes microvilosidades, finas e longas, desmossomas e membrana basal⁴.

No caso apresentado a MO com o recurso à histoquímica e imuno-histoquímica foi suficiente para estabelecer o diagnóstico: mesotelioma peritoneal tipo epiteliode, padrão misto papilar e sólido (Figura 2).

Quanto à terapêutica, na doença localizada, a cirurgia, para além de diagnóstica pode ser curativa. Na doença disseminada, várias abordagens têm sido adoptadas:

- QT sistémica - é actualmente o tratamento mais eficaz⁶; múltiplos esquemas têm sido utilizados, com graus de sucesso variáveis, estando descritos casos de doentes com remissões a longo prazo³. A adriamicina, isolada ou combinada com outros agentes parece ser o fármaco que induz a melhor resposta^{3,4} mas, embora inicialmente se descrevessem taxas até 44% actualmente esta é estimada em 18%. Em geral, a poliquimioterapia parece ser mais eficaz que a monoquimioterapia no prolongamento da sobrevida⁶ mas isto não se confirmou em estadios avançados da doença⁴. Por esta razão, no caso descrito optou-se por realizar poliquimioterapia, em primeira linha com adriamicina, embora posteriormente tenha havido necessidade de recorrer a outras combinações.

- QT intra-peritoneal - permite obter concentrações mais elevadas do fármaco no peritoneu; o maior obstáculo à sua eficácia é a profundidade de penetração tissular nos nódulos tumorais através de difusão em superfície livre. O agente mais utilizado tem sido o cisplatínum, para o qual ocorre, para além do mecanismo anterior, outro, de absorção através do fluxo capilar peritoneal, alcançando-se níveis séricos substanciais do fármaco. Admite-se que este fenómeno torne esta via terapêutica mais eficaz do que a sistémica, sobretudo em doentes com doença de pequeno volume^{7,8}.

- Radioterapia abdominal - combinada com instilação intra-peritoneal de vários agentes como o fósforo e o ouro radioactivos (P 32, Au 198) ou associada a QT³. O seu uso

tem sido limitado pela intolerância das vísceras abdominais³.

- A cirurgia paliativa limita-se, em regra, à resolução de situações de ascite refractária através da criação de um shunt peritoneo-venoso, ou de obstrução intestinal através de by-pass^{3,5}. Recentemente a redução cirúrgica da massa tumoral seguida de QT adjuvante tem sido defendida com resultados encorajadores⁵.

- Ainda no âmbito da terapêutica paliativa, em situações de ascite refractária, tem sido descrita com bons resultados a utilização de 5-FU intra-peritoneal⁴.

A sobrevida média deste tumor sem terapêutica é de 14 meses (0-17 meses)⁶ e não é substancialmente alterada por qualquer das abordagens terapêuticas convencionais (cirurgia, RT, QT sistémica)⁵. A morte ocorre relacionada com complicações locais como obstrução intestinal ou por deterioração geral⁴.

COMENTÁRIO

O diagnóstico de MPP é difícil por ser uma doença rara e de apresentação clínica inespecífica. A suspeita clínica e história positiva de exposição a asbestos podem sugerir-lo³, sendo o diagnóstico definitivo obtido em regra através de biópsia peritoneal por laparoscopia ou laparotomia.

A atitude terapêutica actual orienta-se para associação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia adjuvante. Não obstante alguns casos descritos na literatura de remissões prolongadas, com sobrevidas superiores a 10 anos, o prognóstico mantém-se mau, sem melhoria significativa da sobrevida média comparativamente com os resultados descritos por Moertel há 25 anos atrás. Apesar disso, no

caso descrito, o doente tem uma sobrevida de cerca de 42 meses, sob terapêutica paliativa, com boa qualidade de vida.

É de salientar que estão descritos poucos casos de mesotelioma peritoneal isolado, sendo mais frequente o mesotelioma pleural.

BIBLIOGRAFIA

1. ANTMAN K, OSTEEN R, KLEGAR K et al: Early Peritoneal mesothelioma: a treatable malignancy. *Lancet*, 1985, 977-981
2. ASENSIO JA, GOLDBLATT P, THOMFORD NR: Primary Malignant Peritoneal Mesothelioma. A report of seven cases and review of the literature. *Arch Surg* 1990;125:1477-1481
3. BERTHET B, GUIEU C, BLANC AP, PALAYODAN A, CHAMLIAN A, ASSADOURIAN R: Survie prolongée des mésothéliomes péritonéaux. A propos d'une observation. *Ann Chir*, 1995, 49, 1, 76-77.
4. ESTRADA SAIZ RV, LOSCOS VALERIO JM, GARCIA PAREDES J., DEL POZO CAMARON A, ESTRADA PEREZ V: Papel de la laparoscopia en el diagnóstico del mesotelioma peritoneal primario. *Rev Esp Enf Digest*, 1995, 87, 5, 403-406.
5. MOORE MLG, SAVARAJ N, FEUN LG, DONNELLY E: Successful therapy of peritoneal mesothelioma with intra-peritoneal chemotherapy alone. A case report. *Am J Clin Oncol*, 1992, 15(6), 528-530.
6. PLAUS, WILLIAM J: Peritoneal Mesothelioma. *Arch Surg*, 1988;123:763-766
7. ROMERO ARAUZO MJ, TAXONERA SAMSÓ C, CIRIZA DE LOS RIOS C, DIEZ ORDONEZ, MS, DIAZ RUBIO M, LOPEZ G-ASENJO JA: Ascitis recidivante en el mesotelioma peritoneal. Manejo diagnóstico y terapêutico. *Rev Esp Enf Digest*, 1995, 87, 3, 263-266
8. STEY C, LANDOLT-WEBER U, WILHELM VETTER, SAUTER C, MARINCEK B: Malignant Peritoneal Mesothelioma after thorotrast exposure. *Am J Clin Oncol*, 1995, 18(4), 313-317.