

MESOTELIOMA PLEURAL: UNA NEOPLASIA QUE AÚN NO HA DESAPARECIDO.

Clara Rodrigo Pérez, María Rosa López Pedreira,
Alejandra Vela Martín, Sara Carmen Parrado García,
Ignacio Eiros Bachiller, Ana Peña Aisa, Marta Gallego
Verdejo, Fernando Lobo Bailón, Alirio Enrique Millán
Uribarri.

¹Hospital Clínico Universitario de Valladolid

OBJETIVOS:

- Revisar las manifestaciones radiológicas típicas y atípicas y sus diagnósticos diferenciales.
- Actualización de la clasificación anatomopatológica y TNM del mesotelioma pleural.

REVISIÓN DEL TEMA:

Etiología y epidemiología:

El mesotelioma pleural maligno es el tumor maligno primario pleural más frecuente y la segunda neoplasia pleural maligna más común tras las metástasis.

Es una enfermedad con mayor incidencia en varones mayores de 50 años y de carácter ocupacional, siendo la exposición al **asbesto** su factor etiopatogénico principal. Aunque desde 2001 la legislación en nuestro país prohíbe su uso, el largo tiempo de latencia de 15 a 40 años desde la exposición, hace que sea una entidad a la orden del día.

Presentación clínica:

La forma de presentación es inespecífica. Los síntomas más frecuentes y característicos son:

- Disnea
- Dolor torácico no pleurítico
- Derrame pleural unilateral.

También puede acompañarse de tos, síndrome constitucional y en casos avanzados e invasivos, provocar un síndrome de vena cava superior o parálisis diafragmática.

Anatomía patológica:

El mesotelioma es un tumor muy heterogéneo de diagnóstico anatomopatológico laborioso debido a su rareza y a la superposición de características histológicas con otros tipos de tumores.

La histología tiene un papel importante en el pronóstico y tratamiento del mesotelioma. En 2021, la WHO publicó la clasificación de los tumores torácicos con algunas modificaciones. Los tumores pleurales y pericárdicos se unifican en un mismo capítulo y, en cuanto al mesotelioma, aunque persisten los tres subtipos histológicos principales, en la última clasificación se proporcionan criterios diagnósticos esenciales y deseables para cada entidad. Además, el prefijo maligno se ha omitido del mesotelioma localizado y difuso porque todos se consideran malignos. (*Figura 1*).

Dentro del mesotelioma difuso, existen tres subtipos histológicos:

- Mesotelioma epitelioide (50-65%). (*Figura 2*)
- Mesotelioma sarcomatoide (10-15%). (*Figura 3*)
- Mesotelioma bifásico o mixto (20-35%)

Table 1. 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura and Pericardium: ICD-O Coding and Terminology

Tumors	ICD-O Code ^a
Mesothelial tumors	
Benign and preinvasive mesothelial tumors	
Adenomatoid tumor	9054/0
Well-differentiated papillary mesothelial tumor	9052/1 ^b
Mesothelioma in situ	9050/2 ^c
Mesothelioma	
Localized mesothelioma	9050/3 ^b
Diffuse mesothelioma, NOS	9050/3 ^b
Sarcomatoid mesothelioma	9051/3
Epithelioid mesothelioma	9052/3
Mesothelioma, biphasic	9053/3

Table 2. 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura and Pericardium: Essential and Desirable Diagnostic Criteria

Diagnosis	Essential Criteria	Desirable Criteria
Benign and preinvasive mesothelial tumors		
Adenomatoid tumor	<ul style="list-style-type: none"> Focal proliferation of tubular spaces or vacuoles lined by flattened or cuboidal mesothelial cells in a fibrous stroma Lack of diffuse or multifocal spread along pleura and absence of malignant histologic features, such as invasive growth into underlying stroma, cytologic atypia, necrosis, or sarcomatoid patterns 	<ul style="list-style-type: none"> Immunohistochemistry for mesothelial markers, if needed Immunohistochemical staining for L1CAM, a marker of <i>TRAF7</i> mutation, may be useful BAP1 expression retained and absence of homozygous deletion of <i>CDKN2A</i>
Well-differentiated papillary mesothelial tumor	<ul style="list-style-type: none"> Papillary stromal formations covered by bland mesothelium No stromal invasion 	<ul style="list-style-type: none"> Immunohistochemical staining for mesothelial markers BAP1 expression retained
Mesothelioma in situ	<ul style="list-style-type: none"> Pleural effusions (nonresolving) No thoracoscopic or imaging evidence of tumor Single layer of mesothelial cells (with or without atypia) on pleural surface No histologic features of invasive growth Loss of BAP1 and/or MTAP by immunohistochemistry and/or <i>CDKN2A</i> homozygous deletion by FISH Multidisciplinary discussion of diagnosis 	<ul style="list-style-type: none"> Papillary stromal formations covered by bland mesothelium No stromal invasion
Mesothelioma		
Localized pleural mesothelioma	<ul style="list-style-type: none"> Presentation as a solitary localized mass by imaging, surgical findings, and histology Examination of a surgical resection specimen revealing lack of invasion beyond the circumscribed borders of the tumor Histologic features of diffuse mesothelioma Immunohistochemical evidence of mesothelial origin 	<ul style="list-style-type: none"> Multidisciplinary discussion to confirm the diagnosis
Diffuse pleural mesothelioma	<ul style="list-style-type: none"> Diffuse pleural thickening by a malignant neoplasm with epithelioid, sarcomatoid, or biphasic histology Invasion of adjacent structures (i.e., adipose tissue, skeletal muscle, and/or lung parenchyma), tumor necrosis, or formation of unequivocal malignant tumor nodules Desmoplastic mesothelioma is characterized by dense collagenized tissue separated by malignant mesothelial cells arranged in a storiform or so-called patternless pattern, which must be present in $\geq 50\%$ of the tumor in definitive resection specimens Biphasic mesothelioma is mesothelioma revealing $\geq 10\%$ each of epithelioid and sarcomatoid patterns in definitive resection specimens or any percentage of each component in smaller biopsy and cytology specimens Immunohistochemistry confirming mesothelial origin 	<ul style="list-style-type: none"> Loss of BAP1 and/or MTAP by immunohistochemistry, and/or <i>CDKN2A</i> loss by FISH Or mutations in <i>BAP1</i> or <i>CDKN2A</i> demonstrated by next-generation sequencing

Figura 1. Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos RL, Butnor KJ, Churg A, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the pleura: Advances since the 2015 classification. J Thorac Oncol [Internet].2022;17(5):608–22.Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026477/>

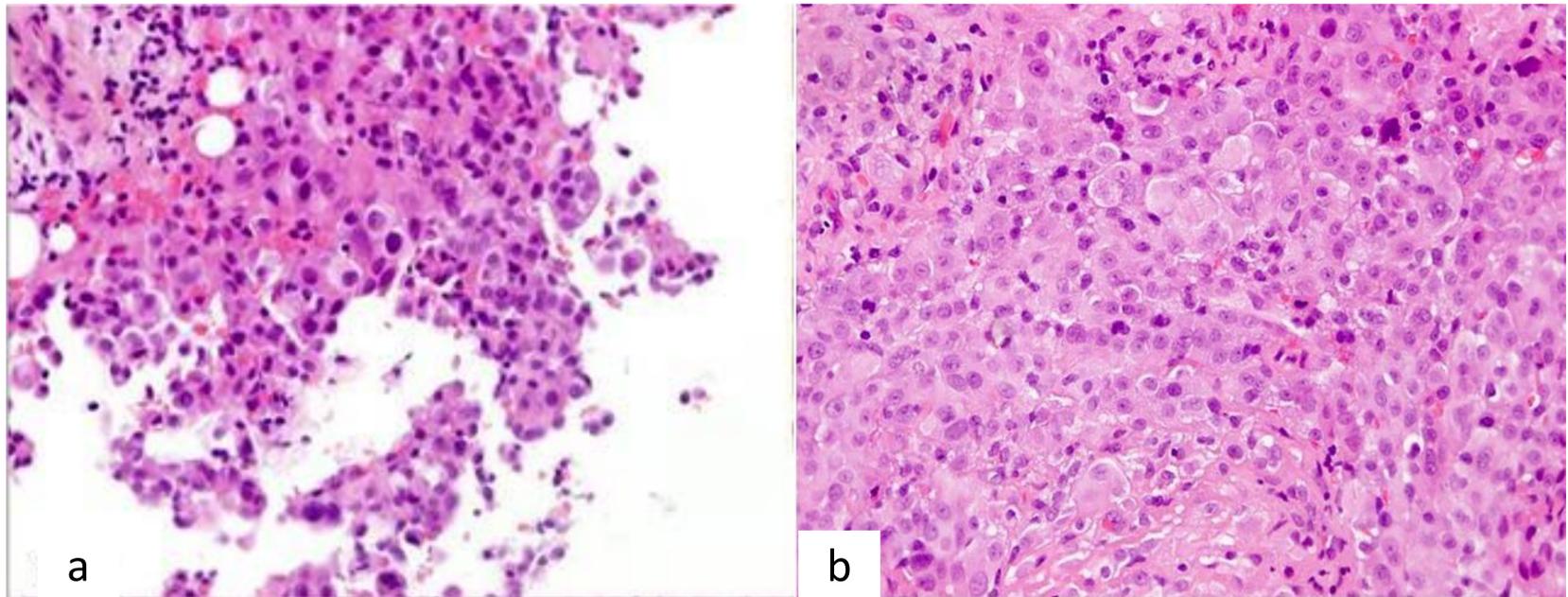


Figura 2. Mesotelioma epitelioides con componente papilar(a) y sólido(b). Imágenes cedidas por el servicio de anatomía patológica del HCUV.

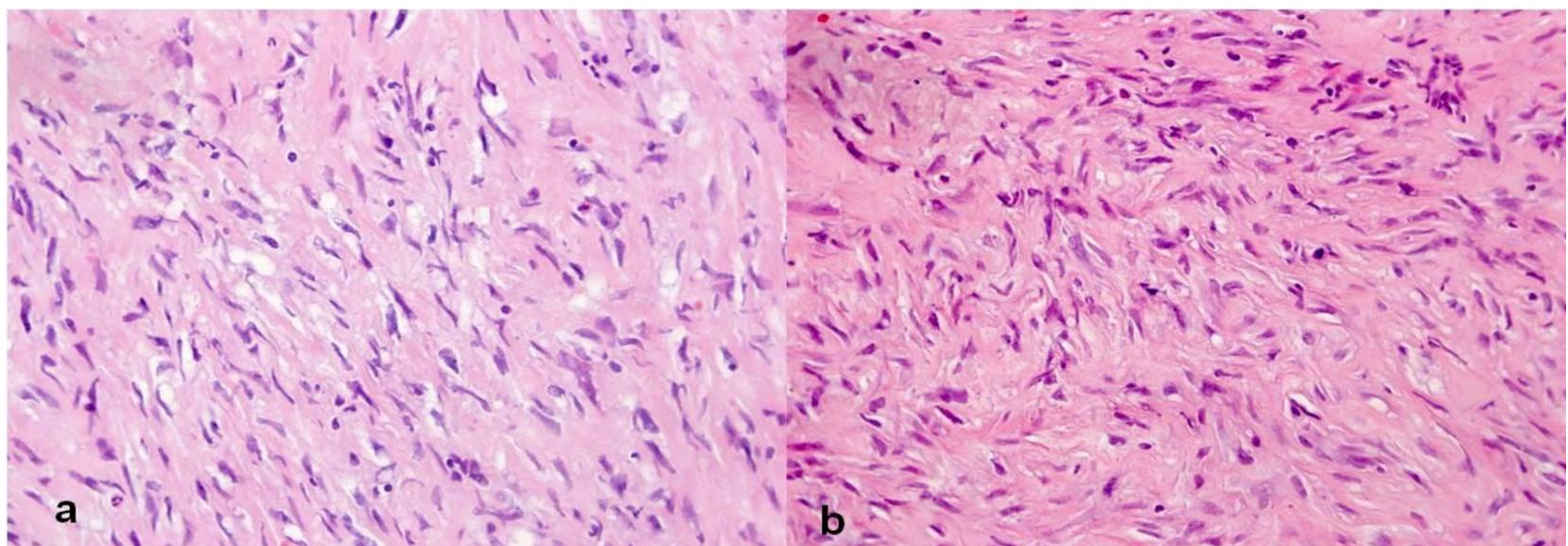


Figura 3. Mesotelioma desmoplásico (incluido dentro de los sarcomatoides). Imágenes cedidas por el servicio de anatomía patológica del HCUV.

Hallazgos radiológicos.

La radiografía de tórax es la primera prueba realizada, y el hallazgo más frecuente es el **derrame pleural unilateral** (90%). Se suele acompañar de la pérdida de volumen del hemitórax afecto con elevación del hemidiafragma y estrechamiento de los espacios intercostales. La desviación mediastínica contralateral es rara ya que el tumor crea una coraza que atrapa al pulmón.

La TC es la técnica de elección ya que aporta información anatómica importante en el manejo del paciente. Ayudará a confirmar y valorar la extensión de los hallazgos y a planificar el tratamiento.

Los hallazgos característicos son:

- **Derrame pleural unilateral**, a veces como único hallazgo. (*Figura 4,6*)
- **Engrosamiento nodular pleural** (*Figura 5,7,8*)
- **Engrosamiento cisural** (*Figura 5,7*)
- **Disminución de volumen del hemitórax afecto** (*Figura 4,5*)
- **Placas pleurales calcificadas englobadas.**
- **Adenopatías mediastínicas** (*Figura 9*)

Al tratarse de un tumor localmente invasivo, no es infrecuente encontrar afectación de la pared torácica, diafragma, grandes vasos y estructuras mediastínicas. Se debe realizar siempre un estudio de extensión para determinar la presencia de metástasis (<15%) (*figura 10*), donde el PET también es de utilidad para la mejora de la estadificación y los controles evolutivos. La RM tiene un papel útil en casos de alergia al contraste o cuando la infiltración extrapleural no está claramente demostrada en TC.



Figura 4. Rx PA de tórax: Derrame pleural izquierdo sin desplazamiento mediastínico



Figura 5. Rx PA de tórax: Engrosamientos pleurales derechos lobulados y cisural.

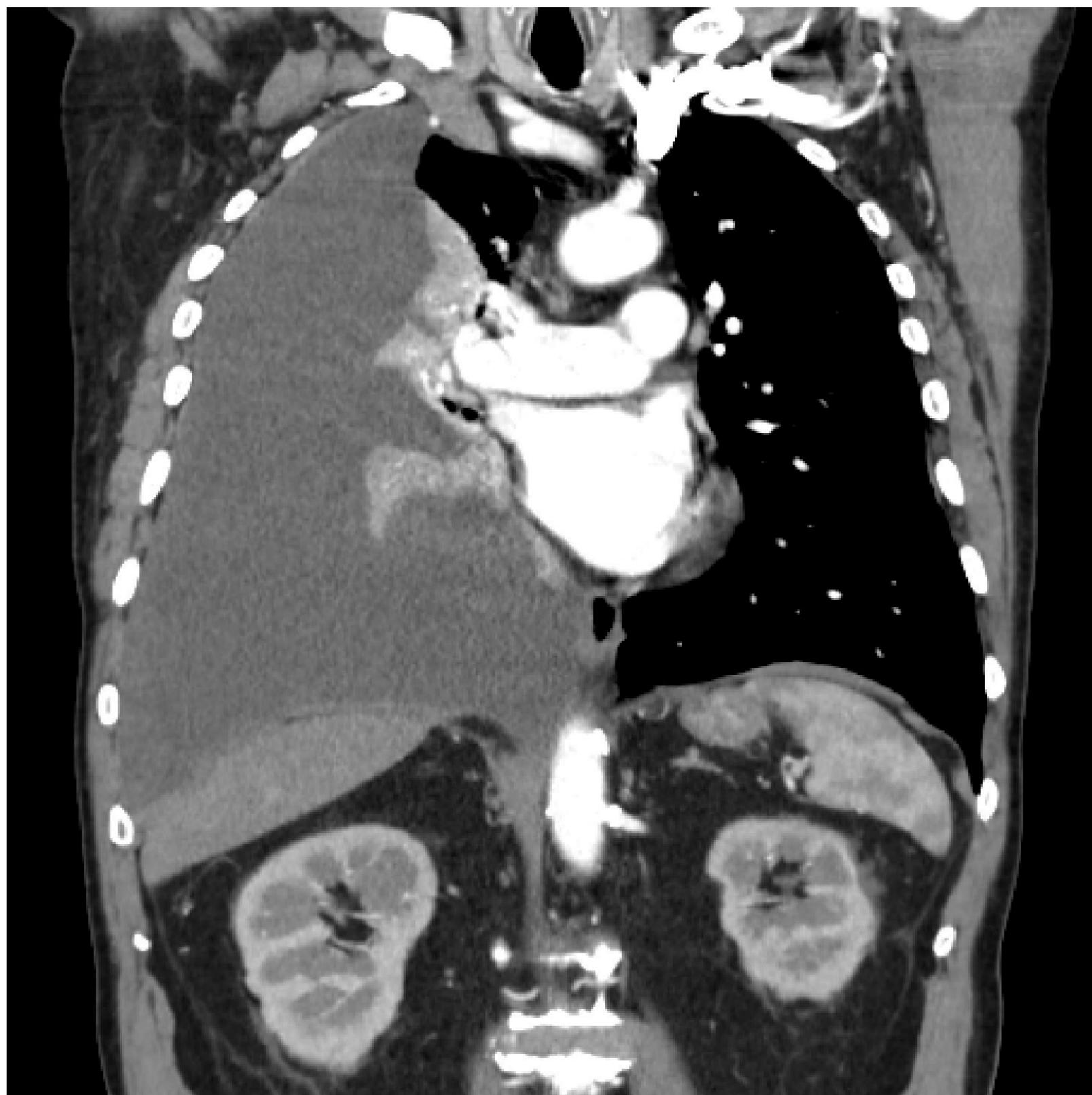


Figura 6 . Severo derrame pleural derecho, con atelectasia total del parénquima pulmonar que no causa desviación mediastínica.



Figura 7. Reconstrucción coronal de TC de tórax: Engrosamiento pleural derecho de aspecto nodular, que se introduce por cisuras con zonas de elevada densidad.



Figura 8. Imagen axial de TC de tórax: Grandes masas pleurales derechas sólidas con afectación difusa de la pleura derecha, que alcanzaba región apical mediastínica.

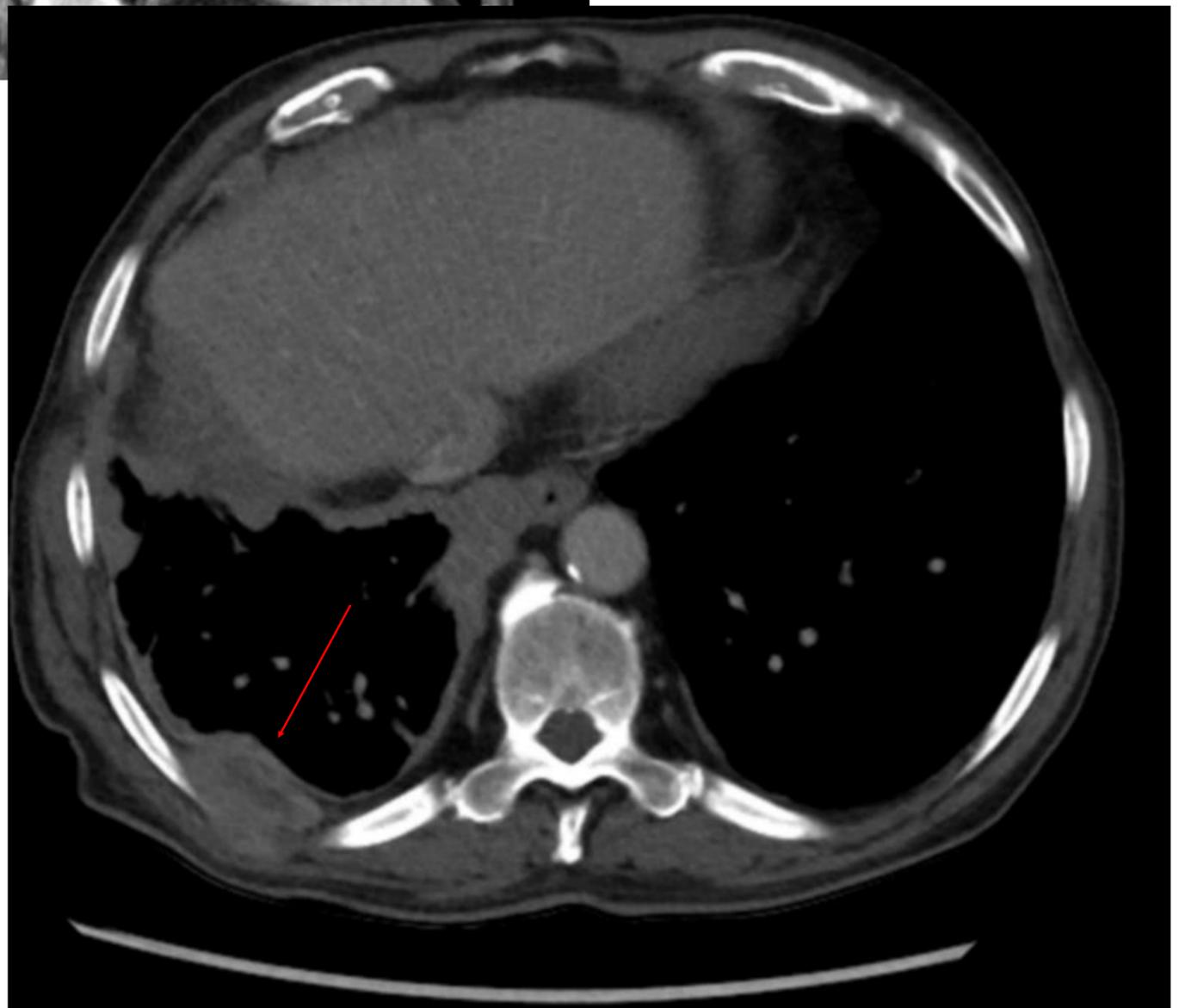


Figura 9. Caso de mesotelioma difuso de estirpe sarcomatoide con masas pleurales derechas y adenopatías mediastínicas que forman conglomerados de hasta 5cm de localización subcarinal e hilar derecha de hasta 2cm. Existe también afectación de la pared costal con una masa de partes blandas adyacente a noveno arco costal derecho (flecha).



Figura 10. Colección subcapsular hepática y líquido libre entre asas, con engrosamiento e hipercaptación del peritoneo nódulo 1cm en la pelvis menor (flecha) como signos de con extensión a peritoneo.

Diagnóstico diferencial:

El diagnóstico diferencial se plantea con:

- Derrame pleural de otra causa
- Metástasis
- Linfoma pleural
- Enfermedad pleural benigna por amianto
- Pleuritis tuberculosa
- Timoma con diseminación pleural.

TNM:

En 2018 se publicó la 8ª edición de la clasificación TNM (*figura 14*) del mesotelioma pleural, que introdujo lagunas modificaciones respecto a la 7ª edición, resumidas en:

- Combinación de las categorías T1a y T1b, ya que no se ha demostrado diferencia en la supervivencia de ambos grupos. (*Figura 11*)
- La séptima edición también tenía una categoría adicional para la afectación ganglionar. Los ganglios linfáticos intrapleurales (N1 anterior) y extrapleurales (N2 anterior) ahora se combinan en una categoría (N1) y la categoría N3 de la 7ª edición se ha movido a la categoría N2 en la 8ª. (*Figura 12*)

Table 1 Comparison of T descriptors as defined by the seventh and eighth edition of the TNM classification

T category	Definition	
	T descriptors for the seventh edition	T descriptors for the eighth edition
Tx	Primary tumor not assessable	Primary tumor not assessable
T0	No evidence of primary tumor	No evidence of primary tumor
T1		
T1a	Tumor involving the ipsilateral parietal pleura (including mediastinal and diaphragmatic pleura) without involvement of visceral pleura	Tumor involving the ipsilateral parietal pleura (including mediastinal and diaphragmatic pleura) with or without involvement of visceral pleura
T1b	Tumor involving the ipsilateral parietal pleura (including mediastinal and diaphragmatic pleura) with focal involvement of visceral pleura	
T2	Tumor involving each of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic and visceral pleura) with at least one of the following features: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Confluent visceral pleural tumour (including the fissures) ❖ Involvement of diaphragmatic muscle ❖ Invasion of the lung parenchyma 	Tumor involving each of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic and visceral pleura) with at least one of the following features: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Confluent visceral pleural tumour (including the fissures) ❖ Involvement of diaphragmatic muscle ❖ Invasion of the lung parenchyma
T3	Tumor involving all of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic and visceral pleura) with at least one of the following features: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Invasion of the endothoracic fascia ❖ Extension into the mediastinal fat ❖ Solitary, completely resectable focus invading soft tissues of the chest wall ❖ Non-transmural involvement of the pericardium 	Tumor involving all of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic and visceral pleura) with at least one of the following features: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Invasion of the endothoracic fascia ❖ Extension into the mediastinal fat ❖ Solitary, completely resectable focus invading soft tissues of the chest wall ❖ Non-transmural involvement of the pericardium
T4	Tumor involving all of the ipsilateral pleural surfaces with at least one of the following features: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Diffuse or multifocal invasion of soft tissues of the chest wall ❖ Any rib involvement ❖ Invasion of the peritoneum through the diaphragm ❖ Invasion of any mediastinal organ ❖ Direct extension to the contralateral pleura ❖ Invasion of the spine or brachial plexus ❖ Transmural invasion of the pericardium (with or without pericardial effusion) or myocardium invasion 	Tumor involving all of the ipsilateral pleural surfaces with at least one of the following features: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Diffuse or multifocal invasion of soft tissues of the chest wall ❖ Any rib involvement ❖ Invasion of the peritoneum through the diaphragm ❖ Invasion of any mediastinal organ ❖ Direct extension to the contralateral pleura ❖ Invasion of the spine or brachial plexus ❖ Transmural invasion of the pericardium (with or without pericardial effusion) or myocardium invasion

Figura 11. Berzenji L, Van Schil PE, Carp L. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* [Internet].2018;7(5):543–9.Disponible en: <https://tldr.amegroups.org/article/view/22700/18525>

Table 2 Comparison of N descriptors as defined by the seventh and eighth edition of the TNM classification

N category	Definition	
	N descriptors for the seventh edition	N descriptors for the eighth edition
Nx	Regional lymph nodes not assessable	Regional lymph nodes not assessable
N0	No regional lymph node metastases	No regional lymph node metastases
N1	Metastasis in the ipsilateral bronchopulmonary and/or hilar lymph nodes	Metastases in the ipsilateral bronchopulmonary, hilar, or mediastinal lymph nodes (including the internal mammary, peridiaphragmatic, pericardial fat pad, or intercostal lymph nodes)
N2	Metastasis in the subcarinal lymph nodes, ipsilateral internal mammary, mediastinal lymph nodes, or the peridiaphragmatic lymph nodes	Metastases in the contralateral bronchopulmonary, hilar, or mediastinal lymph nodes or ipsilateral or contralateral supraclavicular lymph nodes
N3	Metastases in the contralateral mediastinal, contralateral internal mammary, or hilar lymph nodes and/or the ipsilateral supraclavicular or scalene lymph nodes	Metastases in the contralateral mediastinal, contralateral internal mammary, or hilar lymph nodes and/or the ipsilateral supraclavicular or scalene lymph nodes

Figura 12. Berzenji L, Van Schil PE, Carp L. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. Transl Lung Cancer Res [Internet].2018;7(5):543–9.Disponible en: <https://tcr.amegroups.org/article/view/22700/18525>

Table 3 M descriptors as defined by the seventh and eighth edition of the TNM classification

M category	Definition
Mx	Presence of distant metastases not assessable
M0	No evidence of distant metastases
M1	Evidence of distant metastases

Figura 13. Berzenji L, Van Schil PE, Carp L. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. Transl Lung Cancer Res [Internet].2018;7(5):543–9.Disponible en: <https://tcr.amegroups.org/article/view/22700/18525>

Table 4 Comparison of stage groupings as defined by the seventh and eighth edition of the TNM classification

Stage	Stage grouping for the seventh edition			Stage grouping for the eighth edition		
	T	N	M	T	N	M
I						
IA	T1a	N0	M0	T1	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T2,3	N0	M0
II	T2	N0	M0	T1,2	N1	M0
III						
IIIA	T1,2	N1,2	M0	T3	N1	M0
IIIB	T3	N0-2	M0	T1-3	N2	M0
IV	T4	Any N	M0	T4	N0-2	M0
	Any T	N3	M0			
	Any T	Any N	M1	Any T	Any N	M1

Figura 14. Berzenji L, Van Schil PE, Carp L. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. Transl Lung Cancer Res [Internet].2018;7(5):543-9.Disponible en: <https://tlcr.amegroups.org/article/view/22700/18525>

Conclusiones:

Ante clínica de dolor torácico, disnea y/o síndrome constitucional con engrosamiento pleural nodular, asociado o no a derrame, hay que plantearse el mesotelioma pleural como una de las principales posibilidades diagnósticas, más aún si existe antecedente de exposición al asbesto.

Bibliografía:

- Nickell LT Jr, Lichtenberger JP III, Khorashadi L, Abbott GF, Carter BW. Multimodality imaging for characterization, classification, and staging of malignant pleural mesothelioma. Radiographics [Internet]. 2014;34(6):1692–706. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.346130089>
- Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CB, Jablons DM, Ramaswamy M, et al. Malignant pleural mesothelioma: Evaluation with CT, MR imaging, and PET. Radiographics [Internet]. 2004;24(1):105–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.241035058>
- Berzenji L, Van Schil PE, Carp L. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. Transl Lung Cancer Res [Internet]. 2018;7(5):543–9. Disponible en: <https://tlcr.amegroups.org/article/view/22700/18525>
- Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos RL, Butnor KJ, Churg A, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the pleura: Advances since the 2015 classification. J Thorac Oncol [Internet]. 2022;17(5):608–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026477/>