
Caso Clínico / Clinical Case

MESOTELIOMA MALIGNO DO PERITONEU - A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

C. GONÇALVES¹, F. SILVA¹, I. COTRIM¹, A. ROSA², A. CIPRIANO³, N. ABECASSIS⁴

Resumo

O mesotelioma maligno do peritoneu é um tumor raro, embora com incidência crescente nos últimos anos. A variedade de achados clínicos, radiológicos e histológicos leva, frequentemente, ao diagnóstico tardio. Este facto, aliado à escassez de armas terapêuticas, faz com que seja uma patologia de mau prognóstico.

A propósito de um caso clínico, os autores fazem uma revisão da literatura focando a epidemiologia, diagnóstico, terapêutica e prognóstico desta patologia.

Summary

Primary malignant peritoneal mesothelioma is a rare condition, although increasing in incidence. The variety of clinical, radiological and histological aspects of this disease frequently leads to late diagnosis.

Focusing on a clinical case, the authors review the literature regarding the epidemiology, diagnosis, treatment and prognosis of this pathology.

GE - J Port Gastroenterol 2005, 12: 87-90

INTRODUÇÃO

O mesotelioma maligno do peritoneu é um tumor raro (1-2 casos em cada milhão de habitantes por ano) (1), sendo que o atingimento peritoneal isolado se limita a 10-20% dos casos (2). A sua incidência tem sido crescente nos últimos anos (sobretudo nos países industrializados) (3). Dada a multiplicidade e inespecificidade dos achados clínicos (4), radiológicos e histológicos, o diagnóstico é muitas vezes tardio (2,5). O *gold standard* para esse diagnóstico é a laparoscopia com biópsias do peritoneu (2), tendo a imunohistoquímica um papel importante no diagnóstico diferencial definitivo (6). Recentemente, foi publicado um sistema de estadiamento baseado na carga tumoral, no grau histopatológico e na existência de metastização que permite uma melhor avaliação prognóstica da sobrevivência (3). Quanto à terapêutica, a abordagem actualmente considerada como mais eficaz é a combinação de cirurgia citoreductiva (com peritonectomia extensa) e quimioterapia intraperitoneal per-operatória (6-9). Esta estratégia parece obter melhores resultados do que as terapêuticas classicamente adoptadas, no entanto, a sobrevivência média é ainda baixa.

No caso clínico que expomos, destacamos a precocidade do diagnóstico o que, aliado a uma terapêutica agressiva (peritonectomia e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica), resultou numa sobrevivência prolongada livre de doença.

CASO CLÍNICO

Doente de 54 anos, do sexo masculino, enviado à consulta de Gastroenterologia por ascite identificada durante herniorafia umbilical e inguinal direita. A história da doença actual bem como a história pregressa não forneceram dados relevantes, à excepção de ter trabalhado em fábrica de componentes para automóveis há mais de 15 anos e de consumir, esporadicamente, pequenas quantidades de bebidas alcoólicas (aproximadamente 10 gramas álcool/dia). Exame objectivo sem outras alterações que não ascite de pequeno volume.

A paracentese diagnóstica permitiu a colheita de líquido amarelo citrino, com gradiente albumina soro/ascite >1.1, contagem de células 8.100 leucócitos/ μ l (92% mononucleados). A bacteriologia foi positiva para *Staphylococcus Sciuri* e *E.Coli*, sendo a pesquisa de BK

(1) Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Santo André S.A., Leiria, Portugal.

(2) Serviço de Gastroenterologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

(3) Serviço de Anatomia Patológica, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

(4) Serviço de Cirurgia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, CRL-SA, Lisboa, Portugal.

Recebido para publicação: 02/07/2004

Aceite para publicação: 17/12/2004

por PCR negativa. Os doseamentos do ADA, CEA e Ca 19,9 foram normais. A citologia revelou células mesoteliais reactivas.

Todo o restante estudo realizado foi normal, nomeadamente a função hepática e renal, hemograma, coagulação, VS, PCR, marcadores tumorais, função tiroideia, cinética do ferro e proteinograma electroforético, bem como o ecocardiograma e a endoscopia digestiva alta. Marcadores virais B e C negativos. A ecografia abdominal confirmou a existência de ascite moderada, sendo que a TAC toraco-abdominal revelou, ainda, densificação da gordura mesentérica.

Prosseguiu-se o estudo com a realização de laparoscopia, cujos achados (embora inespecíficos) conduziram a biópsias de algumas zonas esbranquiçadas do peritoneu. A histologia permitiu o diagnóstico de mesotelioma peritoneal (foram efectuadas técnicas de imunohistoquímica, embora não tenham corroborado o diagnóstico).

Foi orientado para o IPO de Lisboa, onde realizou laparotomia, que identificou implantes nodulares com 2 mm sobre ansas do delgado, ligamento falciforme e peritoneu parietal subdiafragmático. Efectuada peritonectomia extensa, com excisão de todos os trajectos, bem como esplenectomia, colecistectomia, ressecção anterior do recto e sigmoidectomia. Este procedimento foi complementado com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (Figura 1) com cisplatina e adriamicina, durante 1 hora, a 42°C.

O exame histológico das peças operatórias confirmou o diagnóstico de mesotelioma.

Actualmente com *follow-up* de 24 meses, mantendo-se livre de doença.

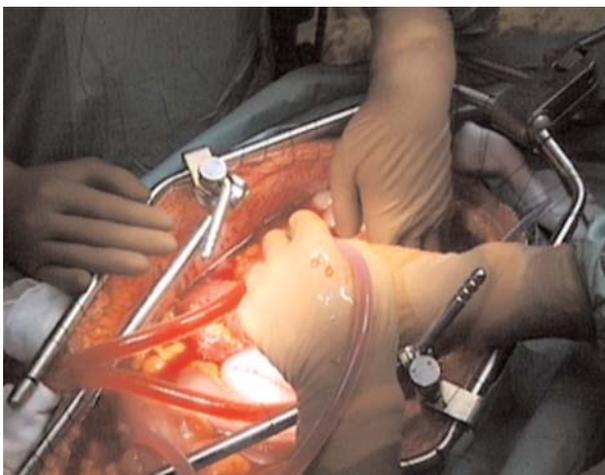


Figura 1 - Sistema de perfusão peritoneal.

DISCUSSÃO

O mesotelioma é um tumor primitivo do tecido conjuntivo, que atinge as serosas pleural, pericárdica e peritoneal. É uma neoplasia pouco frequente, com incidência de cerca de 1-2 casos em cada milhão de habitantes por ano (1). Ao passo que o envolvimento pleural e peritoneal simultâneo ocorre em 30-45% dos casos, a doença confinada ao peritoneu limita-se a 10-20% dos doentes com mesotelioma (2).

Atinge sobretudo homens (*ratio* 2:1), com idades entre os 40 e 70 anos (1).

A sua prevalência tem vindo a aumentar nos países industrializados, sobretudo devido à grande exposição aos asbestos (amianto) que ocorreu após a Segunda Grande Guerra Mundial. O contacto com estas substâncias é frequentemente citado como factor responsável pelo desenvolvimento da doença, embora na forma peritoneal apenas seja identificado em 15-30% dos casos (3). No caso específico do nosso doente, o facto de trabalhar numa fábrica de componentes para automóvel (ricos em amianto) forneceu-nos um dado epidemiológico importante que reforçou a suspeição diagnóstica. Dentre outros factores possivelmente implicados na sua etiologia, destacam-se a exposição ao berílio, radiações nucleares e doenças inflamatórias crónicas (1).

O quadro clínico é inespecífico, podendo manifestar-se sob forma de síndrome doloroso abdominal, ascite (geralmente achado tardio, sendo volumosa, com má resposta à terapêutica e recidivante), massa abdominal ou alterações do trânsito intestinal (alternância de diarreia e obstipação, ou simulando crise oclusiva). O rebate no estado geral é uma manifestação tardia.

Laboratorialmente não existem achados característicos, embora a normalidade de certos parâmetros possa ser útil no diagnóstico diferencial (VS normal; CEA negativo que permite distinção de carcinoma indiferenciado). A ecografia é um bom exame para orientação, podendo observar espessamento da serosa, pequenos nódulos e derrame peritoneal. A TAC abdominal, com opacificação do tubo digestivo e após injeção de contraste endovenoso, é útil no diagnóstico diferencial de patologias como a tuberculose peritoneal (mais heterogénea), carcinomatose peritoneal (espessamento menos marcado da serosa), linfoma (mais homogéneo e muitas vezes com atingimento digestivo). A cintigrafia com gálio é valiosa, sobretudo na avaliação da resposta à terapêutica e monitorização do tratamento (1).

O diagnóstico definitivo requer o recurso à laparoscopia, com biópsias do peritoneu. No entanto, dever-se-á ter em atenção as frequentes recidivas da lesão nos locais de inserção dos *Trocart's*, pelo que, face à suspeita de mesotelioma peritoneal, se devem limitar as incisões à linha branca.

Quadro I - Positividade dos marcadores imunohistoquímicos no adenocarcinoma e mesotelioma

	Adenocarcinoma (%)	Mesotelioma (%)
CEA	90-100	0-10
B72.3	81	0-5
BER.EP4	90-100	0-11
CD15 (LEU-M1)	58-100	0-10
Calretinina	6-9	42-100

Os autores realçam a escassez dos dados imagiológicos e laparoscópicos no presente caso, contrapondo com o habitual estado avançado da doença à altura do diagnóstico.

O diagnóstico definitivo é anatomopatológico, sendo por vezes difícil dada a diversidade de achados histológicos (pode ser confundido com aspectos reactivos ou mimetizar outras neoplasias que se apresentem com atingimento peritoneal). Por outro lado, dada a inacessibilidade da serosa, as amostras obtidas são muitas vezes escassas e fragmentadas (5).

Um contributo importante é dado pelas técnicas de imunohistoquímica, sendo que a conjugação de várias colorações nos pode dar um diagnóstico diferencial definitivo (6), como de seguida se exemplifica (Quadro I). No entanto, e tomando como exemplo o caso clínico que apresentamos, uma negatividade da imunohistoquímica não exclui o diagnóstico.

Dada a raridade da doença não existem grandes estudos publicados que comparem as diferentes modalidades terapêuticas. Sabe-se, no entanto, que o mesotelioma é notório pela resistência a vários agentes citotóxicos, pelo que a quimioterapia sistémica não tem um impacto significativo na história natural da doença. A radioterapia abdominal, associada à cirurgia e quimioterapia, mostrou ter alguns efeitos em termos de sobrevida, no entanto o seu uso nunca se tornou prática corrente (9).

A abordagem actualmente considerada como mais eficaz é a terapêutica combinada com cirurgia citoreductiva (com peritonectomia extensa) e quimioterapia intraperitoneal perioperatória. A cirurgia raramente permite a exérese total do tumor, dado o estado geralmente avançado da doença à data do diagnóstico. Quando adoptada como única terapêutica, tem objectivos puramente paliativos (resolução de quadro de oclusão intestinal ou construção de *shunts* peritoneo-venosos no alívio de uma ascite maciça). No entanto, tem a vantagem de maximizar a acção dos agentes citotóxicos ao diminuir a massa tumora.(6-8). A quimioterapia hipertérmica intraperitoneal permite uma perfusão uniforme e em grande concentração dos citotóxicos na cavidade peritoneal, com reduzida toxicidade sistémica.

A cisplatina é a droga que melhor se adequa a este fim, dada a mínima toxicidade regional, a boa actividade contra neoplasias epiteliais e o efeito sinérgico com a hipertermia (9). O uso de solutos aquecidos a 41-42°C tem, além disso, efeito tumoricida. Outra das vantagens desta técnica é que não implica prolongamento do internamento (além do que seria previsto apenas com a cirurgia), não interferindo com a futura qualidade de vida do doente. Recentemente, tem sido usado (como terapêutica citostática adjuvante) o paclitaxel intraperitoneal no pós-operatório precoce (6).

Existem várias outras terapêuticas, ainda em estudo experimental, como a imunoterapia (interferão, interleucinas, TNF, anticorpos monoclonais) e a terapêutica genética (uso de adenovírus recombinante contendo proteínas do HSV, seguido de ganciclovir sistémico), cujos benefícios se mantêm duvidosos (8).

Prognóstico: A doença permanece, geralmente, confinada à cavidade peritoneal, sendo que a morte resulta de encarceração ou invaginação intestinal, bem como de ascite intratável. Apesar da adopção de terapêuticas agressivas o prognóstico é mau, dada a detecção da doença habitualmente num estágio avançado, sendo a evolução pautada por recidivas (1).

Fazendo face à falta de uniformidade e rigor nas referências a esta doença, G. Sebbag e P. H. Sugarbaker (3) publicaram, em 2001, uma proposta de estadiamento do tumor (Quadro II). Esta entra em linha de conta com a carga tumoral (*Peritoneal Carcinoma Index*), o grau histopatológico e a existência de metastização. As sobrevidas esperadas de acordo com o estágio da doença são as expostas no Quadro III.

Quadro II - Estadiamento do mesotelioma peritoneal segundo Sugarbaker**Sistema TGM***Carga Tumoral*

T1: PCI 0 - 28

T2: PCI 28 - 39

Grau Histopatológico

G1: multicístico, adenomatóide ou papilar bem diferenciado

G2: Epitelióide e tubulopapilar

G3: Sarcomatoso, indiferenciado e misto

Metástases

Mx: Indeterminadas

M0: Ausência de metástases

M1: Metastização parenquimatosa ou linfática à distância

PCI: *peritoneal carcinoma index*; para cada uma de 12 regiões pré-definidas é calculado um *score* de acordo com a presença e o tamanho da lesão (de 0: sem tumor a 3:nódulo >5cm); a soma dos vários *scores* dá-nos o PCI (0 - 39)

Quadro III - Sobrevida esperada de acordo com o estágio da doença

		Sobrevida	
		Média	Aos 3 anos
I	T1/T2, G1, M0	52 meses	90-100%
II	T1, G2-G3, M0	32,5 meses	60-70%
III	T2, G2-G3, M0	15,5 meses	30-40%
IV	T1/T3, G1-G3, M1	13,5 meses	< 20%

CONCLUSÃO

O presente caso exemplifica como a raridade desta patologia, associada à variedade de achados clínicos e imagiológicos, leva a que o mesotelioma peritoneal seja muitas vezes diagnosticado em fase avançada. Num doente com história passada de exposição ao amianto, com alterações radiológicas inespecíficas a nível peritoneal e sem evidência de tumor primitivo, esta hipótese de diagnóstico deve ser equacionada. O diagnóstico de certeza é fundamental para planear uma intervenção terapêutica tão precoce quanto possível, sendo a laparoscopia com biópsias do peritoneu considerada pedra basilar. A quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, sendo uma técnica desprovida de mortalidade e com baixa morbidade, em associação com cirurgia citoreductiva, parece obter maiores sobrevidas do que as terapêuticas classicamente adoptadas.

Correspondência:

Cláudia Gonçalves
Rua Coronel Pereira Pascoal, nº81 cv. esq.
Pousos
2410-234 Leiria
Telef.: 24 485 25 82
E-mail:c.goncalves@iol.pt

BIBLIOGRAFIA

1. Bouklata S, Tahri H, El-Gueddari FZ, et al. Les Mesotheliomes malins du peritoine, a propos d'un cas avec revue de la literature. *Médecine Magreb* 2000; 80: 11-4.
2. Lee PS, Auyeung KM, King DA. Pitfalls in diagnosis of early stage malignant peritoneal mesothelioma: a case report. *J Clin Imaging* 2002; 26: 263-6.
3. Sebbag G, Sugarbaker PH. Peritoneal mesothelioma proposal for a staging system. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 223-4.
4. Acherman YI, Welch LS, Bromley CM, Sugarbaker PH. Clinical presentation of peritoneal mesothelioma. *Tumori* 2003; 89: 269-73.
5. Mihajlovic-Bozic V, Brajuskovic G, Berger S, Spasic P. Malignant peritoneal mesothelioma. *Arch Oncol* 2000; 8 : 25-26.
6. Sugarbaker PH, Acherman YI, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G, Stuart OA, Marchettini P, et al. Diagnosis and treatment of peritoneal mesothelioma: The Washington Cancer Institute experience. *Semin Oncol* 2002; 29: 51-61.
7. Piazza D, Caruso F, Scaringi S, Ferrara M, Latteri F, Dell'Erba D. Primary diffuse malignant peritoneal mesothelioma: case report and update of therapy. *J Surg Oncol* 2000; 75: 55-8.
8. Loggie BW. Malignant peritoneal mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2: 395-9.
9. Park BJ, Alexander HR, Libutti SK, Wu P, Royalty D, Kranda KC, et al. Treatment of primary peritoneal mesothelioma by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP). *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 582-90.