



RELATO DE CASO

MESOTELIOMA PERITONEAL MALIGNO – UM RELATO DE CASO
MALIGNANT PERITONEAL MESOTHELIOMA – A CASE REPORT

Eliseu José Fleury Taveira¹, Lanúscia Morais de Santana², Victor Domingos Lisita Rosa³, Augusto Ribeiro Gabriel⁴, Maria Cecília Monteiro Dela Vega⁵, Fernando Santos de Azevedo⁶, Arthur Moreira Gomes⁷

Citação: Taveira EJF, Santana LM, Rosa VDL, Gabriel AR, Veja MCMD, Azevedo FS, Gomes AM. Mesotelioma Peritoneal Maligno – Um relato de caso. Revista de Patologia do Tocantins, 10(1):.

Instituição:

¹ Médico oncologista vinculado ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG/EBSERH).

² Médico oncologista vinculado ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG/EBSERH).

³ Médico oncologista vinculado ao Centro Brasileiro de Radioterapia, Oncologia e Mastologia (CEBROM).

⁴ Médico oncologista vinculado ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG/EBSERH).

⁵ Médico oncologista vinculado ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG/EBSERH).

⁶ Residente de Oncologia Clínica do HC-UFG/EBSERH

⁷ Residente de Clínica Médica do HC-UFG/EBSERH

Autor correspondente: Arthur Moreira Gomes; arthurmoreiram@gmail.com

Editor: Carvalho A. A. B. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 17 de maio de 2023.

Direitos Autorais: © 2023 Taveira et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

RESUMO

Introdução: o Mesotelioma Peritoneal Maligno (MPM) é uma doença rara e letal com variável grau de agressividade. A morbimortalidade está relacionada com a carga de doença tumoral e a sobrevida mediana sem tratamento é de cerca de 12 meses. Quimioterapia baseada em cisplatina é o tratamento padrão nos casos de doença avançada irrissecável, ou nos pacientes que declinam cirurgia, associado a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC). **Desenvolvimento:** paciente, 54 anos, com histórico de perda ponderal, desconforto e aumento progressivo de volume abdominal, com imagem evidenciando espessamento peritoneal difuso e ascite, foi submetido a laparoscopia e biópsia com achados positivos para MPM, sendo realizada quimioterapia de 3ª linha com cisplatina e gemcitabine, seguido de manutenção com gemcitabine, apresentando resposta completa, sendo, portanto, caso de resposta excepcional e atípica para doença. **Considerações finais:** Apesar dos fatores de prognóstico desfavoráveis e rápida progressão aos esquemas iniciais, o paciente do caso apresentou melhora clínica importante e ausência de doença mensurável com esquema de cisplatina e gemcitabine, seguido de gemcitabine de manutenção. Comparado com dados vigentes na literatura, tal resposta é excepcional e atípica, haja vista as características biológicas tumorais da doença. **Palavras-chave:** Neoplasias Peritoneais; Oncologia; Antineoplásicos Alquilantes; Antimitóticos

ABSTRACT

Introduction: The Malignant peritoneal mesothelioma (MPM) is a rare and lethal disease with variable degree of aggressiveness. Morbidity and mortality are related to the burden of tumor disease and median survival without treatment is about 12 months. Cisplatin-based chemotherapy is the standard of treatment in cases of advanced unresectable disease or in patients who decline surgery associated with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (HIPEC). **Development:** a 54-year-old patient with a history of discomfort, progressive increase in abdominal volume and weight loss, with an image showing diffuse peritoneal thickening and ascites, underwent laparoscopy and biopsy with positive findings for MPM, undergoing 3rd-line chemotherapy with cisplatin and gemcitabine, followed by maintenance with gemcitabine, showing a complete response, therefore being an exceptional and atypical response to disease. **Final considerations:** Despite the unfavorable prognostic factors and rapid progression to the initial regimens, the patient showed significant clinical improvement and absence of measurable disease with cisplatin and gemcitabine regimen, followed by maintenance gemcitabine. Compared with data from the literature, exceptional and atypical presentation, due to the tumor's biological characteristics of the disease.

Keywords: Peritoneal Neoplasms; Medical Oncology; Antineoplastic Agents, Alkylating; Antimitotic Agents

..

INTRODUÇÃO

O Mesotelioma Peritoneal Maligno (MPM) é uma doença rara da membrana serosa abdominal^{1,2}. Cerca de 10 a 30% dos casos se originam do peritônio¹, com tendência de distribuição bimodal, idade mais jovem com predomínio no sexo feminino e idade mais avançada com predomínio no sexo masculino¹. A incidência não relacionada à exposição ao asbesto é maior comparado ao do mesotelioma pleural e o tempo da exposição à carcinogênese também é maior para MPM^{1,3}. Os sintomas estão geralmente relacionados ao efeito expansivo do tumor na cavidade abdominal e aproximadamente metade dos pacientes vão apresentar dor e distensão abdominal, seguida de perda ponderal, massa palpável e anorexia. Achados tomográficos como espessamento peritoneal, formação de “bolo omental” e ascite podem sugerir o diagnóstico, porém a biópsia e a imunohistoquímica confirmam o mesmo. A positividade para calretinina (100%), WT-1 (94%) e CK5/6 (85%) aumentam a sensibilidade, porém o diagnóstico é difícil. A pesquisa da mutação BAP1 pode estar relacionada ao MPM em pacientes com menos de 50 anos. O estadiamento é dado pelo TNM, sendo T determinado pelo índice de carcinomatose peritoneal. O tratamento preferencial é citorredução cirúrgica e quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, regimes baseados em platina mostraram maior sobrevida. Nos pacientes irrisecáveis ou que declinam a cirurgia a terapia sistêmica é uma opção, o esquema preferencialmente utilizado é o “doublet” de platina, seja cisplatina/carboplatina mais pemetrexed com sobrevida de 13,1 meses ou gemcitabine e outras drogas ativas^{1,2,3}.

O objetivo é relatar caso de MPM irrisecável ao diagnóstico, submetido à terapia sistêmica baseada em platina e gemcitabine com resposta completa e tempo longo de sobrevida livre de progressão de doença na manutenção com gemcitabine.

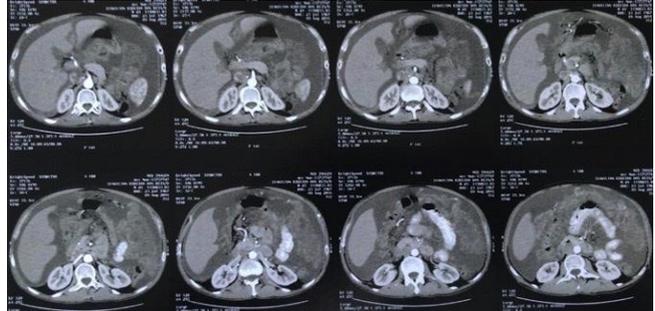
DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente IRR, 54 anos, lavrador, ex-etilista (1983 – 2012, 4 latas de cerveja aos finais de semana, sem histórico de consumo de destilados), admitido em agosto de 2016 no serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG/EBSERH), em Goiânia-GO, com histórico de desconforto e aumento de volume abdominal progressivo desde 2013. Referia acompanhamento em serviço privado da mesma especialidade, por suspeita clínica de cirrose hepática, porém por insuficiência financeira não conseguiu manter seguimento. Relatava que nos últimos 2 meses evoluiu com piora do aumento do volume abdominal e perda ponderal de 10 kg.

Negava histórico de exposição ocupacional, apendicectomia anterior (não havia relatos de data e nem anatomopatológico registrados) e no exame dirigido apenas dor em baixo ventre. Ao exame físico: emagrecido, ECOG 3, hipocorado, abdome globoso, com ruídos hidroaéreos positivos sem estigmas de doença hepática crônica, ausência de visceromegalia, dor a palpação de baixo ventre. Paciente

portava consigo tomografias (TC) já solicitadas em outro serviço, na data de 08/2016 (figura 1).

Figura 1 – TC de abdome de 08/2016, evidenciando densificação de planos mesentéricos difusos, espessamento nodulariforme do peritônio do hipocôndrio direito, flancos e cavidade pélvica, compatíveis com carcinomatose peritoneal, ascite de grande volume e adenomegalias inguinais com centro necrótico.

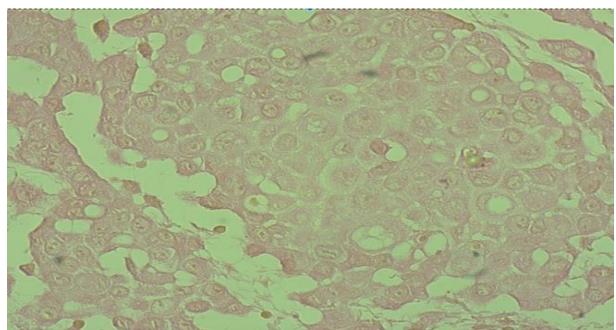
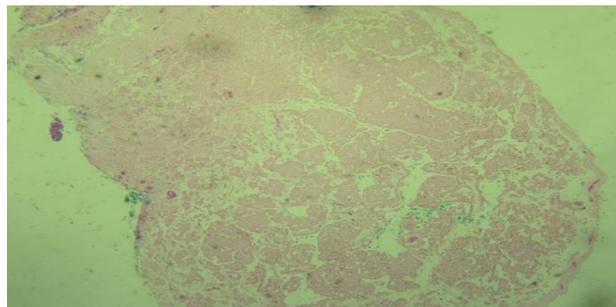


Após término de consulta, foi aventada possibilidade de pseudomixoma peritoneal e foi proposto encaminhamento para equipe cirurgia para investigação no mesmo dia, bem como a prescrição de sintomáticos e paracentese de alívio e diagnóstica.

No mesmo dia avaliado pela equipe cirúrgica e proposto internação para laparoscopia com inventário da cavidade e biópsia.

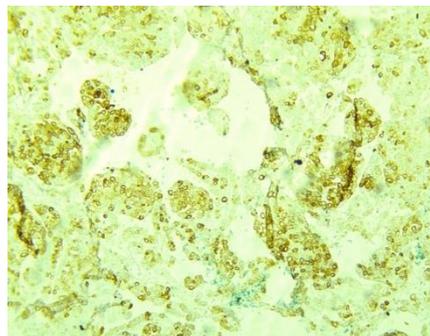
Após realização de procedimento e alta hospitalar, paciente foi encaminhado à equipe de Oncologia Clínica em 09/2016 já com anatomopatológico, sugerindo neoplasia maligna indiferenciada (figura 2), porém ainda sem imunohistoquímica. Foi interrogada a possibilidade de pseudomixoma peritoneal, iniciado protocolo Xelox.

Figura 2 – Microscopia corada em HE demonstrando células dispostas em blocos sólidos e arranjos glandulares, compatível com neoplasia pouco diferenciada.

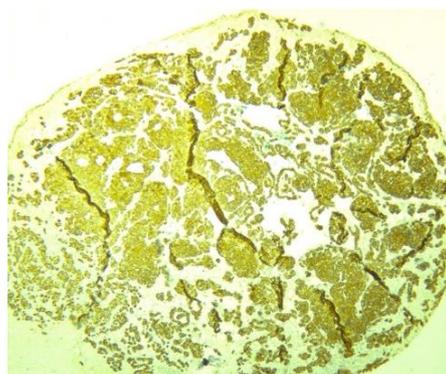


Após os primeiros 2 ciclos, paciente manteve ascite e piora da performance. No retorno para terceiro ciclo, paciente trouxe imunohistoquímica compatível com mesotelioma (figura 3) e devido ao não benefício clínico e perfil imunohistoquímico, foi optado por trocar o protocolo por cisplatina e irinotecano o qual foi iniciado em 10/2016. Durante o período, paciente apresentou redução da ascite, ganho de peso e melhora global da qualidade de vida. O tratamento foi mantido até janeiro de 2017, momento em que o cliente evoluiu com quadro de abdome agudo obstrutivo devido a provável progressão tumoral. Foi abordado na urgência e em descrição cirúrgica foi realizada liberação de alça pinçada devido a carcinomatose peritoneal. Após resolução do quadro e alta hospitalar, o usuário foi encaminhado para reavaliação pela oncologia clínica.

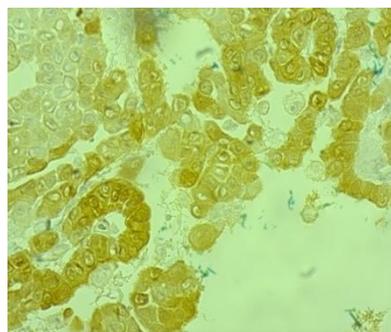
Figura 3 – Imunohistoquímica: positividade para CK7, CK19, EMA, Vimentina positivo focal, AE1/AE3 positivo Difuso, Calretinina, CLE 5/6 positivo w WT-1 positivo difuso, negativo para CK20, CDX2, PSA, CEA e TTF-1.



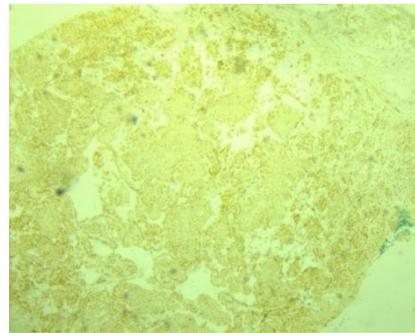
CK7



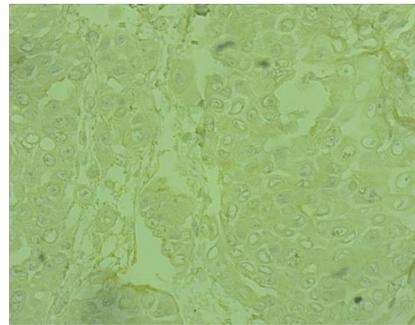
AE1



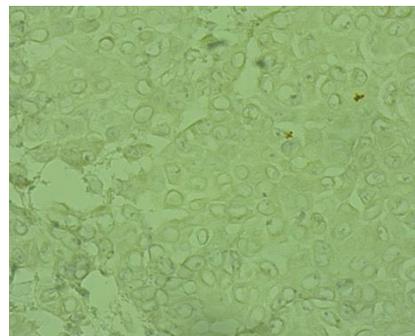
Calretinina



WT-1



CDX2



TTF-1

Em exames de reavaliação, evidenciavam progressão de doença abdominal (figura 4), sendo proposto em 04/2017, cisplatina associado a gemcitabina como terceira linha de tratamento. Após 2 ciclos, o usuário já evoluía com melhora clínica, com redução progressiva da ascite. Os exames de reavaliação imagenológica demonstravam resposta parcial, com ausência de ascite e redução parcial das dimensões da lesão omental e linfonodomegalias. Após 6 ciclos do protocolo, e devido a resposta parcial à terapia, foi realizada manutenção com gemcitabine. Paciente evoluiu durante o período com ganho ponderal, sendo que os exames de reavaliação após 3 meses de manutenção mostraram doença estável. O tratamento oncológico foi mantido e o usuário foi encaminhado para reavaliação cirúrgica, com proposta de ressecção de doença residual. Foram solicitados novos exames de reestadiamento para paciente, porém os mesmos não foram feitos em tempo hábil. Entretanto o mesmo manteve tratamento clínico oncológico. Em 06/2020, nova reavaliação foi solicitada e as tomografias de tórax e abdome não mais evidenciavam doença (figura 5). Como conduta o tratamento oncológico foi mantido e novas tomografias solicitadas. Em 03/2021, paciente retorna com novas tomografias (figura 6), clinicamente bem e sem toxicidade do tratamento e com

resposta completa imagenológica (Figura 7). Foi optado por manter tratamento.

Figura 4 – TC de abdome de 2017, evidenciando progressão dos implantes omentais bem como peritoneal difuso, além de linfonodomegalias retroperitoneais e, como achado adicional, derrame pleural bilateral.

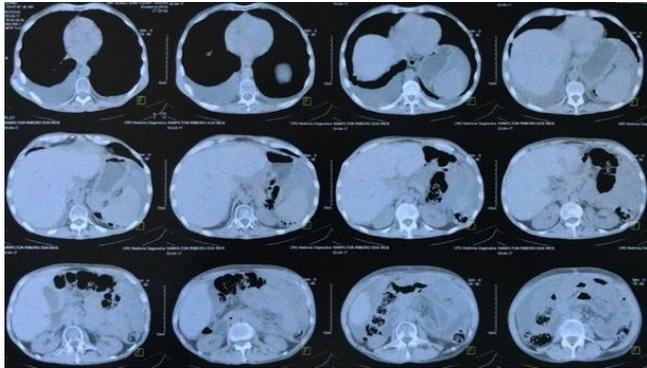


Figura 5 – TC de transição toracoabdominal de junho de 2020, sem evidência de doença mensurável.

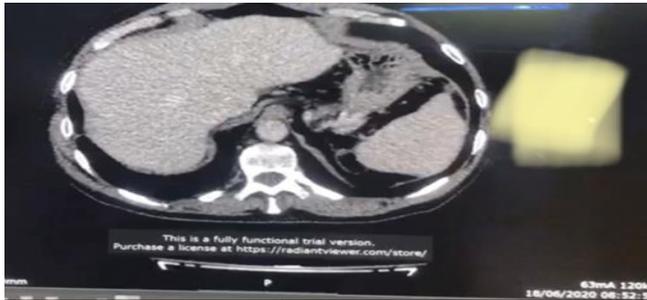


Figura 6 – TC de abdome de março de 2021, sem evidência de doença mensurável.

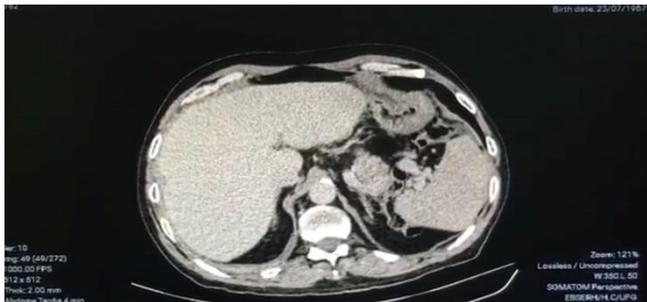
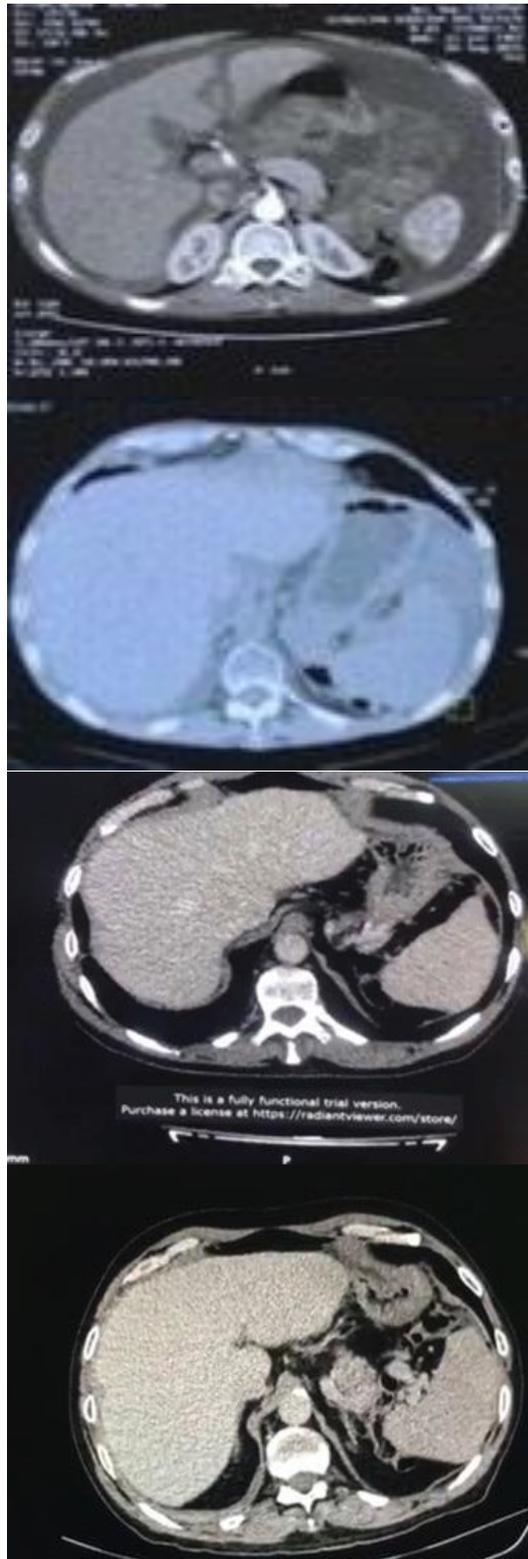


Figura 7 – Análise evolutiva tomográfica de 2016, 2017, 2020 e 2021.



DISCUSSÃO

Mesotelioma pleural maligno é um câncer raro^{1,2,3,4} que é fatal em quase todos os indivíduos acometidos². Representa aproximadamente entre 10 – 30%^{1,2}. Malignidade que surge da linhagem das células peritoneais^{2,3} que evoluiu com disseminação para toda cavidade peritoneal^{1,2}. A idade de apresentação inicial varia amplamente de 40 – 65 anos², com tendência a acometer sexo feminino em idades mais jovens e masculino em idades mais avançadas¹

Os principais fatores de risco implicados na carcinogênese do MPM é a associação com exposição a asbestos, em 8% dos casos, e o tempo entre a exposição e o desenvolvimento da doença^{1,2,3,4}. O risco de desenvolver a doença entre os trabalhadores do asbesto é maior que 10% em um período de pelo menos 20 anos.² A radiação é considerada um fator de risco independente². A associação com mutação em genes de reparo, BAP1 (BRCA Associado a Proteína-1), tem sido mostrado estar presente em pacientes com mesotelioma pleural maligno e em modelos murinos, a presença da mutação e baixa exposição ao asbesto tem sido associado a aumento do risco de desenvolvimento da doença^{1,2}.

A biologia tumoral do MPM é bastante heterogênea e a determinação do subtipo histológico é crucial para guiar o manejo e entendimento da agressividade tumoral². Subtipo epitelióide (75-90% dos casos) é o de melhor prognóstico e os outros, sarcomatoide e bifásico apresentam características mais desfavoráveis³.

A mais comum apresentação clínica é dor abdominal, ascite e sinais secundários de doença avançada, tais como perda ponderal, dispneia por derrame pleural e massa abdominal palpável ao exame físico^{1,2,3}. Devido à variabilidade clínica dos sintomas, a mediana de tempo entre o início do quadro e o diagnóstico é de aproximadamente 5 meses². A maioria se apresenta com acometimento peritoneal difuso, ascite e infiltração tumoral por toda cavidade abdominal^{1,2}.

A hipótese de MPM deve ser considerada em pacientes com evidência de comprometimento peritoneal difuso, massa contrastante ou ascite, sem evidência de lesão primária identificável na tomografia computadorizada de abdome total e o achado é confirmado por biópsia tecidual, seja guiada por tomografia ou laparoscopia. A laparoscopia pode ser tanto diagnóstica quanto terapêutica, auxiliando na avaliação da carga tumoral e na citorredução cirúrgica³. A citologia do líquido frequentemente é inconclusiva e de baixa acurácia^{2,3}. Análise por imunohistoquímica é crítica para diagnóstico definitivo. A positividade para pelo menos 2 marcadores incluindo Citoqueratina 5/6, calretinina e WT-1 (*Wilm's Tumor 1*) e negativo para CEA, TTF-1 são recomendados para estabelecer o diagnóstico^{1,2,3}. A medida do CA125 não é rotineiramente utilizada, embora esteja elevado em alguns casos^{2,3}.

O diagnóstico diferencial inclui carcinomatose peritoneal resultante de adenocarcinoma de origem gastrointestinal ou ovariana e mais raramente linfangiomatose ou tuberculose peritoneal³.

A avaliação da extensão da doença é determinada pelo Índice de Carcinomatose Peritoneal (ICP), estimado via TC ou cirurgia, sendo o escore de 0 (nenhuma doença) a 3 (doença extensa). A avaliação se dá em 9 quadrantes da cavidade abdominal e 4 segmentos do delgado e mesentério. O ICP varia de 0 a 39, sendo o maior escore refletindo maior carga de doença. O TNM (Tumor, Nodo e Metástase), não tem sido amplamente usado, porém a analogia com ICP tem sido feita para estágio T, sendo a estratificação do sistema de estadiamento T1, T2, T3 e T4, ICP entre 1 a 10, 11 a 20, 21 a 30 e maior que 30, respectivamente, doença nodal positiva ou negativa e metástase ausente ou presente (extra-abdominal). Baseado neste sistema e no estadiamento clínico (EC) I (T1N0M0), a sobrevida em 5 anos é de

87%, para EC II (T2 – 3N0M0) é de 53%; já para EC III ou IV (T4N1 ou M1) é similar, 29%^{1,2,3}.

Historicamente, a mediana de sobrevida dos pacientes sem tratamento é de cerca de 12 meses². Para aqueles do sexo masculino, idade maior que 60 anos, tumores de alto grau, histologia sarcomatoide ou bifásica e grande volume tumoral, a sobrevida é ainda mais curta^{2,3}.

Nos casos de doença localizada ou localmente avançada passível de ressecção e em paciente selecionados, relatos retrospectivos tem mostrado que citorredução cirúrgica e quimioterapia hipertérmica (HIPEC) é associado a aumento da sobrevida, estendendo uma sobrevida global mediana de 6 meses em pacientes virgens de tratamento para 34 – 92 meses para os submetidos ao procedimento², porém até 60% dos pacientes não recebem tratamento cirúrgico devido à doença avançada ao diagnóstico³.

O MPM é considerado um tumor com relativa quimiorresistência^{1,2,3}. A mesma é indicada para pacientes com doença irrissecável, aqueles que declinam a cirurgia, histologias de alto risco (tais como bifásico ou sarcomatoide), doença extra-abdominal e aqueles com pobre performance status³. A sobrevida mediana com “doublet” de cisplatina 75mg/m² e pemetrexed 500mg/m² D1 a cada 21 dias é de 13,1 meses^{1,2}. Estudo de fase II com cisplatina 100mg/m² no D1 e gemcitabine 1000mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias por 6 ciclos evidenciou taxa de reposta objetiva de 47%, sobrevida livre de progressão foi de 25 semanas e a mediana de sobrevida estimada foi de 41 semanas com taxa de sobrevida de 41% em 12 meses. A principal toxicidade referida no estudo foi náuseas, vômitos e trombocitopenia grau 4⁵. Outro estudo avaliando associação de pemetrexed e gemcitabine, em pacientes com MPM virgens de tratamento e irrissecáveis, mostrou sobrevida global mediana de 26.8 meses com taxa de sobrevida em 1 ano de 67.8%. Infelizmente devido a toxicidade do regime ter sido significativa o estudo foi descontinuado^{2,3,5}. Relato recente de associação com imunobiológico, bevacizumab, anti-VEGF, com doublet de cisplatina e pemetrexed demonstrou melhora marginal de 2.5 meses na combinação^{2,3}.

O paciente do caso relatado apresentava características clínicas e epidemiológicas sugestivas de mesotelioma peritoneal, porém o diagnóstico foi apenas possível com imunohistoquímica, com positividade para os marcadores de maior sensibilidade diagnóstica. Devido à doença já avançada e características de pior prognóstico, tais com performance status subótimo, ascite de grande volume ao diagnóstico e impossibilidade de citorredução, o paciente foi submetido a tratamento sistêmico com 2 linhas de quimioterapia com pouca resposta, optado na 3ª linha cisplatina com gemcitabine e devido a resposta parcial e toxicidade gastrointestinal após alguns ciclos, foi mantido gemcitabine monodroga desde 2017, o qual apresentou, durante evolução, ausência de doença mensurável aos exames de imagem. Dado que extrapola os resultados de taxa de resposta objetiva dos estudos pivotais para tratamento da doença.

CONCLUSÃO

Mesotelioma peritoneal maligno é uma doença letal e rara, originada de células da linhagem peritoneal com variável grau de agressividade. Apesar dos fatores de prognóstico

desfavoráveis e rápida progressão aos esquemas iniciais, o paciente apresentou melhora clínica importante e ausência de doença mensurável com esquema de cisplatina e gemcitabine, seguido de gemcitabine de manutenção. Comparado com dados da literatura, apresentação com resposta excepcional e atípica, com surpreendente boa evolução.

REFERÊNCIAS

1. Broeckx G, Pauwels P. Malignant Peritoneal Mesothelioma: a review. *Transl Lung Cancer Res.* 2018; 7(5):537-542. Doi: 10.21037/tlcr.2018.10.04. PMID: 30450291
2. Li CY, Alexander HR Jr. Peritoneal Metastases from Malignant Mesothelioma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018 Jul;27(3):539-549. Doi: 10.1016/j.soc.2018.02.010. PMID: 29935688.
3. Greenbaum A, Alexander, HR Jr. Peritoneal Mesothelioma.
4. *Transl Lung Cancer Res.* 2020; 9 (1): 120-132. Doi: 10.21037/tlcr.2019.12.15. PMID: 30450291
Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, de Klerk NH, Robinson BW. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 1999 Jan;17(1):25-30. Doi: 10.1200/JCO.1999.17.1.25. PMID: 10458214.
5. Arjona-Sanchez A, et al. Peritoneal Metastases and Peritoneal Mesothelioma. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* 11th ed. Philadelphia (Pennsylvania): Wolters Kluwer; 2019. 1889 – 189

