

Tumores malignos pleuropulmonares primitivos de la infancia

Dres. J. Ficcardi, G. Drago, E. Casas, J. Oliva

Servicios de Cirugía, Oncología y Anatomía Patológica, Hospital Infantil "Dr. H. Notti". Mendoza, Argentina.

Resumen

Se presentan 3 casos de tumores primitivos de origen pleuropulmonar: 2 blastomas pleuropulmonares y un mesotelioma. Se obtuvieron inicialmente remisiones completas con quimioterapia convencional, cirugía y en un caso se agregó radioterapia. Un paciente murió a los 14 meses y 2 están en progresión de enfermedad 12 y 14 meses después del diagnóstico. Terapia multimodal, cirugía, poliquimioterapia y radioterapia, juegan un rol importante en el tratamiento de estos tumores, sin embargo es insuficiente y no previenen la recurrencia local y/o metástasis. Se hace hincapié en el mal pronóstico de este tipo de tumores.

Palabras clave: Blastoma pleuropulmonar - Mesotelioma - Neoplasia pulmonar - Terapia multimodal.

Summary

Intrathoracic and chest-wall neoplasms in childhood are uncommon and pulmonary metastases are the most common intrathoracic neoplasm. Pleuropulmonary primary tumors of pleuropulmonary origin are rare and have an unfavorable outcome. We report two cases with pleuropulmonary blastoma and one case with mesothelioma and complete remission after multimodal therapy based on chemotherapy followed by surgery and in one case additional radiotherapy. One patient died 14 months after diagnosis. Two patients are in progression of the disease, 12 and 14 months after diagnosis. Multimodal therapy (surgery, chemotherapy and radiation), is an alternative in the treatment of these tumors but, did not prevent local recurrence and/or metastases. Attention is also drawn to the poor prognosis of these tumors despite multimodal treatment.

Index words: Pleuropulmonary blastoma - Mesothelioma - Lung neoplasms - Multimodal therapy.

Resumo

São apresentados tres casos de tumores primitivos pleuro pulmonares: 2 blastomas pleuro pulmonares e um mesotelioma. Obteve-se inicialmente remissoes completas com quimioterapia convencional, cirurgia e em um caso foi agregada radio terapia. Um paciente morreu aos 14 meses e dois estao em progressao da doenca, 12 e 14 meses após o diagnóstico. Terapia multimodal, cirurgia, poliquimioterapia e radioterapia, desempenham um papel importante no tratamento desses tumores, sem dúvida é insuficiente e não previne a recorrência local e ou metástases. Dá-se ênfase ao mau prognóstico desse tipo de tumor.

Palavras chave: Blastoma neuropulmonar - Mesotelioma - Neoplasia pulmonar - Terapia multimodal.

Introducción

Las neoplasias intratorácicas y de su pared son infrecuentes en la edad pediátrica. Los

principales tipos de tumores de la pared torácica son: tumor de Ewing, PNET (tumor de Askin) y rhabdomyosarcoma, mientras que los intratorácicos más frecuentes son: neuroblastoma, teratoma y linfomas.

A nivel pulmonar, las metástasis de diferentes tumores de los niños son más comunes que los tumores primitivos^{1,2}. Los de origen parenquimatoso y pleural son muy raros, entre ellos están el blastoma pleuropulmonar (BPP) y el mesotelioma (M). Han sido reportados en la literatura revisada menos de 100 casos de cada uno^{2,24}.

Casos clínicos

Se presentan 3 pacientes con tumores de parénquima pulmonar y pleura tratados en el Hospital H. Notti de Mendoza.

Caso I: varón de 2 años de edad. Presentaba antecedentes de bronquitis obstructiva recidivante (BOR). Ingresó con dificultad respiratoria y fiebre. A la auscultación pulmonar había marcada disminución de la entrada de aire en pulmón izquierdo y broncofonía del campo superior del pulmón derecho. Los estudios por imágenes (Rx convencional, y TAC) mostraron formaciones quísticas en ambos pulmones (Fig. 1 y 2). Se efectuó exéresis en 2 tiempos. El diagnóstico anatómo-patológico fue de blastoma pleuropulmonar quístico tipo 1 (fig. 3). La inmunomarcación reveló en

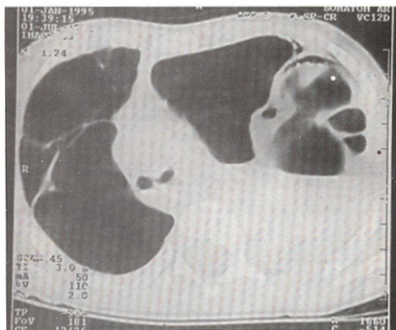


Fig. 2: caso I: TAC con presencia de imágenes quísticas.

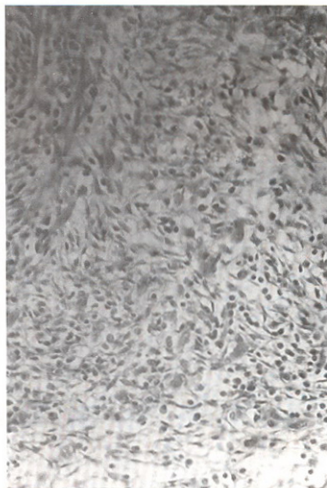


Fig. 3: blastoma tipo I (HyE).

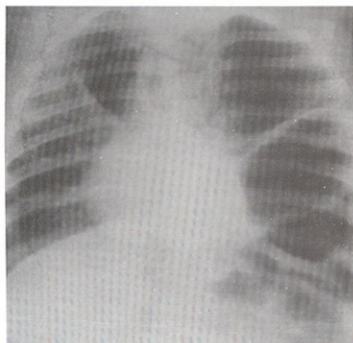


Fig. 1: caso I: radiografía de tórax con imágenes quísticas bilaterales.

el epitelio de superficie, positividad para queratina; en tanto, las células subepiteliales mostraron marcada positividad para actina músculo específico (fig. 4). A los 6 meses de iniciar el tratamiento citostático con vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida, platino, adriamicina según protocolo del Inter Rhabdomyosar-



Fig. 4: blastoma tipo I (Actina músculo específico).

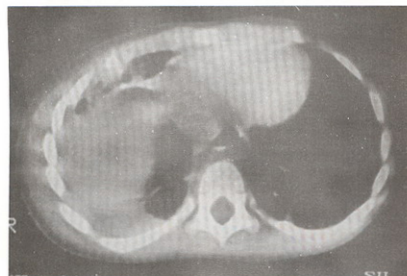


Fig. 5: caso II: TAC con imagen tumoral sólida derecha.

como Study III (IRS-III), el paciente estuvo en remisión completa. A los 14 meses de iniciado el mismo, presentó progresión de enfermedad local y metástasis pulmonares. Se realizó otro esquema terapéutico con Ifosfamida y Etopósido, obteniéndose la remisión completa al 4º ciclo (mitad del tratamiento), con progresión de enfermedad nuevamente al finalizar el mismo.

Caso II: niña de 3 años de edad sin antecedentes patológicos respiratorios. Ingresó con dificultad respiratoria y fiebre. A la auscultación existía disminución de la entrada de aire en pulmón derecho. En la Rx de tórax se visualizó opacidad de hemitórax derecho. Ante la sospecha de neumonía con derrame, se realizó toracocentesis, obteniéndose líquido sanguinolento con detritus, cuya citología mostró células tumorales. En la TAC de tórax se comprobó engrosamiento pleural y formación expansiva, sólida perihiliar (fig. 5). Se realizó toracotomía con resección parcial del tumor. El diagnóstico anátomo-patológico fue de blastoma pleuropulmonar tipo 2 (mixto) (fig. 6 y 7). Por estadificación se encontró infiltración de médula ósea. Inició tratamiento según protocolo IRS - III. Al mes de iniciada la quimioterapia, la paciente estuvo en remisión completa. Los padres rechazaron la continuación de tratamiento. Un año después, ingresó a nuestro hospital con signos de hipertensión endocraneana por metástasis cerebrales.

Caso III: niña de 13 meses de edad con antecedentes de BOR y un episodio de neumonía. Ingresó con tos y dificultad respiratoria. En el examen físico se observó circulación colateral en la región torácica superior derecha y en la auscultación pulmonar, disminución de la entrada de aire en campo superior izquierdo. En estudios por imágenes se comprobó masa sólida que ocupaba la parte superior derecha del tórax desplazando el mediastino, involucrando costillas y tejidos blandos (Fig. 8). Se realizó toracotomía con resección parcial de la masa que nacía de la pleura parietal, comprimiendo sin invadir el parénquima pulmonar. El diagnóstico anátomo-patológico fue de mesotelioma pleural maligno mixto. Un nuevo interrogatorio no demostró exposición a asbestos del paciente ni de la madre durante el embarazo. Recibió 2 ciclos de Vincristina, Adriamicina, Ciclofosfamida alternando con Ifosfamida y Etopósido. Se realizó segunda cirugía con resección incompleta, no observándose respuesta terapéutica por la confirmación de infiltración del parénquima pulmonar por células tumorales viables, por lo que recibió segundo esquema terapéutico con EpiADR/CDDP por 5 ciclos y radioterapia local. Con biopsias múltiples guiadas por TAC, se comprobó fibrosis residual por lo que se asumió que el paciente se encontraba en remisión completa, suspendiendo tratamiento. Tres meses más tarde, reingresó al hospi-



Fig. 6: blastoma pleuropulmonar mixto tipo II (HyE).

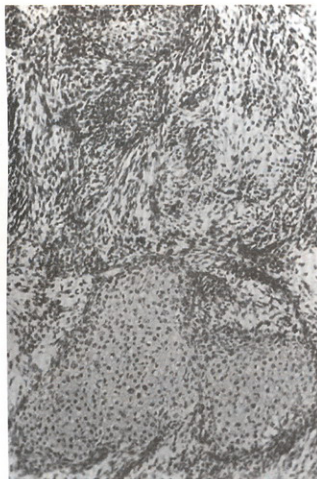


Fig. 7: blastoma pleuropulmonar tipo II (HyE).

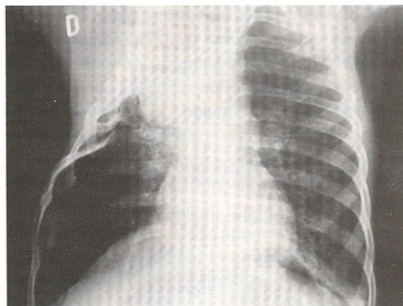


Fig. 8: caso III: masa sólida en vértice pulmonar derecho con compromiso de costillas y pastes blandas.

con severa disnea y síndrome de vena cava superior por recurrencia tumoral local. Recibió radioterapia paliativa. La paciente falleció por sepsis, con neutropenia febril, sin dificultad respiratoria.

Discusión

Los tumores de origen pleuro-pulmonar en los niños son extremadamente raros. En los últimos 40 años han sido publicados en adultos numerosos trabajos sobre incidencia, patogénesis, epidemiología, histología, inmunohistoquímica, microscopía electrónica, tratamiento y supervivencia. Esta información es limitada en la niñez²⁰.

Existe escasa bibliografía sobre agentes causales y factores predisponentes de estas neoplasias en la infancia. Son necesarios más estudios epidemiológicos.

Entre marzo de 1982 y marzo de 1998 fueron registrados un total de 119 pacientes con tumores torácicos, 41 benignos y 78 malignos. Los tumores benignos operados según la localización fueron: 6 pacientes con tumores de pared, 21 pacientes con tumores de parénquima y pleura y 20 pacientes con tumores mediastinales.

Entre los tumores torácicos malignos, según su localización encontramos: en pared 3, primitivos de parénquima y pleura 3, en mediastino 22 y metastásicos 49. Sólo fueron operados 20 tumores, entre ellos 3 metástasis (1 paciente con diagnóstico de Tumor de Wilms y 2 con Osteosarcoma). El resto de los tumores malignos recibieron otros esquemas terapéuticos sin cirugía.

Del análisis de nuestros casos se destaca la importancia del estudio de los quistes presumiblemente "benignos" de pulmón, como así también aquellos síndromes de condensación con o sin derrame, que pueden enmascarar un tumor. De ello se desprende que una correcta interpretación de los estudios por imágenes es de vital importancia para evitar errores en las presunciones diagnósticas, que pueden retardar el diagnóstico y el tratamiento adecuado.

A pesar de la introducción de la terapia multimodal, algunas de ellas agresivas, los tumores malignos primitivos de pleura y pulmón, tienen mal pronóstico. Sólo parecerían tener utilidad para aliviar los síntomas y prolongar la sobrevida. Los resultados obtenidos en los casos presentados pueden considerarse malos, a pesar de una buena respuesta inicial con períodos de remisión completa.

Dos pacientes están en progresión de enfermedad. En el caso I, con recidiva local y una metástasis pulmonar. Dado su buen estado general, se ha planificado una nueva cirugía (lobectomía superior derecha), a fin de reseca un pequeño quiste de recidiva local y metástasis sólida pulmonar. En el caso II, con metástasis cerebral única, la paciente ha sido intervenida quirúrgicamente en dos oportunidades, con resecciones parciales y colocación de válvula derivativa ventrículo-peritoneal por hidrocefalia secundaria.

El blastoma pleuropulmonar debe ser diferenciado del blastoma pulmonar ordinario del adulto¹⁴. Fue descrito originalmente como "embrioma de pulmón" por su semejanza al tejido pulmonar fetal^{12, 25}; posteriormente denominado como "blastoma pulmonar" en analogía a otros tumores embrionarios tales como el nefroblastoma y hepatoblastoma (tumores disontogénicos)^{3, 12}. Finalmente, en 1988 fue descrito como entidad clínico-patológica: "blastoma pleuropulmonar", en referencia a su origen, cuya localización podía ser intrapulmonar, mediastinal o pleural¹⁴.

Macroscópicamente es clasificado en 3 tipos: quístico, mixto y sólido según el predominio. A nivel microscópico, está caracterizado por células blastemáticas primitivas de distinto grado de diferenciación, con áreas focales rhabdoides, sarcomatosas, condrosarcomatosas o liposarcomatosas^{8, 25}. El blastoma pulmonar ordinario del adulto, compuesto de estroma embrional mesenquimatoso y sarcomatoso con túbulos

epiteliales neoplásicos es de localización pulmonar exclusiva¹⁴.

En el mesotelioma pleural se han descrito 3 subtipos al igual que en adulto: epitelial, sarcomatoso o mixto. Pueden ser localizados, con un curso benigno o difusos, con un curso agresivo^{26, 27}.

La presentación clínica inicial de los tumores primitivos pleuropulmonares referida en la literatura, como dificultad respiratoria rápidamente progresiva, infección respiratoria que no responde a terapias habituales y los hallazgos de masa pleuropulmonar, quistes pulmonares y derrame pleural, fueron también observados en nuestros pacientes^{2-24, 26}.

En cuanto a la edad de presentación en el BPP el rango varía de 2 meses a 15 años⁹, habiendo un caso descrito en un recién nacido¹¹. Las edades de nuestros pacientes coinciden con los publicados. En el mesotelioma el rango varía de 19 meses a 17 años^{19, 22}. Nuestro paciente sería el más joven descrito.

La alteración del gen p53 y la asociación al hábito de fumar, han sido referidos por algunos autores en el blastoma pulmonar del adulto²³. Sólo un caso pediátrico presentó anomalías citogenéticas del 2q, alteración que también puede ser vista en otros tumores embrionarios²⁹. En un 25% de los casos reportados, el BPP parece ser precursor de una predisposición hereditaria o constitucional para displasias o enfermedades neoplásicas¹⁰. Se han observado BPP asociados a quistes de pulmón (como en el caso I) y riñón; como así también otros neoplasias en los familiares de estos pacientes^{3, 6, 10, 30}.

En cuanto al mesotelioma, se desconocen factores asociados. La exposición a asbestos ha sido asociada con mesotelioma del adulto pero sólo raramente encontrada en niños. Han sido reportados otros factores predisponentes como la exposición intraútero a la isoniazida y a las radiaciones^{20, 31, 32}.

El pronóstico de estas patologías es sombrío. En el BPP la muerte sobreviene entre los 5 meses a 2 años del diagnóstico en la mayoría de los pacientes. Sólo dos pacientes tienen sobrevida prolongada libre de enfermedad: 10 y 12 años. Aquellos que debutan con metástasis, adenopatías mediastinales y tumor de gran tamaño, tienen peor pronóstico. La evolución natural más frecuente es enfermedad persistente o recurrente, aunque pueden metastatizar a hueso, cerebro, pulmón e hígado^{2, 12}.

En el mesotelioma, la muerte ocurre entre los 12 y 18 meses del diagnóstico. La probabilidad de sobrevivir a 5 años es del 3 al 9%. Su evolución natural es la recidiva e invasión local. Raramente metastatiza^{23, 26, 27}.

Los tratamientos agresivos incluyendo cirugía, quimioterapia y trasplante de médula ósea reportados en estos tumores han logrado distintas respuestas de corta duración. Sin embargo, no son el objetivo definitivo y no modifican el pronóstico. Sólo la exéresis completa de estos tumores ha demostrado tener un papel preponderante^{2, 4, 7, 9, 15, 18, 23}. Sin embargo, debido al escaso número de pacientes, no existen hasta la fecha datos comparables para evaluar la eficacia de otros esquemas terapéuticos en la niñez.

Bibliografía

1. Poplack D, Pizzo P: Principles and practice of pediatric oncology. Second edition, 1993.
2. Manivel JC, Priest JR, Watterston J et al: Pleuropulmonary blastoma. The so-called pulmonary blastoma of childhood. *Cancer* 62:1516-1526, 1988.
3. Priest JR, McDermott MB, Bathia S et al: Pleuro-pulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer* 80:147-161, 1997.
4. Pisteu-Gompaki K, Gompakis N, Trachana M et al: Bad-risk childhood pleuropulmonary blastoma: does chemoradiotherapy help? (letter) *Med Pediatr Oncol* 29:236, 1997.
5. Merriman TE, Beasley SW, Chow CW et al: A rare tumor asquerading as an empyema: pleuropulmonary blastoma. *Pediatr Pulmonol* 22:408-411, 1996.
6. Tagge EP, Mulvihill D, Chandler JC et al: Childhood pleuropulmonary blastoma. Caution against nonoperative management of congenital lungs cyst. *J Pediatr Surg* 31:187-189, discussion 190, 1996.
7. Bongo S, Coze C, Chneider C et al: Pleuroblastoma in children. Clinical review of the literature. *Bull Cancer* 83:877-881, 1996.
8. López-Andreu JA, Ferris-Tortajada J, Gómez J: Pleuropulmonary blastoma and congenital cystic malformations (letter). *J Pediatr* 129:773-774, 1996.
9. Lobo-Sanahuja F, García I, Santamaría S et al: Case report: pulmonary blastoma in children - Response to chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 26:196-200, 1996.
10. Priest JR, Watterston J, Strong L et al: Pleuropulmonary blastoma: a marker for familial disease. *J Pediatr* 128:220-224, 1996.
11. Cappuccino H, Heleotis T, Krumerman M: Pulmonary blastoma as a unique cause of fatal respiratory distress in a newborn. *J Pediatr Surg* 30:886-888, 1995.
12. Schmaltz C, Opitz O, Harms D et al: Pleuro-pulmonary blastoma: a case report and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 25:479-484, 1995.
13. Seballos RM, Klein RL: Pulmonary blastoma in children: report of two cases and review of the literature. *J Pediatr Surg* 29:1553-1556, 1994.
14. Hachitanda Y, Aoyama C, Sato JD et al: Pleuropulmonary blastoma in childhood. A tumor of divertent differentiation. *Am J Surg Pathol* 17:382-391, 1993.
15. Vassilopoulos PP, Wretton W, Smerniotis V et al: Pulmonary blastoma presenting with massive hemothorax. *Chest* 102:649-650, 1992.
16. Ueda K, Gruppo R, Unger F et al: Rhabdomyosarcoma of lung arising in congenital cystic adenomatoid malformation. *Cancer* 40:383-388, 1977.
17. Coffin CM, Dehner LP: Mesothelial and related neoplasms in children and adolescents: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of eight cases. *Pediatr Pathol* 12:333-347, 1992.
18. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ: Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol* 13:640-658, 1989.
19. Lin-Chu M, Lee YJ, Yau Ho M: Malignant mesothelioma in infancy. *Brief Reports. Arch Pathol Lab Med* 113:409-411, 1989.
20. Fraire AE, Cooper S, Greenberg SD, et al: Mesothelioma of childhood. *Cancer* 62:838-847, 1988.
21. Brenner J, Sordilla PP, Magill GB: Malignant mesothelioma in children: report of seven cases and review of literature. *Med Pediatr Oncol* 9:367-373, 1981.
22. Grundy GW, Miller RW: Malignant mesothelioma in childhood. Report of 13 cases. *Cancer* 5:1216-1218, 1972.
23. Kauffman SL, Stout AP: Mesothelioma in children. *Cancer* 17:539-544, 1964.
24. Tangheroni W, Menichini G: Su di un caso di mesotelioma pleurico diffuso in un bambino di 5 anni. *Minerva Pediatr* 13:786-795, 1961.
25. Dehner LP: Pleuropulmonary blastoma is the pulmonary blastoma of childhood. *Semin Diagn Pathol* 11:144-151, 1994.
26. Talcott JA, Antman KH: Malignant mesothelioma. Chapter 19. *Textbook of uncommon cancer* edited by Williams CJ, Krikorian JC, Green MR and Raghavan D. 1988, J. Wiley & Sons Ltd.
27. Adams VI, Unni KK, Muhm HR et al: Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer* 58:1540-1551, 1986.
28. Bodner SM, Koss MN: Mutations in the p53 gene in Pulmonary blastoma: Immunohistochemical and molecular studies. *Human Pathol* 27:1117-1123, 1996.

29. Sciot R, Dal Cin P, Brock P et al: Pleuropulmonary blastoma (pulmonary blastoma of childhood): genetic link with other embryonal malignancies? *Histopathol* 24:559-563, 1994.
30. Delahunt B, Thomson KJ, Ferguson AF et al: Familial cystic nephroma and pleuropulmonary blastoma. *Cancer* 71:1338-1342, 1993.
31. Anderson KA, Hurley WC, Hurley BT et al: Malignant pleural mesothelioma following radiotherapy in a 16-year-old boy. *Cancer* 56:273-276, 1985.
32. Peterson JT Jr, Greenber SD, Buffler PA: Non-asbestos-related malignant mesothelioma. A review. *Cancer* 54:951-960, 1984.

Trabajo presentado en el III Congreso del CIPESUR, Viña del Mar, Chile, 1998.

Dr. J. Ficcardi
Departamento de Cirugía, Hospital H. Notti
Av. Bandera de los Andes 2603
(5519) Mendoza
Argentina