

José Marcos Santos e Silva<sup>1</sup>

Paula dos Santos Marsico

Pereira da Silva<sup>2</sup>Marcela Lopes Boasquevisque<sup>3</sup>

Carlos Henrique R

Boasquevisque<sup>4</sup>

# Pneumonectomia Extrapleural no Mesotelioma Pleural: Relato de Caso

## Extrapleural Pneumonectomy for Pleural Mesothelioma: Case Report

### >>> RESUMO

Paciente feminina, 28 anos, com excelente performance status, apresentou dor em hipocôndrio direito. Tomografia computadorizada revelou nodulações pleurais em hemitórax direito, sem derrame pleural, e videopleuroscopia com biópsia demonstrou tratar-se de mesotelioma maligno difuso do tipo epitelióide. PET-CT para estadiamento demonstrou doença limitada ao hemitórax direito, sem envolvimento de linfonodos mediastinais, com envolvimento de pleura parietal, diafragma e pericárdio. Optou-se por tratamento trimodal iniciando com quimioterapia à base de pemetrexede e carboplatina. A paciente foi então submetida a pneumonectomia extrapleural direita com linfadenectomia mediastinal, pericardiectomia e ressecção do diafragma, com reconstruções com pericárdio bovino. O tempo de internação hospitalar pós-operatório foi de 10 dias, devido a íleo paralítico. Posteriormente, foi realizada radioterapia de intensidade modulada (IMRT) no hemitórax direito. Doze meses após a cirurgia, o PET-CT de controle demonstrou uma área de alta captação correspondente ao patch de pericárdio bovino, sugerindo um processo inflamatório reativo. A escolha do tratamento envolveu uma abordagem cirúrgica radical (EPP) devido à boa "performance status" da paciente e com o objetivo de uma ressecção macroscópica completa. Este relato de caso demonstra a complexidade e personalização no tratamento do mesotelioma pleural maligno. Oito anos após o tratamento, o paciente não apresenta evidências de recorrência da doença, tendo inclusive dado luz a uma criança.

### >>> PALAVRAS-CHAVE

Extrapleural pneumonectomy, mesotelioma pleural, tratamento do mesotelioma, imunoterapia, quimioterapia.

### >>> ABSTRACT

A 28-year-old female patient, with excellent performance status, presented with pain in the right hypochondrium. Computed tomography revealed pleural nodulations in the right hemithorax, without pleural effusion, and videopleuroscopy with biopsy demonstrated that it was a diffuse malignant mesothelioma of the epithelioid type. PET-CT for staging showed disease limited to the right hemithorax, without involvement of mediastinal lymph nodes, with involvement of the parietal pleura, diaphragm and pericardium. We opted for trimodal treatment starting with chemotherapy based on pemetrexed and carboplatin. The patient then underwent a right extrapleural pneumonectomy with mediastinal lymphadenectomy, pericardiectomy and resection of the diaphragm, with reconstructions using bovine pericardium. The postoperative hospital stay was 10 days, due to a paralytic ileus. Subsequently, intensity modulated radiotherapy (IMRT) was performed on the right hemithorax. Twelve months after surgery, the control PET-CT demonstrated an area of high uptake corresponding to the bovine pericardium patch, suggesting a reactive inflammatory process. The choice of treatment involved a radical surgical approach (EPP) due to the patient's good performance status and with the aim of a complete macroscopic resection. This case report demonstrates the complexity and personalization in the management of malignant pleural mesothelioma. Eight years after treatment, the patient has no evidence of recurrence of the disease and has even given birth to a child.

### >>> KEY WORDS

Extrapleural pneumonectomy, pleural mesothelioma, mesothelioma treatment, immunotherapy and chemotherapy in mesothelioma.

<sup>1</sup> Aluno do 6º período da Faculdade de Medicina da UFRJ

<sup>2</sup> Professora Assistente da Faculdade de Medicina da UFRJ

<sup>3</sup> Aluna do 10º período da Faculdade de Medicina Souza Marques

<sup>4</sup> Professor Associado de Cirurgia Torácica, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da UFRJ

Endereço para correspondência: Carlos Henrique Boasquevisque. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, secretaria da Cirurgia de Tórax, 10º andar. Rua Rodolpho Paulo Rocco 255, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 21941-617.

## >>> INTRODUÇÃO

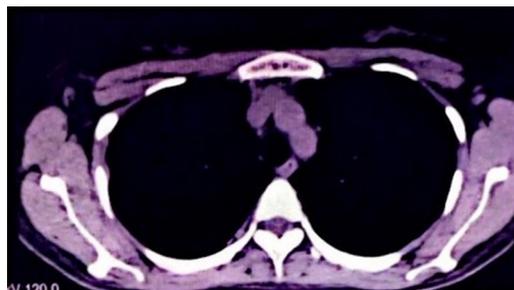
O mesotelioma pleural difuso é a neoplasia maligna primária mais comum da pleura, caracterizada por um comportamento agressivo e um prognóstico geralmente desfavorável. Histologicamente, pode ser classificado em três subtipos principais: epitelióide, sarcomatoso e misto. O manejo do mesotelioma pleural é desafiador e frequentemente controverso, envolvendo uma abordagem multimodal que inclui cirurgia, quimioterapia e mais recentemente a imunoterapia. A sequência e a combinação dos tratamentos variam amplamente entre as instituições e equipes de saúde, refletindo a complexidade e características de cada caso.

A cirurgia com intenção terapêutica pode ser realizada na forma de pleurectomia e decorticção (P/D) — que pode ser estendida para incluir ressecção de estruturas adjacentes — ou através da pneumonectomia extrapleural (EPP). A escolha entre essas técnicas cirúrgicas depende de vários fatores, como a extensão da doença, o tipo histológico e a condição clínica do paciente, destacando a necessidade de uma abordagem personalizada e multidisciplinar para o tratamento eficaz do mesotelioma pleural.

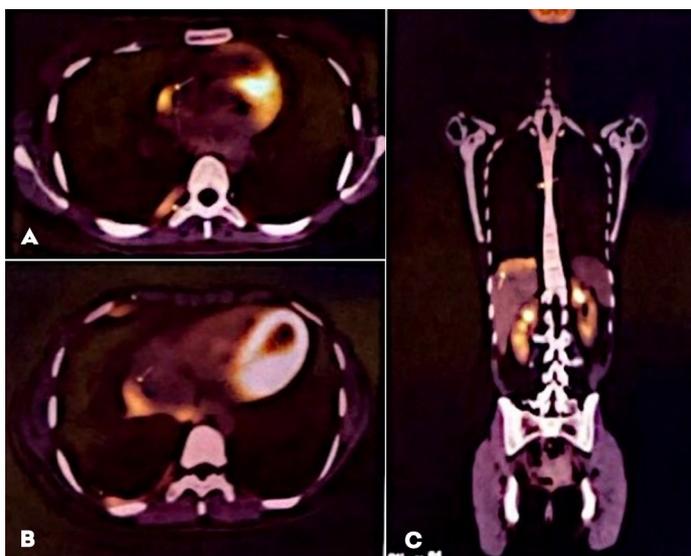
## >>> RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 28 anos de idade, ótima performance status, procurou serviço de emergência com queixa de dor no hipocôndrio direito. TC de tórax (Figura 1) demonstrou nodulações pleurais à direita, sem derrame pleural. Foi realizada videopleuroscopia com biópsia e a imunohistoquímica comprovou um mesotelioma pleural epitelióide. PET-CT (Figuras 2A, 2B e 2C) demonstrou doença limitada ao hemitórax direito, sem linfonodos mediastinais positivos com comprometimento da pleura parietal, diafragma e pericárdio. Foi submetida a tratamento trimodal

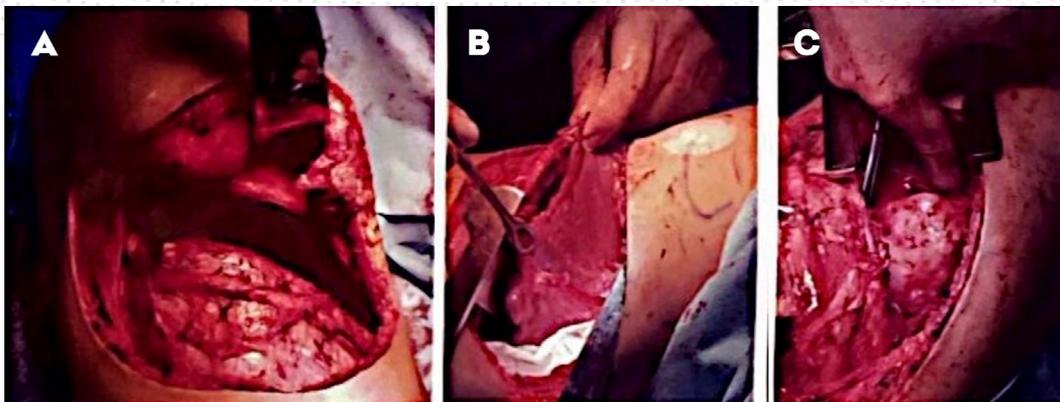
com quimioterapia (Pemetrexede e carboplatina) seguida de pneumonectomia extrapleural direita, linfadenectomia mediastinal, pericardiectomia e ressecção do diafragma (Figuras 3A, 3B e 3C). A reconstruções do pericárdio e do diafragma foram feitas com pericárdio bovino (Vídeo 1). O tempo de internação pós-operatório foi de 10 dias, prolongado devido a um íleo paralítico. Posteriormente, a paciente foi submetida a radioterapia do hemitórax direito utilizando a técnica de radioterapia de intensidade modulada (IMRT). PET-CT de controle realizado 12 meses após a cirurgia (Figura 4), mostrou área de hiper captação correspondente ao patch pericárdico, que suscitou hipótese de recorrência da doença ou a possibilidade reação inflamatória local induzida pelo pericárdio bovino. Entretanto 8 anos após a cirurgia, a paciente não apresenta indícios de recorrência da doença.



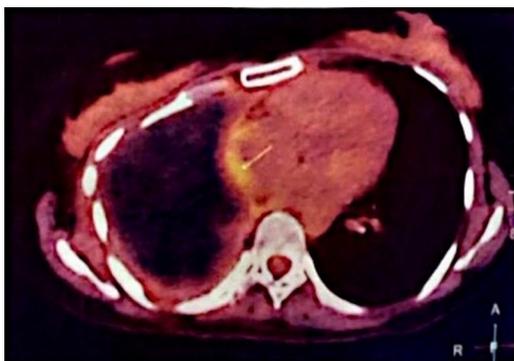
**Figura 1.** TC de tórax não mostra comprometimento linfático mediastinal.



**Figura 2A, 2B e 2C.** Distribuição do mesotelioma pleural ao PET-CT



**Figura 3A, 3B e 3C.** Toracotomia com ressecção de segmento posterior da (A) costela, (B) pleurectomia e (C) doença diafragmática.



**Figura 4.** PET-CT pós-tratamento Mostrando possível foco de recorrência.



[ACESSE O VÍDEO AQUI!](#)

## DISCUSSÃO <<

O mesotelioma pleural maligno (MPM) continua representando um grande desafio clínico devido ao seu prognóstico geralmente desfavorável, com uma sobrevida média de 8 a 12 meses. A abordagem terapêutica para MPM é complexa e envolve decisões multidisciplinares, especialmente no que se refere ao tratamento cirúrgico. A escolha entre diferentes técnicas cirúrgicas, como a pleurectomia e decorticação (P/D), a P/D estendida, e a pneumonectomia extrapleural (EPP), é controversa e frequentemente determinada de forma intraoperatória.

A ressecção cirúrgica para MPM pode variar conforme a extensão da doença e o perfil clínico do paciente. A P/D e sua variante estendida, que inclui a ressecção do pericárdio e do diafragma, são frequentemente preferidas quando a ressecção completa pode ser alcançada com menor morbidade, preservando o pulmão e oferecendo um prognóstico potencialmente melhor com menor mortalidade. Essas técnicas podem ser adequadas para pacientes em bom estado geral, especialmente em casos em que uma ressecção completa (R1) é possível sem a necessidade de uma abordagem mais radical.

No entanto, em situações em que a P/D pode não garantir uma ressecção R1 devido à extensão da doença, a EPP, que envolve a remoção completa do pulmão ipsilateral, pleura parietal,

pericárdio e diafragma, pode ser indicada. Esta abordagem mais radical pode proporcionar um controle mais eficaz da doença local, permitindo uma radioterapia hemitorácica mais eficiente e potencialmente reduzindo o risco de pneumonite actínica grave. A decisão de optar pela EPP no presente caso foi baseada na idade jovem da paciente e no seu ótimo estado geral, que favoreceram a escolha de uma abordagem cirúrgica mais agressiva para tentar alcançar uma ressecção macroscópica completa.

A literatura apresenta resultados variados entre as técnicas cirúrgicas. Alguns estudos indicam que a P/D ou P/D estendida pode oferecer melhores resultados, possivelmente devido à menor morbidade associada e ao fato de preservar o pulmão, o que pode ser crucial para a função respiratória e a recuperação pós-operatória. Por outro lado, a EPP, embora mais radical, pode ser necessária para assegurar uma ressecção completa em casos mais avançados. Os resultados equivalentes observados com ambas as técnicas cirúrgicas refletem a complexidade da escolha do tratamento e a necessidade de uma avaliação cuidadosa do risco-benefício para cada paciente.

Além da cirurgia, o tratamento do MPM evoluiu com o desenvolvimento de novas terapias. As terapias-alvo, como os inibidores de tirosina quinase (TKI) e os inibidores de PARP, estão sendo exploradas para superar a resistência ao tratamento e melhorar a resposta terapêutica. Inibidores de AXL, como Bemcentinibe, e terapias direcionadas à mesotelina têm mostrado promissora eficácia em ensaios clínicos. Outras abordagens, como imunoterapia com inibidores de checkpoint (anti-PD-1 e anti-PD-L1) e vacinas, também estão sendo investigadas para aumentar a resposta imunológica contra o tumor, com resultados variáveis em termos de eficácia e perfil de toxicidade.

Na discussão sobre novos tratamentos para o mesotelioma pleural maligno (MPM), o estudo de fase 3, CheckMate 743, destacou o potencial da combinação de nivolumabe e ipilimumabe. O estudo incluiu 605 pacientes com MPM irresssecável e não tratado anteriormente,

que foram randomizados em dois grupos: 303 receberam nivolumabe (3 mg/kg a cada 2 semanas) combinado com ipilimumabe (1 mg/kg a cada 6 semanas) por até dois anos, enquanto 302 foram tratados com quimioterapia padrão à base de platina e pemetrexede por até seis ciclos. Os resultados mostraram uma sobrevida global significativamente maior no grupo de imunoterapia, com uma sobrevida mediana de 18,1 meses (IC 95% 16,8–21,4) em comparação aos 14,1 meses (IC 95% 12,4–16,2) no grupo de quimioterapia, com uma razão de risco (hazard ratio) de 0,74 (IC 96,6% 0,60–0,91;  $p=0,0020$ ). A taxa de sobrevida em dois anos foi de 41% (IC 95% 35,1–46,5) no grupo nivolumabe mais ipilimumabe, comparada a 27% (IC 95% 21,9–32,4) no grupo de quimioterapia. Eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3-4 foram relatados em 30% dos pacientes tratados com nivolumabe e ipilimumabe (91 de 300) e em 32% dos tratados com quimioterapia (91 de 284). Ocorreram três mortes relacionadas ao tratamento no grupo de imunoterapia (pneumonite, encefalite e insuficiência cardíaca) e uma morte no grupo de quimioterapia (mielossupressão). Esses resultados reforçam o uso da combinação de nivolumabe e ipilimumabe como uma nova opção terapêutica no MPM, com melhorias significativas na sobrevida global em relação à quimioterapia padrão (Baas et al., 2021).

Um outro estudo, MARS 2, foi um ensaio clínico randomizado, fase 3, que teve como objetivo principal testar a eficácia da P/D estendida combinada com quimioterapia em comparação à quimioterapia isolada no tratamento do mesotelioma pleural maligno ressecável. Entre 19 de junho de 2015 e 21 de janeiro de 2021, o estudo envolveu a triagem de 1.030 pacientes para avaliar sua elegibilidade. Destes, 335 pacientes foram considerados elegíveis e, posteriormente, randomizados para um dos dois grupos: 169 pacientes foram designados para o grupo de cirurgia seguida de quimioterapia e 166 pacientes foram alocados no grupo que recebeu apenas quimioterapia. O estudo com-

parou os resultados de sobrevida global, eventos adversos graves, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida entre os dois grupos. Os pacientes incluídos no estudo tinham mesotelioma pleural maligno ressecável e passaram por dois ciclos de quimioterapia inicial. Aqueles no grupo de quimioterapia isolada receberam até seis ciclos de tratamento, enquanto os do grupo de cirurgia continuaram com até quatro ciclos adicionais de quimioterapia. O desfecho principal foi a sobrevida global dos pacientes, definida como o tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa. O estudo revelou que a mediana de sobrevida foi inferior no grupo que recebeu a combinação de cirurgia e quimioterapia (19,3 meses [IQR 10,0–33,7]) em comparação ao grupo de quimioterapia isolada (24,8 meses [IQR 12,6–37,4]), em um acompanhamento mediano 22,4 meses (IQR 11,3–30,8). Houve uma diferença de 1,9 meses na média de sobrevida restrita a dois anos, favorecendo o grupo de quimioterapia ( $p=0,019$ ). Além disso, foram observados 318 eventos adversos graves no grupo de cirurgia, em comparação com 169 eventos no grupo de quimioterapia isolada. Isso resultou em uma razão de incidência de 3,6 (IC 95% 2,3–5,5;  $p<0,0001$ ), demonstrando um risco muito maior de complicações graves, como distúrbios cardíacos, respiratórios e infecções no grupo submetido à cirurgia. Com base nesses resultados, o estudo concluiu que a P/D estendida,

combinada com quimioterapia, não melhora a sobrevida de até 2 anos e, ao contrário, está associada a um maior número de eventos adversos graves. Dessa forma, o tratamento apenas com quimioterapia mostrou-se superior em termos de segurança, sobrevida e qualidade de vida para pacientes com mesotelioma pleural ressecável.

Os avanços em terapias específicas para mutações genéticas e alterações epigenéticas oferecem novas esperanças, mas ainda estão em estágios experimentais. A combinação de terapias direcionadas, imunoterapia e tratamentos baseados em mutações genéticas tem potencial para melhorar os desfechos clínicos. No entanto, o tratamento do MPM deve ser personalizado, levando em conta a heterogeneidade molecular do tumor e as características individuais do paciente. A integração dessas novas abordagens com a cirurgia e a radioterapia pode representar um avanço significativo na gestão do mesotelioma pleural maligno.

Em resumo, a escolha da abordagem cirúrgica deve ser cuidadosamente adaptada às características da doença e ao perfil do paciente. As opções terapêuticas emergentes e as combinações de tratamento prometem uma abordagem mais eficaz e personalizada para o manejo do MPM, embora a necessidade de pesquisas adicionais continue a ser essencial para otimizar os resultados clínicos.

## >>> REFERÊNCIAS

- 1 BAAS, P. et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 397, n. 10272, p. 375–386, jan. 2021.
- 2 FEBRES-ALDANA, C. A. et al. Diffuse Pleural Mesothelioma: Advances in Molecular Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Annual Review of Pathology-mechanisms of Disease*, v. 19, n. 1, p. 11–42, 24 jan. 2024.
- 3 FEDERICA BOREA et al. Target Therapy in Malignant Pleural Mesothelioma: Hope or Mirage? *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 11, p. 9165–9165, 23 maio 2023.
- 4 LIM, E. et al. Extended pleurectomy decortication and chemotherapy versus chemotherapy alone for pleural mesothelioma (MARS 2): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 1 maio 2024.
- 5 LÓPEZ-CASTRO, R. et al. Advances in Immunotherapy for Malignant Pleural Mesothelioma: From Emerging Strategies to Translational Insights. *Open Respiratory Archives*, v. 6, n. 3, p. 100323–100323, 1 jul. 2024.
- 6 YUN, K. M.; LYUDMILA BAZHENOVA. Emerging New Targets in Systemic Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancers*, v. 16, n. 7, p. 1252–1252, 22 mar. 2024.