

# Mesotelioma pleural maligno (Fernando López-Ríos)

Por: Mauricio Lema Medina

## Introducción

El mesotelioma es raro en todo el mundo, pero es importante en el Reino Unido, Australia y Canadá. Es un tumor de mal pronóstico, pero algunos subtipos tienen un pronóstico parecido a lo observado en pacientes con otros tumores metastásicos intratorácicos. Ha habido poco avance en la terapia de mesotelioma. Desde los 1980's con la instauración de cisplatino no hubo avance hasta el 2007 con la adición de pemetrexed. **Aproximadamente 2/3 partes de los mesoteliomas pierden ambos alelos del CDKN2A en el 9p.** Este gen codifica dos proteínas muy importantes, el p14ARF y la p16 que inactivan el MDM2 (de la vía p53) y la CDK4 (de la vía Rb), respectivamente. La delección del CDKN2A tienen un sentido biológico y su correlación inversa con la presencia de SV40. También sirve para la aplicación al diagnóstico, factor pronóstico y terapéutica (codelección de MTAP y CDKN2A).

## Problemas

**Etiológico:** el mesotelioma es causado por la exposición al amianto. Se llegó a pensar que era causado por la exposición del virus SV40.

**Diagnóstico:** el diagnóstico de mesotelioma tiene implicaciones legales grandes, ya que no se diagnostica mesotelioma sin exposición a amianto. Hay que distinguir una proliferación mesotelial benigna de la maligna, tumor mesotelial vs adenocarcinoma, dificultades en la detección de subtipos de mesoteliomas.

## Relación del SV40 con el mesotelioma – un caso de eyaculación prematura

En los 1990's se encontraron PCRs de SV40 en muchos tipos tumorales. Aparentemente, las vacunas contra la poliomielitis estaban contaminadas con virus SV40. Si un 75% tienen delecionada la p16 y la p14, sería bueno encontrar algo que explique el otro 25%. El virus SV40 inhibe la p16 y la p53. Luego se demostró que lo que se observaba como SV40 era un ARTEFACTO de laboratorio. Esto tiene importancia ya que existe el riesgo de contaminación por productos de PCR previos (por plásmidos de laboratorio). La hipótesis de SV40 por vacunas contaminadas en mesotelioma es FALSA.

## Cómo distinguir una proliferación pleural maligna por mesotelioma de adenocarcinoma?

Desde el punto de vista histopatológico, el mesotelioma no luce particularmente agresivo, y se demora mucho en hacer metástasis a distancia. Ciertos procesos benignos pueden simular un mesotelioma (ie, pneumotórax). No se ha encontrado un marcador específico de mesotelioma. El más prometedor es la Calretinina, pero no es lo suficientemente específico ni sensible para constituirse en un marcador confiable en forma aislada. Hay una serie de marcadores de inmunohistoquímica que ayudan al diagnóstico en forma de paneles. En general, se considera que el diagnóstico de mesotelioma se establece con marcadores positivos pleurales como Calretinina +, CK5/6, WT1, N-Cadherina. Y son negativos TTF1, CEA, MOC-31, etc. La coexistencia de marcadores de mesotelioma con marcadores epiteliales puede ayudar a la identificación de los mesoteliomas epitelioideos, que es un subgrupo de importancia clínica.

### **Cómo distinguir una proliferación mesotelial maligna de la benigna?**

Sólo consideramos que es maligna si hay infiltración de la pleura visceral y la pleura parietal. Por eso se requiere de una buena muestra para estudio histológico. Los paneles de expertos de patólogos tienen discordancia en hasta 40% de los casos. **La delección homocigota del CDKN2A en el gen 9p21 por FISH es DIAGNÓSTICO de mesotelioma ya que no se observa en proliferaciones pleurales de otras etiologías.**

### **Cómo distinguir los diferentes subtipos de mesotelioma?**

El factor pronóstico más importante en mesotelioma es la histología. Los mesoteliomas epitelioides tienen un mejor pronóstico que los otros con supervivencias medianas de 403 vs 167 días, respectivamente. En microarreglos de DNA epitelioides expresan más uroplaquinas y kalicreínas 11.

### **Pronóstico**

Si hay pérdida del p16 por FISH tiene un peor pronóstico tanto en mesotelioma pleural (y otros). Sin embargo, no todos los grupos lo aceptan como factor pronóstico.

El expositor trabajó en el desarrollo del clasificador del MSKCC para mesotelioma, encontrando unos 36 genes centrales que permitían clasificar el pronóstico de los pacientes. Si solapamos los genes con otras clasificaciones clínicas tenemos poca concordancia. El único gen que está presente como clasificador es la Aurora Kinasa B (si es positiva para Aurora Kinasa B por IHQ muestra peor pronóstico). Los diversos clasificadores de otros grupos no tenían concordancia con los del MSKCC. Algunos grupos están describiendo patrones de expresión génica SIMILARES entre diferentes tumores de diversa histología en donde han encontrado curvas de supervivencia también similares. Es como si el comportamiento de los perfiles de expresión génica fuera el determinante del comportamiento biológico, más importante aún que la estirpe celular que lo origina. Por ejemplo, en cáncer de mama se está estudiando la expresión de Aurora Kinasa B como un marcador de diferenciación de grado más eficaz que el conteo de mitosis y Ki-67. Los fármacos que inhiben las Aurora Kinasas no han llegado a la clínica.

### **Co-delección de la MTAP**

El tratamiento del mesotelioma se hace con quimioterapia, que incluye el pemetrexed. Se ha tratado de usar la expresión de TS como biomarcador de respuesta al pemetrexed. El gen MTAP y CDKN2A están muy cerca en el cromosoma 9. De hecho, no hay delección del MTAP en mesotelioma sin codelección del p16. Hay una hipótesis que si hay delección del MTAP se puede inhibir la síntesis de AMP de novo con antimetabolitos como pemetrexed, metotrexate, etc.