

# Inmunohistoquímica y vías de abordaje en el tumor fibroso pleural

Patricia Martínez Martínez<sup>a</sup>, Milagros Moldes Rodríguez<sup>b</sup>, Nicolás Moreno Mata<sup>a</sup>, Carlos Simón Adiego<sup>a</sup>, María Cebollero Presmanes<sup>c</sup> y Federico González Aragoneses<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía Torácica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

<sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

### Resumen

El tumor fibroso pleural (TFP) es una neoplasia benigna poco frecuente, de crecimiento lento, que se origina a partir de las células submesoteliales de la pleura. Habitualmente, la resección del tumor y de las estructuras adyacentes, si están afectadas, suele ser suficiente para su resolución. Actualmente, la video-toracoscopia (VTC) permite un acceso adecuado para el tratamiento de estos tumores. La positividad para CD34 es un rasgo diferencial con el mesotelioma.

Se presentan 15 casos de TFP (9 mujeres y 6 varones) intervenidos en nuestro servicio en los últimos 12 años (10 toracotomías, 1 esternotomía y 4 mediante VTC). Sólo 4 casos presentaron síntomas al diagnóstico. Se plantea la VTC como un método diagnóstico y terapéutico, menos invasivo que la toracotomía, que permite un abordaje adecuado para la resección del TFP, en casos seleccionados. El seguimiento a largo plazo es obligado, dado su potencial maligno.

**Palabras clave:** Videotoracoscopia. Tumor fibroso pleural. Mesotelioma fibroso benigno. Antígeno CD34.

### INMUNOHISTOCHEMISTRY AND SURGICAL APPROACHES IN FIBROUS TUMOR OF THE PLEURA

Solitary fibrous tumor of the pleura (SFTP) is a rare, benign, slow-growing neoplasm that arises from the submesothelial cells of the pleura. Usually, resection of the tumor and adjacent structures are sufficient for resolution. Nowadays, videothoracoscopy (VTC) allows adequate access for the surgical treatment of these tumors. CD34 antigen positivity is a differential feature with mesothelioma.

We present our experience with 15 patients with SFTP (nine women and six men) who underwent surgical resection in the last 12 years (10 thoracotomies, one sternotomy and four VTC). Only four patients were symptomatic at diagnosis.

In our opinion, VTC is a less invasive diagnostic and therapeutic approach than thoracotomy that provides an adequate approach for the resection of SFTP in selected patients.

Because of the malignant potential of this tumor, long-term follow-up is mandatory.

**Key words:** Videothoracoscopy. Benign mesothelioma. Localized fibrous tumor of the pleura. CD34 Antigen.

### Introducción

El tumor fibroso pleural (TFP) es una afección poco frecuente. En la literatura se ha descrito alrededor de 800 casos<sup>1</sup>. Representa, aproximadamente, el 8% de todos

los procesos benignos intratorácicos y menos del 10% de los tumores pleurales. Suele cursar de forma asintomática, se descubre de forma casual al realizar una radiografía de tórax<sup>2</sup> por otro motivo, y tiene una apariencia radiológica benigna.

El abordaje terapéutico adecuado del TFP según criterio universal es la resección quirúrgica cuando las condiciones así lo permiten<sup>3</sup>. El TFP suele comportarse de forma benigna y su resección, incluyendo las estructuras adyacentes si es necesario, es generalmente suficiente. En algunos casos puede presentar comportamiento maligno, con infiltración y recurrencia locales.

Dadas su baja frecuencia, su histopatogenia no confirmada y su impredecible tendencia a la malignidad, se

Correspondencia: Dra. P. Martínez Martínez.  
Servicio de Cirugía Torácica.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Dr. Esquierdo, 46. 28007 Madrid. España.  
Correo electrónico: patr2238@separ.es

Manuscrito recibido el 27-3-2005 y aceptado el 27-4-2006.

decide realizar un estudio descriptivo retrospectivo de los casos de TFP intervenidos en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) desde enero de 1990 hasta octubre de 2005.

### Observación clínica

Se ha revisado las historias clínicas de los 15 pacientes intervenidos. De ellos, 9 (60%) eran mujeres y 6 (40%), varones. Las edades están comprendidas entre 37 y 74 años, con una mediana de 65 años. Sólo 4 (26%) pacientes presentaron síntomas al diagnóstico (tabla 1).

El TFP se presenta radiológicamente como un nódulo o masa de bordes bien definidos, de localización intratorácica. En todos los casos se realizó tomografía computarizada (TC). La resección del TFP se llevó a cabo mediante toracotomía en 10 casos, videotoracoscopia (VTC) en 4 casos y esternotomía en 1 caso (fig. 1).

Macroscópicamente, se trata de tumores de superficie lisa y polilobulada, de color amarillento blanquecino y consistencia fibroelástica. To-

dos los casos se originaban a partir de la pleura visceral. Se hallaron 6 (40%) tumores pediculados. Se observó invasión parenquimatosa en 2 casos. En 13 de los 15 pacientes se realizó resección atípica pulmonar y/o del TFP con márgenes adecuados mayores de 1 cm, habitualmente mediante endograpadora.

El patrón histológico común hallado fue una proliferación de células alargadas y fusiformes, de núcleos ovalados y de cromatina granular, inmersas en una gran cantidad de fibras conectivas colágenas densas, con escasa actividad mitótica. Esta actividad está aumentada en el caso 11, con 5-6 mitosis/10 campos de gran aumento. Esto, junto con la presencia de focos de necrosis (casos 11, 13 y 15), aumenta la probabilidad de malignidad según los criterios de England.

En los 15 casos se detectó positividad para CD34 (fig. 2). Se comprobó la expresión de vimentina en 4 casos, que fue positiva en todos ellos. Se estudió la positividad para actina y desmina en 7 de los 15 casos estudiados, y sólo fue positiva focalmente para actina en 1 de ellos.

El seguimiento se ha realizado mediante control ambulatorio con radiografía de tórax al mes de la intervención en todos los casos y despues una vez al año durante los primeros 2 años. La mediana de seguimiento ha sido de 24 meses. No se ha observado recidiva de la enfermedad en ninguno de los casos tratados.

TABLA 1. Hallazgos clínicosquirúrgicos

Caso	Sexo	Edad	Síntomas	Diámetro mayor (cm)	Localización anatómica	Punción/diagnóstico preoperatorio	Intervención quirúrgica	Seguimiento (meses)
1	M	72	No	2	LII	No/no	VTC izquierda resección	27
2	M	68	Tos, fiebre, hemoptisis	7	LID <sup>a</sup>	No/no	Toracotomía derecha resección	2
3	M	65	No	10	LID	No/no	Toracotomía derecha resección	72
4	M	40	No	2	LII	No/no	Toracotomía izquierda resección	13
5	M	62	No	2	LSI	No/no	Toracotomía izquierda resección	18
6	M	74	No	2	LSD	No/no	Toracotomía derecha resección	36
7	V	61	No	9	LSI	Sí/sí	Toracotomía izquierda resección	3
8	V	65	No	6	LID	No/no	Toracotomía derecha resección	48
9	V	71	Dolor torácico	3	LID	No/no	VTC derecha resección	1
10	M	70	No	4	LII	No/no	VTC izquierda resección	1
11	V	62	Acropaqueas, hipoglucemias	20	LSI <sup>a</sup>	Sí/no	Toracotomía izquierda lobectomía	24
12	M	60	No	4	LSI	No/no	Esternotomía	48
13	M	41	Síndrome constitucional, dolor torácico	9	LSD <sup>a</sup> , LM <sup>a</sup>	No/no	Toracotomía derecha resección	120
14	V	39	No	2	LSI	No/no	VTC izquierda resección	1
15	V	73	No	7	LSI	Sí/sí	Toracotomía izquierda, resección segmentaria <sup>a</sup>	2

LID: lóbulo inferior derecho; LII: lóbulo inferior izquierdo; LM: lóbulo medio; LSD: lóbulo superior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; M: mujer; V: varón; VTC: videotoracoscopia.

<sup>a</sup>Resección de culmen junto con hemilungectomía superior.



Fig. 1. Imagen intraoperatoria de videotoracoscopia correspondiente al caso 10. Masa pediculada dependiente del lóbulo inferior izquierdo.

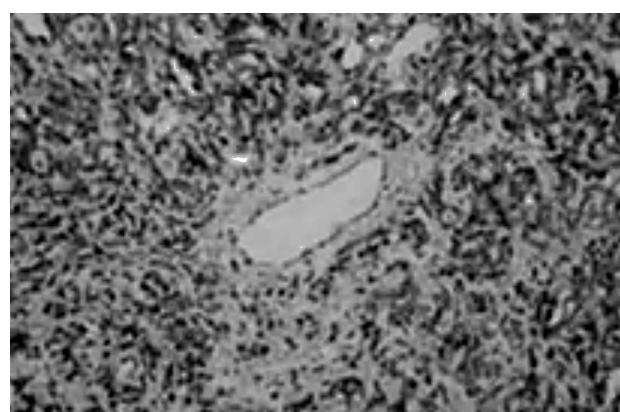


Fig. 2. Inmunohistoquímica positiva para CD34. Muestra histológica (40x) del tumor fibroso pleural del caso 10.

## Discusión

De acuerdo con el estudio de la Clínica Mayo<sup>3</sup>, la incidencia del TFP es de 2,8 casos por cada 100.000 registros, con un pico de incidencia de la cuarta a la sexta décadas de la vida. Sin embargo, también se han descrito casos en niños<sup>4</sup>. Parece no haber predilección por un sexo determinado, aunque se han publicado series con predominio femenino<sup>3</sup> (9 mujeres y 6 varones en nuestra serie).

Generalmente, esta enfermedad cursa de forma asintomática. Los síntomas más frecuentemente asociados al TFP son la tos (33%), el dolor torácico (23%), la disnea (19%), la fiebre (17%) y a veces hemoptisis y pérdida de peso<sup>3</sup>.

Hay tres manifestaciones clínicas poco frecuentes pero muy típicas, como son la hipoglucemía en el 4,5% y, más raramente, la galactorrea y la osteoartropatía hipertrófica pulmonar. El mecanismo bioquímico por el cual se produce la hipoglucemía no está del todo claro, pero parece que se debe a la secreción por el tumor (generalmente, tumores de gran tamaño) de sustancias idénticas a los IGF II<sup>5,6</sup>. En nuestra serie, sólo se observó hipoglucemía en el caso 11 (6%).

El diagnóstico de TFP preoperatorio es poco frecuente en la mayoría de las series publicadas, e incluso cuando se dispone de éste, la diferencia entre benigno y maligno es difícil, ya que las características histológicas pueden variar entre las diferentes áreas intratumorales<sup>7</sup>. La punción transtorácica mediante *tru-cut* está obteniendo resultados prometedores<sup>8</sup> y está desplazando a la punción-aspiración con aguja fina (PAAF). En nuestra serie, se realizó punción transtorácica en 3 casos, y fue positiva en 2.

Cuando la biopsia preoperatoria no es concluyente de TFP, el diagnóstico definitivo se obtiene con el estudio histológico e inmunohistoquímico de la pieza una vez resecada o de forma intraoperatoria<sup>6</sup>.

Así, la VTC es un abordaje muy útil no sólo para el diagnóstico, sino también para la resección de tumores pequeños pediculados<sup>1</sup>. En nuestra serie se realizó VTC en 4 de los 15 casos, y uno de los tumores medía 7 cm de diámetro mayor. En el resto de los casos está indicada la toracotomía para diagnóstico y tratamiento.

Habitualmente se realiza una resección atípica pulmonar con márgenes terapéuticos (mínimo de 1 cm), incluyendo el pedículo con el que el tumor se une al parénqui-

ma pulmonar en la mayor parte de los casos. Sólo en caso de tratarse de una lesión intraparenquimatosa, intracisural o cuando está afectado el parénquima por un tumor de gran tamaño (casos 11 y 15), puede ser necesaria la realización de una lobectomía o resección mayor<sup>5,7</sup>.

Para los tumores que se originan de la pleura parietal, la resección extrapleural y, algunas veces, la resección parcial de la pared torácica con reconstrucción pueden ser necesarias para conseguir márgenes terapéuticos de seguridad<sup>7</sup>.

En la mayoría de los casos, la separación de la masa de las estructuras adyacentes suele ser fácil de conseguir. El postoperatorio suele transcurrir sin complicaciones y los síntomas preoperatorios desaparecen tras la resección. El 93% de los casos de nuestra serie tuvo una evolución favorable.

En los pacientes asintomáticos está en discusión que se deba resecar el TFP, dado que suelen ser benignos. Sin embargo, el inconveniente es su capacidad de crecimiento y su potencial maligno (recurrencia local y metástasis a distancia), por lo que, a nuestro juicio, todo TFP diagnosticado debe resecarse si las circunstancias del paciente así lo permiten (edad, estado general, reserva funcional respiratoria, entre otros.)

Atendiendo a los criterios de malignidad de England<sup>6</sup> (hipercelularidad, pleomorfismo con atipia, más de 4 mitosis/10 campos de gran aumento, grandes áreas de necrosis o hemorragia, derrame pleural asociado, localización atípica e invasión de estructuras adyacentes), entre el 15 y el 36% de los TFP pueden considerarse malignos<sup>4,9</sup>. En nuestra serie, 3 casos (coincidentes con los de mayor tamaño) presentaban algunas de estas características (casos 11, 13 y 15).

Empleando las actuales técnicas inmunohistoquímicas, podemos concluir que el TFP es prácticamente siempre positivo para vimentina y CD34. La positividad para CD34 está característicamente descrita en células hematopoyéticas (*stem cells*), endotelio, tumores vasculares y tumores de músculo liso. En ocasiones, es positivo para actina, desmina y alfa 1-antitripsina. Por el contrario, es casi siempre negativo para queratina (citoqueratina CAM 5.2), antígenos relacionados con el factor VIII, CD31, antígeno carcinoembrionario, neurofilamento (64 kDa), marcadores neuroendocrinos, sinaptofisina y proteína S100. Estas características permiten distinguir el TFP de otros tumores<sup>5</sup> (tabla 2).

**TABLA 2. Características diferenciales entre el mesotelioma localizado y difuso con respecto al tumor difuso pleural (TFP)**

Características	Mesotelioma localizado maligno	Mesotelioma maligno difuso	TFP
Marcadores inmunohistoquímicos positivos	Citoqueratina, EMA, calretinina, trombomodulina	Citoqueratina, vimentina, EMA, calretinina	Vimentina, CD34, actina específica de músculo
Marcadores inmunohistoquímicos negativos	Vimentina, CEA, CD34	CEA, CD34	Citoqueratina, CEA, calretinina, EMA, trombomodulina
Citometría de flujo	Aneuploide	Diploide	Diploide
Pronóstico	Indeterminado	Desfavorable	Favorable

CEA: antígeno carcinoembrionario; EMA: antígeno epitelial de membrana.

Modificada de Gómez-Román JJ, Monslera R, Seco Olmedo I, et al. Flow cytometric analysis of a localized malignant mesothelioma. Ann Thorac Surg. 2002;73:1292-4.

El análisis de los datos de Briselli et al<sup>3</sup> revela que el mejor indicador de la evolución negativa del tumor es la pérdida de los márgenes bien delimitados de la masa tumoral, lo que implica la posible invasión de los tejidos adyacentes.

Actualmente, podemos destacar como factores inmunoistopatológicos de mal pronóstico los siguientes: aumento de la celularidad, aumento de la densidad de la microvascularización, Ki67 elevado, positividad para CD31 y negatividad para CD34<sup>10</sup>.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que las recurrencias son más agresivas que el tumor primario, aunque sean quirúrgicamente resecables. La posibilidad de que el tumor recurre (benigno o maligno), aunque rara, lleva a algunos autores a plantearse un seguimiento más prolongado y exhaustivo<sup>2</sup>, por ello se recomienda realizar una radiografía de tórax anual. En nuestra serie no se ha apreciado recidiva en ninguno de los casos hasta el momento actual. Sólo en el caso de mayor seguimiento (10 años) se detectó la presencia de adenopatías mediastínicas a los 9 años tras la resección del TFP, sin hallar relación patológica entre ambos hallazgos.

La terapia postoperatoria con quimioterapia, radioterapia o ambas se ha empleado esporádicamente, pero sus efectos beneficiosos aún no han sido probados.

## Bibliografía

1. Takahama M, Kushibe K, Kawaguchi T, Kimura M, Taniguchi S. Video-assisted thoracoscopic surgery is a promising treatment for solitary fibrous tumor of the pleura. *Chest*. 2004;125:1144-7.
2. Mezzetti M, Panigalli T, Lo Giudice F et al. Surgical experience of 15 solitary benign fibrous tumors of the pleura. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;43:29-33.
3. Briselli M, Mark EJ, Dickersin GR. Solitary fibrous tumors of the pleura: eight new cases and review of 360 cases in the literature. *Cancer*. 1981;47:2678-89.
4. Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Localized mesothelioma of the pleura. Bening and malignant variants. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 1978;75:363-72.
5. Moreno Mata N, González Aragoneses F, Vázquez Pelillo JC, Peña González E, Orusco E, Folqué Gómez E. Hipoglucemias severas secundarias a tumor fibroso pleural. *Ann Med Interna*. 1997;14:579-82.
6. Rena O, Filosso PL, Papalia E, et al. Solitary fibrous tumor of the pleura: surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19:185-9.
7. Suter M, Gebhard S, Boumghar M, et al. Localized fibrous tumours of the pleura: 15 new cases and review of the literature. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;14:453-9.
8. Weynand B, Noëlh H, Goncette L. Solitary fibrous tumor of the pleura. A report of five cases diagnosed by transthoracic cutting needle biopsy. *Chest*. 1997;112:1424-5.
9. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. *Am J Surg Pathol*. 1989;13: 640-58.
10. Brozzetti S, D'Andrea N, Limiti MR, Pisanelli MC, De Angelis R, Cavallaro A. Clinical behavior of solitary fibrous tumors of the pleura. An immunohistochemical study. *Anticancer Res*. 2000;20:4701-6.