



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Tumores fibrosos solitarios pleurales

Solitary fibrous tumors of the pleura

Autor/es

Elena Dieste Ballarín

Director/es

Dr. Javier García Tirado

Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Curso 2018-2019

*“A mis padres y a mi hermano,
por acompañarme durante estos seis años
para lograr mi sueño de ser médico.
A Mónica Herrando, cirujana vascular,
por haber sido un gran apoyo en esta etapa que hoy termina.
Y por supuesto, a Javier García Tirado,
hacia quien sólo puedo expresar mi más sincero agradecimiento
por haber sido mi mentor.”*

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA Y OBJETIVOS.....	5
3. INTRODUCCIÓN.....	6
3.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES PLEURALES	6
3.2. ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA PLEURAL	7
3.3. HISTOLOGÍA DE LA PLEURA	10
3.4. TUMORES PLEURALES	11
3.5. TUMOR FIBROSO SOLITARIO DE LA PLEURA	20
4. MATERIAL Y MÉTODOS.	30
4.1. TIEMPO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO.....	30
4.2. POBLACIÓN DIANA Y MÉTODO DE ESTUDIO	30
4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	32
4.4. FUENTES DE INFORMACIÓN	32
4.5. VARIABLES DE ESTUDIO	33
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
4.7. ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD.....	34
5. RESULTADOS.....	35
6. DISCUSIÓN	41
7. CONCLUSIONES.....	50
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
9. ANEXOS	54
ANEXO I. FIGURAS	54
ANEXO II. TABLAS.....	55

1. RESUMEN

Introducción: El tumor fibroso solitario pleural es una neoplasia poco frecuente que presenta un comportamiento biológico de difícil predicción, lo que obliga a un seguimiento a largo plazo en todos los casos.

Objetivos: Describir las características clínicas, radiológicas, quirúrgicas, y anatomopatológicas en pacientes diagnosticados y tratados de tumor fibroso solitario pleural. Así como analizar los marcadores de inmunohistoquímica, la tasa de recidivas y las curvas de supervivencia de esta neoplasia.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo, sobre una base de datos prospectiva de 31 pacientes con tumor fibroso solitario de la pleura tratados entre septiembre de 2001 y enero de 2019 en el Hospital Universitario Miguel Servet. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, motivo de estudio, FEV1%, características radiológicas, biopsia preoperatoria, tamaño tumoral, origen, localización, pediculado, técnica quirúrgica, abordaje, margen quirúrgico, marcadores inmunohistoquímicos, hallazgos histológicos, fecha de intervención quirúrgica, duración de estancia hospitalaria, índice de Tapias et al, grupo de riesgo de recurrencia, recidiva y supervivencia.

Resultados: Dieciocho pacientes pertenecían al sexo femenino y 13 al masculino. La edad fluctuó entre 34 y 84 años (mediana de 64). En el 64,5% de los casos fue un hallazgo casual. Se encontraron a nivel pulmonar el 80,7%, tuvieron origen en pleura visceral el 58,1% y el 64,5% eran pediculados. El tamaño fluctuó entre 2 y 22 cm (mediana de 8,3). La intervención quirúrgica fue por toracotomía en el 77,4% de los tumores con márgenes libres en el 100% de los pacientes intervenidos. Presentaron reacción positiva en más del 90% para vimentina, CD34, bcl-2 y STAT6. Según la clasificación *Tapias et al.* fueron de bajo riesgo el 80,6% y hubo recidiva en dos pacientes. La media de tiempo de seguimiento fue de 7 años. Hubo 4 muertes, donde sólo una de ellas fue por progresión tumoral.

Conclusiones: La resección quirúrgica completa con márgenes de seguridad es imprescindible en estos tumores, obteniéndose así altas cifras de supervivencia. Se recomienda un seguimiento a largo plazo debido a la posibilidad de recurrencia tardía del tumor. Los marcadores de inmunohistoquímica son importantes en su diagnóstico y la clasificación de Tapias et al. permite establecer el riesgo de recurrencia tumoral.

Palabras clave: tumor pleural, tumor fibroso solitario, mesotelioma, metástasis pleural, derrame pleural, características inmunohistoquímicas, tiempo de supervivencia.

ABSTRACT

Background: Solitary fibrous tumor of the pleura is a rare neoplasm, which has a biological behavior of difficult prediction, that requires a longterm follow-up in all cases.

Purpose: To describe the clinical, radiological, surgical and anatomopathological features in patients with solitary fibrous tumor of the pleura. As well as analyzing the immunohistochemical markers, the recurrence rate and the survival curves of this neoplasm.

Methods: Retrospective and descriptive study, with data obtained from prospective data base of 31 patients with solitary fibrous tumors of the pleura treated between September 2001 and January 2019 at the Miguel Servet University Hospital. The variables studied were: age, sex, study reason, FEV1%, radiological features , preoperative biopsy, tumor size, origin, location, pediculation, surgical technique, approach, surgical margin, immunohistochemical markers, histological findings, date of surgical intervention, duration of hospital stay, Tapias et al index, recurrence risk group, recurrence and survival.

Results: Eighteen patients were females and 13 males. Age ranged between 34 and 84 years (median of 64). In 64.5% of the cases it was a chance finding. They had a lung level of 80.7%, 58.1% originated in the visceral pleura and 64.5% were pediculated. Tumor size ranged between 2 and 22 cm (median of 8.3). The surgical intervention was by thoracotomy in 77.4% of the tumors with free margins in 100%. They presented a positive reaction in more than 90% for vimentin, CD34, bcl-2 and STAT6. According to the classification *Tapias et al.* 80.6% were low risk and there was recurrence in two patients. Patients were followed 7 years. There were 4 deaths, where only one of them was due to tumor progression.

Conclusions: Complete resection with adequate safe margins can achieve satisfactory outcomes in a majority of cases. A long-term follow-up for all patients is recommended due to the potential for late tumor recurrence. Immunohistochemical markers are important in their diagnosis and the classification of Tapias et al. can be used to predict tumor recurrence.

Key words: pleural tumor, solitary fibrous tumor, mesothelioma, pleural metastasis, pleural effusion, immunohistochemical characteristics, survival time.

2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA Y OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar un estudio descriptivo de una serie de casos diagnosticados y tratados de tumor fibroso solitario de la pleura en el Hospital Universitario Miguel Servet.

Además, en este análisis retrospectivo hay varios objetivos secundarios que se revisan y que se exponen a continuación:

- ◆ Las características clínicas, radiológicas, quirúrgicas y anatomopatológicas del tumor fibroso solitario de la pleura.
- ◆ El análisis y la descripción de la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica para establecer una correlación con el índice Tapias de nuestros pacientes y las recidivas.
- ◆ La tasa de recidivas durante el seguimiento.
- ◆ La determinación de las curvas de supervivencia a largo plazo.

3. INTRODUCCIÓN

El tumor fibroso solitario de la pleura es una entidad clínica poco frecuente, representa el 8% de las neoplasias benignas del tórax y menos del 10% de los tumores pleurales. El curso clínico de la mayoría de estos tumores es biológicamente benigno, aunque son las características anatomopatológicas en las que nos basamos para describir su grado de malignidad. La cirugía es el tratamiento de elección y a través de la cual llegamos al diagnóstico definitivo. Debido al alto riesgo de recurrencias al cabo de los años, estos pacientes son sometidos a un largo seguimiento tras la intervención quirúrgica.

Presentamos un estudio retrospectivo de una serie de casos clínicos diagnosticados y tratados de tumor fibroso solitario de la pleura en el Hospital Universitario Miguel Servet desde el año 2001 hasta febrero de 2019.

3.1. Epidemiología de las enfermedades pleurales

Las afectaciones pleurales son muy prevalentes generalmente y afectan a más de 3.000 personas por millón de habitantes al año, lo que supone entre un 4% y un 10% de toda la patología respiratoria.

Sin embargo, los tumores primarios de la pleura son poco frecuentes. Fueron descritos por primera vez por Lieutaud en 1767, y posteriormente, Klemperer y Rabin establecieron en 1931 las principales características distinguiendo entre tumores localizados y difusos.¹ Los tumores pleurales localizados son poco habituales y suelen tener un comportamiento benigno, con buen pronóstico, siendo los más frecuentes el tumor fibroso solitario pleural, los lipomas, el tumor adenomatoide y los quistes mesoteliales.

Por otro lado, los tumores de localización difusa tienen un comportamiento más agresivo y el más frecuente es el mesotelioma pleural maligno difuso.

La mayoría de los tumores pleurales (75%) son focos metastásicos de otros tumores primarios, principalmente de pulmón (carcinoma broncogénico), de mama o de linfoma. El tumor fibroso solitario de la pleura es una neoplasia poco prevalente, de origen mesenquimatoso y habitualmente benigna, que supone un porcentaje muy bajo del total de los tumores pleurales, siendo el segundo tumor primario en orden de frecuencia en esta localización tras el mesotelioma maligno difuso.

3.2. Anatomía y embriología pleural

La pleura es la membrana serosa del adulto que, con el peritoneo, recubre por dentro la cavidad celomática del embrión (serosa parietal) y por fuera, los órganos contenidos en el interior de esta cavidad (serosa visceral). El primer vestigio pleural se observa en el embrión de 22-23 días, cuando la pleura ya ha adquirido la estructuración en tres hojas blastodérmicas: ectodermo, mesodermo y endodermo.²

Como derivado del mesodermo, la pleura recibe influencia de señales moleculares procedentes, por una parte, del ectodermo, y por otra, del tubo neural y notocorda (teoría de inducción de Spemann³ de 1938). Posiblemente el *gen paraxis* interviene en la diferenciación del mesodermo, en cuanto a que la diferenciación de las células mesenquimales en el epitelio va precedida de un aumento de las propiedades de adhesión celular. Le siguen una serie de acontecimientos biológicos que permiten una correcta embriogénesis de la pleura.⁴

Anatomía de la pleura

El espacio pleural es una cavidad en continuo movimiento que presenta una separación entre la pleura parietal y la visceral que varía entre 10-20 μm^5 , y en el interior de este espacio hay pequeñas cantidades de líquido pleural (ultrafiltrado del plasma) que es esencial para la lubricación y para el movimiento de los pulmones. Ambas pleuras presentan una serie de capas y, aunque se tratan de estructuras similares, la pleura parietal es más simple.

En la pleura visceral encontramos un total de cinco capas:⁴

1. Capa de células mesoteliales, aplanada y de localización más externa.
2. Capa submesotelial delgada de tejido conjuntivo laxo.
3. Capa elástica externa, con técnica Van Gieson podemos demostrar fácilmente estas fibras elásticas. Su grosor varía en función del estrés pleural durante el ciclo respiratorio.
4. Capa de tejido conjuntivo, constituida principalmente por fibras de colágeno y también vasos linfáticos (drenan por los tabiques de tejido conjuntivo hacia los plexos más profundos y de allí a los ganglios linfáticos del hilio pulmonar) y vasos sanguíneos.
5. Capa elástica interna, delgada y poco definida. En contacto con la elástica alveolar, a la que se une firmemente.

En las preparaciones histológicas es difícil observar la capa submesotelial y la elástica interna. De hecho, cuando se produce una invasión de la pleura visceral por tumores solo se valora la infiltración de la capa elástica externa y de la capa de células mesoteliales. Si la infiltración tumoral alcanza la capa elástica externa indica que ha alcanzado los vasos linfáticos, lo que aumenta la capacidad de metástasis. El pronóstico es peor si alcanza la

superficie pleural de la capa de células mesoteliales, porque favorece la diseminación transcelómica.⁶

Y en la pleura parietal distinguimos cuatro capas:⁴

1. Capa mesotelial, la más interna.
2. Capa elástica superficial.
3. Capa de tejido conjuntivo gruesa donde se localizan los vasos sanguíneos
4. Fascia endotorácica, se trata del plano de clivaje entre la pleura parietal y la pared torácica. Es más gruesa en los arcos costales y casi inexistente sobre el esternón y el pericardio. A nivel cervicotorácico se vuelve a engrosar para dar lugar al tabique cervicotorácico fibroso o diafragma cervicotorácico de Bourguery.

El tejido fibroso submesotelial de la pleura parietal conecta con el tejido adiposo subpleural, que tiene gran importancia para la evaluación de posibles lesiones mesoteliales neoplásicas. Cuando una proliferación de células mesoteliales atípicas infiltran este tejido adiposo, se puede demostrar su capacidad invasiva y por lo tanto características de malignidad.

La membrana pleural dispone de poros de entre 2-6 μm de diámetro por los que se transportan líquidos, incluso células y proteínas, el volumen total de líquido pleural en condiciones normales es de 0,1-0,2 ml/kg, con una concentración de proteínas que varía entre 1-1,5g/100 ml.⁴

La superficie de las células mesoteliales presenta microvellosidades, que se cree que participan en la absorción de líquido, aunque también se ha demostrado que contienen glucoproteínas para lubricar el deslizamiento de ambas capas pleurales.

Descripción y topografía de la pleura

La pleura es una lámina de revestimiento que carece de forma propia, se adapta a los elementos intratorácicos. Su escaso grosor explica su transparencia. Y desde el punto de vista topográfico se distinguen dos pleuras diferenciadas, con una cavidad pleural entre ambas.⁵

Pleura visceral:

Con un grosor de 20 μm ³ está íntimamente unida a la superficie externa del pulmón, sin que exista ningún plano de despegamiento, por lo que no se puede disecar sin lesionar el órgano, está fuertemente adherida mediante fibras elásticas, a la capa elástica de la pared alveolar subyacente. Recorre todos los relieves del pulmón, penetrando hasta las cisuras. En ella encontramos canalículos linfáticos subpleurales, delimitando zonas de parénquima pulmonar con aspecto poligonal o lobulillos pulmonares. En la cara medial del pulmón, a la altura del hilio pulmonar, se refleja sobre si misma sin perder continuidad para continuarse de modo imperceptible con la pleura parietal mediastínica.

Pleura parietal:

Tiene un grosor de 30-40 μm .⁵ Recubre por dentro la cavidad torácica, así como la vertiente mediastínica y diafragmática, se mantiene adherida de forma laxa a la fascia endotorácica, de la que se puede disecar con facilidad; a nivel del centro tendinoso del diafragma la pleura es inseparable de las fibras arciformes.

Se distinguen tres partes en función de la parte de la parte de cavidad que recubre.⁷⁻⁸

- *Pleura costal:* recubre por dentro los elementos osteomusculares, las membranas, los nervios, los vasos, los ganglios linfáticos y el tejido adiposo de la pared costal. Se extiende sobre las costillas y sobre los músculos intercostales, los cartílagos y una pequeña porción del esternón. El límite superior de la pleura costal asciende por encima de la primera costilla llegando hasta la base cervical y esto se fija gracias a los ligamentos extrapleurales (transverso, vertebropleural y costopleural) que la mantienen suspendida. El límite inferior son los senos pleurales, lateralmente entre las costillas y el diafragma (seno costodiafragmático lateral). Por detrás, seno costofrénico posterior, donde coincide el plano costal, los cuerpos vertebrales y el diafragma. Por delante, el seno cardiofrénico, coincidiendo el plano costal, el mediastino, el pericardio y el diafragma.
- *Pleura diafragmática:* recubre cranealmente el hemidiafragma correspondiente.
- *Pleura mediastínica:* se extiende lateralmente a cada lado de todos los órganos del mediastino. No es un tabique continuo, sino que esta interrumpida por los elementos broncovasculares y nerviosos del hilio pulmonar.

Cavidad pleural:

Es el espacio virtual comprendido entre ambas superficies pleurales. En condiciones normales contiene una cantidad mínima de líquido pleural rico en ácido hialurónico y con un espesor inferior a 20 μm , que actúa como lubricante entre ambas capas facilitando los movimientos respiratorios. Las dos cavidades pleurales son independientes entre sí, aunque en determinadas circunstancias la pleura parietal de ambas se puede poner en contacto a nivel retroesternal.⁷

Irrigación y drenaje venolinfático

La pleura parietal recibe irrigación arterial del territorio sistémico, es decir, de ramas periféricas de la aorta en forma de pequeñas arteriolas que salen de las arterias intercostales (costal), pericardiofrénicas (mediastínica) o frénicas craneales (diafragmática). Sin embargo, la pleura visceral recibe sangre arterial de la circulación pulmonar, a través de los capilares pulmonares.⁴

Al igual que en el resto del cuerpo, los vasos linfáticos de la pleura parietal también acompañan a las venas en su recorrido (vena torácica interna y venas intercostales). Forman una red subpleural que drena la mayor parte de líquido pleural con las partículas nocivas que llega a la pleura. La pleura visceral tiene un sistema de drenaje linfático más complejo con dos sistemas: el superficial que circula por la superficie pulmonar directo

al hilio, y el profundo que penetra en el parénquima pulmonar. Ambas circulaciones linfáticas se comunican entre sí, a través de zonas de intercambio situadas en el mediastino.

Inervación de la pleura

Los nervios intercostales inervan la pleura parietal costal y diafragmática periférica. La estimulación de cualquiera de estas áreas con terminaciones sensitivas somáticas o propioceptiva se proyecta de forma segmentaria en función del metámero correspondiente hacia la pared torácica. La parte central de la pleura parietal diafragmática está inervada por el nervio frénico y su estimulación causa dolor referido a la fosa supraclavicular, el hombro ipsilateral, e incluso hacia el ángulo de la mandíbula. La pleura visceral sólo está inervada por terminaciones vegetativas procedentes del plexo pulmonar simpático y del nervio vago, la sensibilidad es profunda e inconsciente.⁸

3.3. Histología de la pleura

Características microscópicas de la pleura

Ambas pleuras están formadas por una capa única de células mesoteliales sobre el tejido conjuntivo. Estas tienen capacidad de variar su forma en función de su localización, por lo que pueden mostrar una forma aplanada, o cúbica o cilíndrica.

A nivel ultra estructural, las células mesoteliales están recubiertas por microvellosidades, que facilita la identificación en el estudio microscópico del mesotelioma. Sus funciones son:⁴

- Incrementar la superficie efectiva favoreciendo la fagocitosis y la absorción de líquido.
- Atrapar ácido hialurónico, que actúa como lubricante para disminuir la fricción entre la superficie pulmonar y la pared torácica.

Estas células mesoteliales tienen abundante retículo endoplasmático, lo que indica una actividad secretora y metabólica importante, por lo que son responsables en cierta medida de la composición y cantidad de líquido pleural. En el citoplasma encontramos vesículas pinocíticas, mitocondrias y desmosomas intracelulares que conectan las anteriores. Existen fosfolípidos similares a los del surfactante pulmonar, producidos por estas células, que actúan lubricando las superficies pleurales facilitando así el movimiento en la respiración.

Su utilidad diagnóstica es importante a la hora de analizar los derrames pleurales. El recuento de células mesoteliales en los trasudados es elevado, mientras que en los exudados es bastante variable.

La pleura puede verse afectada por numerosos procesos fisiológicos y patológicos que alteran su arquitectura, de modo que el estudio histológico es en un gran número de ocasiones diagnóstico u orientativo.⁹

3.4. Tumores pleurales

La afectación tumoral de la pleura es una patología frecuente. La pleura puede estar comprometida por un grupo de lesiones neoplásicas de carácter benigno o maligno, y, además, es un sitio común de metástasis. Los tumores metastásicos son los más frecuentes y suponen más del 75% de la patología tumoral pleural. El tumor primario que presenta una mayor prevalencia es el mesotelioma pleural maligno, seguido de otros más raros como el tumor fibroso solitario pleural y los lipomas.

3.4.1. Metástasis pleurales

Son los tumores malignos más frecuentes en la pleura y es una de las causas más frecuente de derrame pleural. Se pueden producir a partir de cualquier tumor, lo que implica un estadio avanzado del proceso neofornativo y un mal pronóstico.

Etiopatogenia

Cualquier tumor puede metastatizar en la pleura. Cuando existe afectación tumoral de la pleura, fundamentalmente se produce por embolismo pulmonar tumoral, con afectación primero de la pleura visceral y posteriormente de la parietal. Los tumores extrapulmonares diseminan en muchos casos a partir de metástasis hepáticas. La vía principal de metástasis es la hematogena, aunque también se puede vía linfática o por infiltración directa.

El adenocarcinoma es la variante histológica más prevalente, y los tumores primarios que más frecuentemente metastatizan en la pleura son: pulmón (produce más del 40% de las metástasis pleurales), mama (produce el 20% y habitualmente origina derrame pleural), ovario, linfoma, estómago, timoma, neuroblastoma, melanoma, vejiga, osteosarcoma y endometrio.

La principal manifestación de las metástasis pleurales es el derrame pleural, siendo en ocasiones el único o primer signo clínico. El mecanismo causal puede deberse a una disminución del drenaje del líquido pleural (mecanismo principal), junto con un aumento en la producción, cuya causa principal sería el aumento de la permeabilidad capilar ligada a los cambios inflamatorios tumorales.¹⁰

Clínica

Un 25% de los pacientes se encuentran asintomáticos, siendo este un diagnóstico casual. La infiltración pleural se manifiesta principalmente como derrame pleural.¹⁰ En los pacientes sintomáticos, el síntoma más común es la disnea, la cual depende de la cantidad de líquido, de la función previa y de la existencia o no de afectación tumoral pulmonar. Generalmente mejoran con la toracocentesis, si esto no es así debemos sospechar la existencia de atelectasia o infiltración pulmonar asociada.

Otros síntomas que pueden presentar son tos, dolor torácico, anorexia, pérdida de peso, astenia, anemia y adenopatías.

Diagnóstico

En la radiología la presentación más prevalente es la presencia de derrame pleural, suele ser grande, llegando en un 10% de los casos a ser masivos (la gran mayoría de estos son de causa tumoral).¹⁰ La afectación suele ser ipsilateral o bilateral, donde un 50% de estos son de origen metastásico. También pueden presentarse como masas pleurales nodulares que asientan sobre la pleura, únicas o múltiples, unilaterales o bilaterales y excepcionalmente se observa un engrosamiento pleural difuso.

La tomografía axial computarizada ayuda en la valoración de estos tumores metastásicos, ya que permite detectar pequeños nódulos o derrames no visibles en la radiografía simple de tórax, adenopatías y el tumor primario (Fig.1).



Fig. 1. TC coronal en fase arterial de una metástasis pleural de un tumor primario pulmonar.

La primera exploración a realizar ante un derrame pleural con sospecha de posible metástasis tumoral, es una punción pleural. El líquido pleural puede ser seroso, serohemático o hemático, el número de leucocitos es moderadamente elevado con predominio de linfocitos. Habitualmente los derrames malignos son exudados, siendo las neoplasias la causa más común de exudado. En un tercio de los casos el pH es menor de 7,30 y la glucosa menor de 60 o menor del 50% sanguínea, lo cual se relaciona con la existencia de una gran carga tumoral.¹¹ En un 15% de los casos se detecta amilasa salivar elevada, lo cual es muy sugestivo de derrame neoplásico; aunque esta no es la única entidad clínica que la incrementa, en la perforación esofágica también podemos encontrar la amilasa salivar elevada. Puede haber un aumento de marcadores tumorales como, por ejemplo, el antígeno carcinoembrionario (CEA) en los adenocarcinomas.

Todas estas características ayudan al diagnóstico de derrame maligno, pero se precisa una citología o biopsias positivas. El diagnóstico se basa en el hallazgo de células neoplásicas en el líquido pleural o infiltración neoplásica en una biopsia pleural. El análisis del líquido pleural con citología es positivo en el 60% de los pacientes, y con la biopsia pleural con

aguja en el 50%. La combinación de la eficacia de estas pruebas varía entre el 65 y el 90%. Las biopsias por toracoscopia son positivas en más del 90% de los casos. Se debe indicar una toracotomía diagnóstica de forma muy restringida sólo en el caso en que la sospecha de neoplasia sea alta y las técnicas previas sean negativas.¹⁰

Tratamiento

Depende de la situación clínica del paciente y de las posibilidades de respuesta del tumor. El abordaje quirúrgico puede tener carácter diagnóstico y/o terapéutico sintomático, pero el tratamiento etiológico es la terapia oncológica del tumor primario.

Presentan indicación de quimioterapia los pacientes con tumor microcítico de pulmón, tumores de mama, ovario y linfomas; radioterapia para la afectación mediastínica del linfoma y la hormonoterapia para tumor de mama hormonosensible.

Podemos realizar varios tipos de tratamientos paliativos: toracocentesis evacuadoras, pleurodesis, shunt pleuroperitoneales y pleurectomía. El tratamiento más usado es la pleurodesis, su eficacia oscila entre el 60 y el 80% y se ha considerado el pH como predictor de resultados, observándose que, a menor pH, mayor porcentaje de fracasos; precisamente porque ese pH ácido es indicativo de una carga tumoral alta. Previa realización se debe considerar los siguientes aspectos: expectativa de vida del paciente, si es sintomático y que el pulmón sea reexpandible, siendo este el principal requisito para el éxito de la técnica. Las sustancias más utilizadas para su realización son: tetraciclina, bleomicina y muy especialmente, talco.¹²

Pronóstico

El diagnóstico tanto de una masa pleural metastásica como de derrame pleural maligno implica un mal pronóstico, ya que suele corresponder a la existencia de una enfermedad tumoral avanzada. La supervivencia media está entorno a los 4 meses, aunque depende del tipo de tumor, siendo el peor el de pulmón.

Se ha relacionado en los casos de derrame pleural, la supervivencia con las cifras de pH y glucosa, considerándose peor pronóstico los derrames con pH menores de 7,20 -7,30 y/o glucosa menor de 60 (parámetros que guardan una relación con la carga tumoral, como ya se ha hablado reiteradamente); al igual que un mal estado general también empeora el pronóstico.

3.4.2. Tumores pleurales primarios

Los tumores primarios de la pleura son poco frecuentes.¹¹ En función de su distribución los diferenciamos en localizados o difusos.

Los tumores localizados son poco habituales, suelen presentar un comportamiento benigno y tienen buen pronóstico, siendo los más frecuentes el tumor fibroso solitario de la pleura localizado, los lipomas, el tumor adenomatoide y los quistes mesoteliales. Por el contrario, los tumores difusos tienen un comportamiento más agresivo, siendo el mesotelioma pleural maligno el tumor primario maligno más frecuente.

Mesotelioma pleural maligno

Es el tumor pleural primario más frecuente, deriva de la capa mesotelial de la serosa pleural. En España tiene una mayor prevalencia en hombres que en mujeres, siendo casi cinco veces superior. Y suele presentarse entre los 50 y 70 años.¹³

Factores de riesgo

A partir de los estudios realizados por Wagner en 1959 en Sudáfrica, se conoce la asociación de este tumor con el asbesto.¹⁰ En el 80% de los casos existe un antecedente de exposición, demostrando la relación causa-efecto. Los trabajadores expuestos tienen un riesgo 300 veces superior en comparación con la población general. El tabaquismo no se considera por sí solo un factor de riesgo, pero la combinación fumar y exposición al asbesto aumenta considerablemente el riesgo de ciertos tipos de cáncer de pulmón.

El asbesto, también conocido como amianto, incluye un grupo de minerales metamórficos fibrosos que están constituidos fundamentalmente por silicatos. Existen varios tipos: crisotilo (amianto blanco), que es el más utilizado y por ello lleva un mayor riesgo de exposición; crocidolita (amianto azul) que es el más carcinogénico; y otros como la amosita (amianto marrón).¹² Y también es conocida su relación con la exposición a erionita, contaminante natural del suelo en varias regiones del mundo, particularmente en la región de Capadocia (Turquía), donde se observa una incidencia muy elevada de mesotelioma, probablemente asociada también a una cierta susceptibilidad genética.

La incidencia del mesotelioma aumentó de un modo evidente en la segunda mitad del siglo pasado y debido al largo intervalo entre la exposición al mineral y la manifestación clínica sigue aumentando en la mayoría de los países europeos. El tiempo de latencia entre el contacto con el asbesto y la manifestación del tumor oscila entre los 20 y los 40 años. Según algunos estudios epidemiológicos, se ha estimado que la máxima incidencia de mesotelioma se registrará alrededor del año 2020 en España.¹³

El riesgo de padecer mesotelioma es proporcional a la densidad de polvo de asbesto inhalado, la duración de la exposición y el tiempo transcurrido desde la primera

exposición de este agente. Se ha demostrado una relación dosis-respuesta entre exposición acumulada y mesotelioma maligno, y no hay ningún umbral por debajo del cual se descarte riesgo de contraer la enfermedad.

En la práctica clínica en ocasiones no se consigue demostrar el antecedente de exposición al asbesto, lo que podría deberse a la exposición ambiental inadvertida. Sin embargo, no todas las personas que han sufrido exposición al asbesto sufren este tipo de tumor. En algunos estudios se ha observado la asociación con el SV40, virus de los simios que contaminó lotes de vacuna antipoliomielítica y que es capaz de inducir transformaciones neoplásicas en células mesoteliales. Otros factores de riesgo son: la radiación, la inflamación crónica y la exposición a otras fibras minerales o a sustancias químicas orgánicas. También se están estudiando algunas alteraciones genéticas que podrían disponer a algunas personas a la enfermedad.

Clínica

Pueden ser asintomáticos o presentar síntomas, los cuales pueden tardar en aparecer años, debido al largo periodo de latencia. Los síntomas más frecuentes son la disnea y el dolor pleural. En estadios iniciales es rara la presencia de síntomas neoplásicos generales, aunque pueden aparecer más adelante junto con una marcada retracción del hemitórax y un dolor torácico con especial intensidad y persistencia.

Diagnóstico

Técnicas de imagen en el diagnóstico

Aunque la radiografía de tórax constituye el primer paso y nos puede proporcionar información sobre la presencia de derrame, engrosamiento pleural difuso o masas. La tomografía computarizada, preferiblemente con contraste, es esencial para la correcta evaluación del paciente y la elección de los pasos a seguir: un engrosamiento pleural difuso con prominencias nodulares sugiere mesotelioma, especialmente en un paciente con historia de exposición a asbesto en cualquiera de sus modalidades.¹⁴ No obstante, es poco sensible para valorar una posible afectación ganglionar mediastínica o la existencia de afectación pleural contralateral o peritoneal. (Fig.2)



Fig. 2. TC con contraste axial de un mesotelioma difuso.

Para investigar estos aspectos, y la presencia de posibles metástasis a distancia, es mucho más útil la tomografía de emisión de positrones, especialmente si se combina con TC (PET-TC). Esta desempeña un papel relevante en la estadificación preoperatoria del mesotelioma pleural maligno, en la valoración de la respuesta al tratamiento y para detectar la posible aparición de recidivas. Y la resonancia magnética nuclear, proporciona un mejor contraste que la TC para definir la invasión de la pared torácica por el mesotelioma, pero no es capaz de detectar fiablemente la presencia de enfermedad metastásica.

Estudio del líquido pleural

La toracocentesis rara vez es diagnóstica. Niveles elevados de ácido hialurónico son altamente sugestivos de mesotelioma pleural maligno, y también se le atribuye un marcado valor pronóstico (niveles altos se relacionan con una mayor supervivencia).¹⁴ Los niveles de adenosín-deaminasa (ADA) pueden encontrarse elevados en pacientes con mesotelioma, pero debido a la posibilidad de coexistir el mesotelioma maligno y la pleuritis tuberculosa, se recomienda hacer cultivo para *M. tuberculosis* en estos casos.

Características histológicas e inmunohistoquímicas

En función de las características histológicas, se distinguen tres tipos: epitelial, es el más frecuente y el que tiene mejor pronóstico, porque crece lentamente y suele responder al tratamiento; sarcomatoide es el que posee peor pronóstico; y el mixto (o bifásico).

Las técnicas de inmunohistoquímica son siempre necesarias para diferenciar el mesotelioma del tumor metastásico en la pleura, y para ello se requiere tejido obtenido mediante biopsia.

No existe ningún marcador con una sensibilidad y especificidad del 100% y por ello es imprescindible acudir a distintos paneles de anticuerpos monoclonales, incluyendo para el diagnóstico al menos dos marcadores positivos. En el subtipo epitelioide serían preferibles calretinina (Fig.3), WT-1 (*Wilms tumor protein-1*), antígeno epitelial de membrana (EMA) o citoqueratinas de amplio espectro y bajo peso molecular (CK5 o CK6); y dos marcadores negativos, como el Ber-EP4 (marcador de membrana) y el factor1 de transcripción tiroideo (TTF-1, marcador nuclear)¹¹.

Aunque algunos de los anticuerpos usados para el epitelioide son también válidos para el sarcomatoso, con frecuencia hay que apoyarse en otros diferentes, como p63 y MOC 31. El antígeno carcinoembrionario es muy útil para distinguir carcinoma metastásico (especialmente de origen pulmonar) de mesotelioma, en el que prácticamente siempre es negativo.¹⁰ En caso de sospecha de mesotelioma en una mujer, es aconsejable investigar también la expresión de endoplasmic reticulum (ER), que nunca aparece en mesotelioma y sí en tumores metastásicos de mama.¹⁶

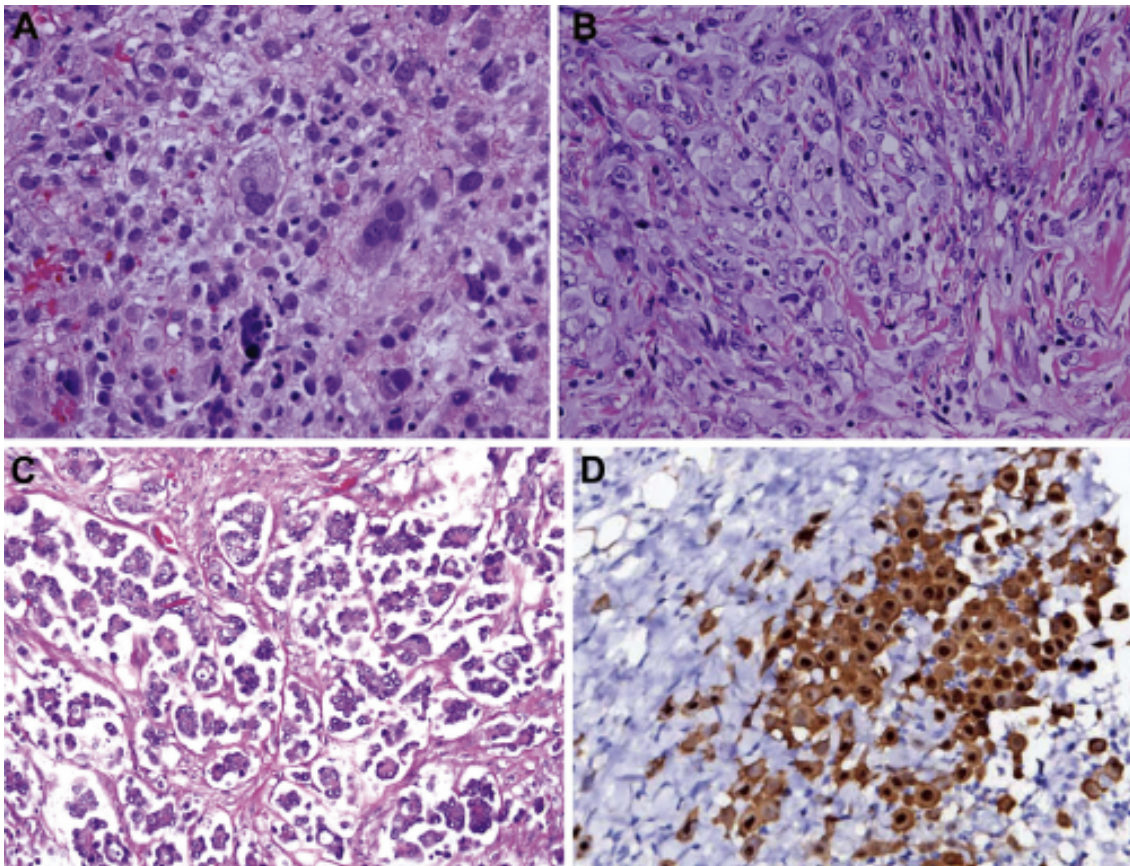


Fig. 3. Características histológicas del mesotelioma pleural maligno, tipo epitelioide. A) Pleomorfismo celular. B) Patrón sólido. C) Patrón micropapilar. D) Tinción con calretinina que muestra reactividad con resultados positivos nucleares y citoplasmáticos.

Biopsia pleural y toracoscopia

La biopsia pleural “ciega” con aguja proporciona resultados poco satisfactorios para el diagnóstico de mesotelioma, por ello cuando hay engrosamiento pleural difuso el rendimiento de esta puede mejorar considerablemente si se realiza con la ayuda de TC o ecografía en tiempo real. La toracoscopia se considera la técnica diagnóstica en el mesotelioma pleural maligno. Y en algunos casos, se prefiere la cirugía torácica asistida con vídeo (VATS).

El diagnóstico precoz de este tipo de tumores es complicado, en la actualidad ya está identificada la población de riesgo, pero carecemos de herramientas y de técnicas de imagen con suficiente sensibilidad y especificidad para conseguir un diagnóstico suficientemente precoz que permita aplicar un tratamiento radical. Esto implica la necesidad de biomarcadores capaces de detectar la enfermedad antes de que se desarrolle derrame o engrosamiento pleural difuso.

Biomarcadores

La mesotelina soluble es el biomarcador correlacionado con el tamaño y progresión tumoral en el mesotelioma de estirpe epitelioide (en el sarcomatoso suele ser negativo). Los niveles de mesotelina son más útiles en líquido pleural que en suero, y esto limita

mucho su valor para el diagnóstico precoz en sujetos con historia de exposición a asbesto, pero sin derrame pleural. Ante una baja probabilidad pretest de padecer mesotelioma, niveles bajos de mesotelina pueden ayudar a descartarlo, mientras que niveles altos refuerzan el uso de técnicas diagnósticas más invasivas en un paciente con sospecha de mesotelioma. Este biomarcador tiene una gran utilidad para monitorizar el tratamiento.¹⁷ Otro marcador es la fibulina-3, capaz de distinguir entre personas sanas con historia de exposición a asbesto y pacientes con mesotelioma, e incluso entre mesotelioma y otros procesos malignos o benignos de la pleura.

En los últimos años se está trabajando en estudios de expresión génica del mesotelioma, se ha observado la expresión de determinadas proteínas como la aquaporina-1. También se está estudiando el papel del micro-RNA en este tipo de tumor, son RNA cortos de 17 a 22 nucleótidos, no codificantes de proteínas, que regulan la expresión génica y desempeñan un importante papel en la oncogénesis. Tienen alta especificidad tisular para detectar el origen tumoral y para distinguirlo de otros tumores metastásicos de la pleura.¹⁸

Tratamiento

Generalmente es un tumor con un diagnóstico tardío, por ello la cirugía raramente es curativa. Suele tener escasa respuesta a quimioterapia y radioterapia. La elección entre las distintas opciones terapéuticas viene dictada por la situación clínica y los estudios de extensión tumoral mediante técnicas de imagen.

El principal objetivo de la cirugía es reseca macroscópicamente todo el tumor, asumiendo que con ello se obtiene una mayor supervivencia. Sin embargo, la evidencia acumulada sugiere que en la mayoría de los casos no es posible conseguir una resección completa tanto macro como microscópica de este tumor, independientemente de la técnica quirúrgica que se aplique. Por ello se acepta que la cirugía se oriente a controlar localmente la enfermedad, eliminar el derrame pleural, liberar el pulmón atrapado por el tumor, mejorar los trastornos de la ventilación/perfusión y paliar el dolor provocado por la invasión de la pared torácica. Todas estas consideraciones se aplican especialmente en el mesotelioma de tipo epitelioide, ya que el sarcomatoso o mixto tienen peor pronóstico y son, por ende, unos peores candidatos para cualquier tipo de cirugía.¹⁹

Actualmente el tratamiento se basa en realizar una terapia multimodal, donde se combina la cirugía con radioterapia y quimioterapia.

Las técnicas quirúrgicas empleadas son dos: neumonectomía extrapleural, pleurectomía/decorticación. En muchos de los protocolos de la terapia multimodal se administra quimioterapia como tratamiento de inducción y tras la resección se aplica radioterapia sobre el hemitórax afecto. No obstante, las guías más recientes no recomiendan intervenir quirúrgicamente si se observa progresión tumoral tras la quimioterapia neoadyuvante. La neumonectomía plantea un abordaje más radical, mientras que la pleurectomía en comparación con esta, tiene un mayor riesgo de recidiva local, pero presenta menos complicaciones. En ambas técnicas se considera inadecuado dejar sin reseca el tumor

macroscópicamente visible, por lo que actualmente se intenta reseca el mayor volumen posible de tumor, pero preservando el pulmón sano subyacente, y combinando la cirugía con quimioterapia y radioterapia.²⁰

El control del derrame pleural es prioritario en la mayoría de los pacientes con mesotelioma pleural maligno, y la pleurodesis con talco suele ser una buena opción. Si esta no se puede realizar (como por ejemplo con un pulmón atrapado masivamente por el tumor) o falla, se puede optar por colocar un catéter pleural tunelizado que permite la evacuación domiciliaria e induce pleurodesis espontánea.

En los casos en que la cirugía no sea factible se plantea la quimioterapia, combinando en la mayoría de los casos pemetrexed y compuestos de platino. Manteniendo un control del derrame pleural en los casos necesarios. Y se reserva la radioterapia para el tratamiento del dolor asociado a infiltración de la pared torácica o cualquier otra estructura vecina. El tratamiento paliativo puede contribuir a mejorar la calidad de vida y a alcanzar un buen control sintomático durante años tras el diagnóstico.

Pronóstico

En general, el pronóstico de los pacientes con mesotelioma no es bueno, con una media de supervivencia tras el diagnóstico de 14 meses, si bien existe una gran variabilidad interpersonal, dependiendo en mayor medida de los "factores pretratamiento" que del efecto de las intervenciones terapéuticas realizadas.¹⁰ Los factores de mal pronóstico son: mal estado general, sexo masculino, edad >75 años, histología no epitelial, plaquetas >400.000/ μ L, LDH > 500UI/L, leucocitosis, anemia, pérdida de peso, dolor torácico, disnea y estadio TNM distinto al I. Entre todos ellos, el estado general del paciente es el parámetro más influyente.¹⁸

3.5. Tumor fibroso solitario de la pleura

El tumor fibroso solitario de la pleura es el tumor pleural benigno más común. Es una neoplasia muy inusual, con una frecuencia inferior al 10% de entre todos los tumores pleurales.

Esta entidad neoplásica ha recibido múltiples denominaciones en la bibliografía científica. Los tumores pleurales primitivos fueron descritos por primera vez por Lieutaud en 1767, que los denominó mesoteliomas. Posteriormente, Klemperer y Rabin, en 1931, los dividieron en 2 categorías: mesoteliomas difusos y mesoteliomas localizados. Y finalmente, los mesoteliomas localizados pasaron a denominarse lo que en la actualidad conocemos como tumores fibrosos solitarios pleurales.

Afectan por igual a ambos sexos y pueden producirse a cualquier edad, siendo más frecuente entre la quinta y octava décadas de la vida. No presenta relación con el tabaquismo, ni con la inhalación de asbesto, ni con otros agentes ambientales. Sin embargo, en ocasiones se han observado alteraciones genómicas, como la trisomía del cromosoma 8.²¹

La localización más frecuente es el tórax, y es el segundo tumor primario más frecuente de la pleura, después del mesotelioma maligno difuso. Se originan con frecuencia en la pleura visceral, aunque también lo podemos encontrar en la pleura parietal, pero también pueden aparecer en el mediastino y fuera del tórax (vías respiratorias superiores, retroperitoneo, órbita ocular, hígado, páncreas, meninges, mama, tiroides, próstata, etc.). Más del 80% de estos tumores están unidos a la pleura visceral y mayormente suelen ser pediculados. En el 20% restante de los pacientes, se originan en la superficie diafragmática o mediastínica de la pleura parietal. Es más probable que estos tumores localizados en la pleura parietal sean sésiles que pediculados.²² Se han observado en diversos estudios diferencias en relación a la tasa de recidivas, es del 2% para los tumores pediculados y del 8% para los sésiles, por lo que la morfología influye en la evolución de esta neoplasia.²³

Estos tumores son típicamente muy vasculares, aproximadamente más del 50% tienen pedículo con origen en pleura de 1 cm de longitud, contiene arterias y venas hipertróficas.

Suelen ser tumores bien circunscritos, de bordes lobulados con efecto masa. Pueden contener calcificaciones, áreas de degeneración mixoide o quísticas; la hemorragia es común, particularmente en tumores grandes malignos, e incluso pueden llegar a tener zonas de necrosis. La invasión de estructuras locales es rara. Y la afectación de linfática, ya sea local o a distancia, usualmente está ausente.

La gran mayoría de estos tumores son benignos, pero hasta un 10-20% de los casos pueden tener un comportamiento maligno.²⁴ La evolución es impredecible, ya que presentan una celularidad muy diversa con diferentes grados de diferenciación. Se puede

dar la circunstancia que un tumor benigno de forma primaria, tenga una evolución maligna muchos años después. Las características histológicas de malignidad no se relacionan siempre con un peor pronóstico. No obstante, de forma global, el riesgo de metástasis es escaso y la proporción de recidivas también. A pesar de ello, debido al futuro incierto que presentan estos tumores, se debe de llevar a cabo un seguimiento extendido en el tiempo.

Durante muchos años estos tumores han tenido un origen confuso. En un principio, se pensó que se originaban en las células del tejido mesotelial, pero a raíz de los estudios de microscopía electrónica y los análisis inmunohistoquímicos se ha demostrado proceder de células mesenquimales del tejido submesotelial de la pleura. Es un tumor que muestra una celularidad variable, en proporción inversa a la cantidad de colágeno presente. Las células tienen forma más o menos ovoide, o bien en forma de huso, y presenta tres patrones cuando se observan al microscopio:

- Patrón sin un predominio claro, que es el más frecuente, con una forma anárquica de células entremezcladas con fibras de colágeno (Fig.4).
- Patrón de hemangiopericitoma, con zonas ricas en células y abundante vascularización.
- Patrón sarcomatoso, que es el menos frecuente.

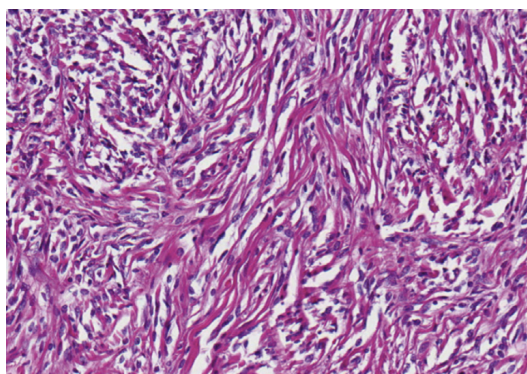


Fig. 4. Tumor fibroso solitario de la pleura. Patrón anárquico de células entremezcladas con fibras de colágeno.

Clínica

Clínicamente este tumor es asintomático en la mitad de los casos. Suelen descubrirse como un hallazgo radiológico casual de una tumoración intratorácica. Y en la otra mitad, en los casos de pacientes que presentan síntomas, estos son muy inespecíficos, lo que lleva a un diagnóstico preoperatorio extremadamente difícil. Cuando son de gran volumen, pueden comprimir estructuras vecinas, y aparecen síntomas relacionados con el mecanismo de compresión.

Los síntomas más frecuentes son: tos crónica, dolor torácico y disnea. También pueden producir otros síntomas más inespecíficos, como pérdida de peso, sudoración, escalofríos y astenia.

Se ha descrito la asociación de este tipo de tumores con varios síndromes paraneoplásicos: osteoartropatía hipertrófica (Síndrome de Pierre-Marie-Bamberberg) por hipersecreción de ácido hialurónico de las células tumorales y con la hipoglucemia refractaria por secreción inadecuada de factor de crecimiento insulinoide II (Síndrome de Doege-Potter). También se han registrado casos con ginecomastia, galactorrea, arritmias cardíacas y neumonitis obstructiva por compresión.

Diagnóstico

El diagnóstico preoperatorio es difícil porque no hay una prueba exclusiva y específica para este tipo de patología, y el estudio anatomopatológico mediante biopsia con punción-aspiración suele ser insuficiente.

La biopsia con aguja fina (BAF) o mediante Tru-Cut pueden conseguir llegar al diagnóstico en un número reducido de situaciones, y como la actitud terapéutica no se altera por el diagnóstico, el cirujano suele prescindir de ella, optando por la extirpación directa. Sin embargo, cuando se trata de pacientes con un riesgo quirúrgico elevado o que precisen una cirugía con una resección amplia, es conveniente procurar realizar un diagnóstico preoperatorio siempre que sea posible.

Por consiguiente, en la mayoría de los casos a partir de una sospecha clínica y radiológica se lleva a cabo la resección quirúrgica, la cual es considerada tratamiento de elección de estos tumores, ya que ofrece la posibilidad de curación en un porcentaje considerable de pacientes y es el factor pronóstico más importante.

Los criterios para un diagnóstico de confirmación son anatomopatológicos, permitiéndonos distinguir entre las formas benignas y malignas en un tiempo posterior a la cirugía.

Para realizar el estudio íntegro, en los casos con sospecha de estos tumores, es necesario completarlo con técnicas radiológicas apropiadas (radiografía de tórax, tomografía computarizada con contraste y resonancia magnética), para poder valorar las características tumorales y observar los detalles de una posible afectación mediastínica, vertebral, intramedular o vascular, según localización del tumor.

Características por imagen:

En la **radiografía** son masas lobulares bien definidas que implican las superficies pleurales o fisuras frecuentemente ubicadas dentro de las porciones inferiores del tórax. Cuando tiene una presentación que depende de un pedículo, estas lesiones pueden ser móviles, por lo que la posición tumoral radiológica puede variar con los cambios posturales del paciente y en las imágenes secuenciales. En ocasiones, estos tumores se acompañan de derrame pleural.

Por **tomografía axial computarizada** (Fig.5 y 6) son de bordes bien definidos, y generalmente isodensos comparados con los músculos adyacentes. Pueden ser homogéneos o heterogéneos y al aplicar contraste intravenoso captan de manera heterogénea. Al ser una lesión muy vascularizada puede mostrar múltiples ramas colaterales. Señalar que su atenuación va a depender del contenido de colágeno, por tanto, las áreas hiperdensas demuestran un alto contenido de colágeno, las áreas hipodensas demostrarán degeneración quística o necrosis. Pueden originarse entre las cisuras de los lóbulos o, incluso, tener una presentación invertida, con un crecimiento hacia el interior del parénquima pulmonar, lo que obligaría a realizar una resección pulmonar mayor (se han descrito casos de neumonectomía)²⁵. Sin embargo, la norma general de la conducta quirúrgica es conseguir la resección completa conservando, en lo posible, la mayor cantidad de tejido adyacente sano.

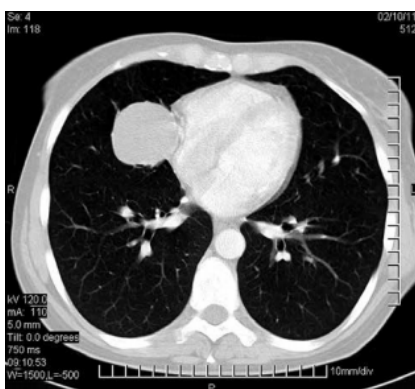


Fig. 5. TC de una masa pulmonar que comprime el pericardio.



Fig. 6. TC con masa pulmonar de densidad heterogénea y derrame pleural en lóbulo inferior izquierdo.

En el estudio mediante **resonancia magnética**, en secuencias de adquisición T1: intensidad de señal homogénea de baja intensidad a intermedia. En T2: intensidad de señal variable y heterogénea con áreas de hiperintensidad que pueden corresponder con hemorragia, mixoide y degeneración cística. Posterior a la utilización de medio de contraste posee un realce marcado heterogéneo.

En la exploración con **ultrasonido** típicamente es un tumor hipoecogénico; si hay necrosis o degeneración cística puede tener un aspecto heterogéneo.

En la evaluación del tumor fibroso solitario de la pleura con **PET-TC** utilizando 18-FDG los tumores de estirpe benigna no captan en comparación con los de estirpe maligna, destacando su elevado valor predictivo negativo. Cuando presenta un metabolismo elevado, debe sospecharse una elevada posibilidad de malignidad.²⁶

Estudio anatomopatológico:

Microscópicamente son tumores bien circunscritos, no encapsulados caracterizados por tener un patrón alternante de regiones hiper celulares con otras hipocelulares, células fusiformes con un fondo de colágeno y estroma fibroso (Fig. 7). Los tumores metastásicos son generalmente hiper celulares con severa atipia nuclear, infiltración de tejidos circundantes, necrosis y 4 o más mitosis por 10 campos de alta potencia.

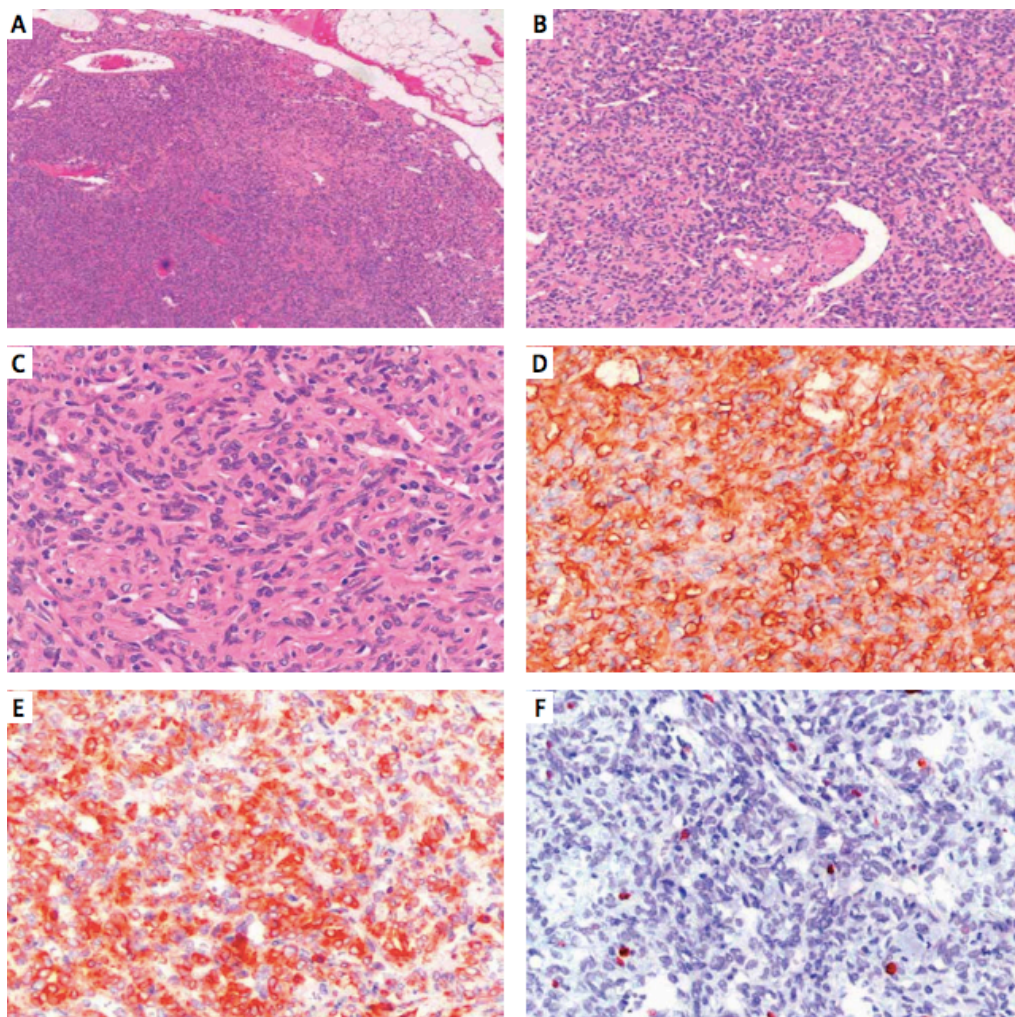


Fig. 7. Tumor fibroso solitario pleural. A) Tumor bien delimitado, sin infiltración de tumores vecinos, tinción de hematoxilina y eosina. B) Patrón de hemangiopericitoma. C) Células similares a los fibroblastos, sin atipia, con forma ovalada y distribuidas entre fibras de colágeno. D) Tinción inmunohistoquímica positiva para CD34 y vimentina. E) Tinción positiva para Bcl-2 en el citoplasma celular. E) Bajo índice de proliferación Ki-67 (tinción celular).

El **análisis inmunohistoquímico**, se caracteriza por ser positivo para vimentina y débilmente positivo para actina específica de músculo liso, y negativo para la creatinina. La mayoría suelen ser también CD34 positivos (tanto benignos como malignos), este antígeno de células hematopoyéticas es el marcador más importante para su diagnóstico, ya que su positividad se observa en el 80-100% de los casos y ayuda en la diferenciación de otras células (Fig. 7). De forma similar, los hemangiopericitomas también poseen CD34, pero no están relacionados con el oncogen bcl-2, el cual sí que está muy expresado en el tumor fibroso pleural solitario. En un número muy elevado de casos son tumores reactivos para CD99.

La falta de reacción a la creatinina y una reacción positiva a las oncoproteínas anti-CD34 y bcl-2 diferencian un tumor fibroso solitario de la pleura de un mesotelioma desmoplásico.²⁷

Estudios genéticos recientes han demostrado mutaciones somáticas recurrentes, se caracterizan por una fusión somática de 2 genes: NAB2 (unión NGFI-A Proteína 2) y transductor de señal y activador de la transcripción 6 (STAT6).²⁸ Una reacción STAT6 positiva, se considera el marcador más evidente de tumor fibroso solitario pleural (>95%), ya que es una sustancia altamente sensible y específica (Fig. 8).

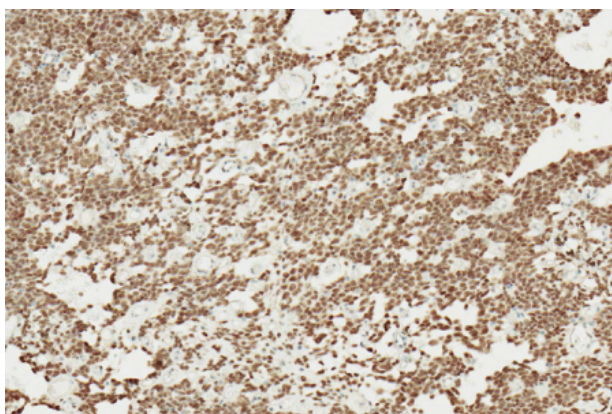


Fig. 8. Inmunohistoquímica con positividad para STAT6.

Además, ciertos tumores también pueden ser antígeno de membrana epitelial (EMA), desmina, proteína S100, queratina o proteína p53 positiva.

Hasta la fecha, no se han descrito marcadores moleculares con significado pronóstico de forma contundente en esta neoplasia, aunque algunos autores señalan que el índice de proliferación celular con el anticuerpo ki67 es un marcador relevante de potencial de malignidad.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con una gran variedad de neoplasias nombradas a continuación: mesotelioma maligno sarcomatoide (con positividad para citoqueratina), sarcoma neurogénico (con expresividad positiva para S100), sarcoma sinovial (con positividad para la citoqueratina y translocación SSX/SYT), hemangiopericitoma (tumor con origen pericítico), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, timoma fusocelular, angiosarcoma, carcinoma fusocelular metastásico, sarcoma de Kaposi y fibromatosis

Por ello, para el correcto diagnóstico, será imprescindible que el estudio inmunohistoquímico revele las características mencionadas anteriormente.

Para definir si el tumor es benigno o maligno, se utilizan criterios microscópicos, morfológicos e inmunohistoquímicos.

Tabla 1. Características del tumor fibroso pleural maligno
Tumor sésil
Localización atípica
Derrame pleural asociado
Más de 4 mitosis por campo de 10 aumentos en la microscopía óptica
Zonas de hemorragia y de necrosis
Gran celularidad
Pleomorfismo celular
Invasión de tejidos adyacentes

Existen unos criterios de malignidad, propuestos por *England et al.*,¹ sobre el análisis microscópico del tumor: elevada celularidad, actividad mitótica (más de 4 mitosis por campo de 10 aumentos), pleomorfismo, hemorragia y necrosis. Para el diagnóstico de malignidad del tumor fibroso solitario de la pleura, uno o más criterios deberían de estar presentes.²⁹

También *De Perrot et al.*³⁰ han propuesto una clasificación de hasta cinco estadios (Tabla 2), pero debido a la escasa frecuencia de esta patología, su uso no está muy extendido.

Tabla 2. Clasificación De Perrot et al.		
Estadio	Morfología tumoral	Pronóstico de recidiva
0	Tumor pediculado sin signos de malignidad	2%
I	Tumor sésil sin signos de malignidad	8%
II	Tumor pediculado son signos histológicos de malignidad	14%
III	Tumor sésil con signos histológicos de malignidad	63%
IV	Múltiples sincrónicos tumores metastásicos	

Tratamiento

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa, hecho que, para algunos autores es el principal factor pronóstico.²¹

Cuando la resección es incompleta o en los pacientes que se consideran de alto riesgo de recidiva por malignidad podría ser beneficioso administrar tratamiento adyuvante. Debido a la escasa prevalencia de esta neoplasia, no existen pautas claras establecidas de tratamiento adyuvante (radioterapia y/o quimioterapia). La adyuvancia tiene un papel dudoso, pero se han descrito casos en los que se ha utilizado bevacizumab y temozolomida con buenos resultados.³¹

Técnicas de resección quirúrgica

El tumor fibroso solitario a menudo es una lesión pediculada y, por ende, susceptible de resección mediante cirugía torácica videoasistida (Fig. 9). Sin embargo, la resección debe de ser completa y no romper el tumor para evitar así su recidiva. Es importante extirpar no sólo el tumor, sino también el pedículo con una base de 1 cm de pulmón subyacente. Si el tumor es demasiado grande para ser resecado por cirugía torácica videoasistida, normalmente tamaños superiores a 5 cm, puede ser necesaria una toracotomía.

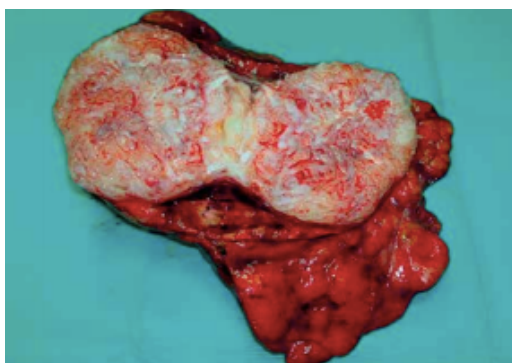


Fig. 9. Tumor pediculado de la pleura.

Los tumores que se originan en la pleura parietal requieren mínimamente una pleurectomía parcial con resección del tumor. Asimismo, puede parecer que estos tumores invaden el pulmón debido al crecimiento visceral evidente (fibroma invertido), lo que puede exigir una resección pulmonar. En ocasiones es preciso extirpar la pared torácica con el tumor si preocupa la recidiva o la invasión secundaria a posible transformación maligna de este tumor. Las adherencias peritumorales, en las que se pueden ocultar depósitos tumorales microscópicos, son comunes y exigen una resección amplia. Esta resección puede incluir el pulmón, el diafragma, la pared torácica y el pericardio, y en el momento de la resección, hay que determinar mediante cortes por congelación que todos los bordes estén libres de tumor.

En los casos con recidiva tumoral, si el tumor está localizado y es resecable, se recomienda la reintervención con un fin curativo.²³

Pronóstico

El tumor fibroso solitario pleural tiene un buen pronóstico, a diferencia del mesotelioma difuso maligno. A pesar de ello, el comportamiento biológico de estos tumores es impredecible, puede haber recidiva después de una exéresis completa, y es por ello que se realiza un seguimiento de forma sistemática en todos estos pacientes. Las características histológicas no siempre predicen el potencial de recidiva, lo que impone el seguimiento a largo plazo.

En el Hospital General de Massachusetts (Boston) se realizó un estudio retrospectivo donde se analizaron 59 pacientes diagnosticados de tumor fibroso solitario de la pleura entre los años 1977 y 2010, cuyo objetivo era determinar los factores de riesgo específicos de este tipo de tumor y su correlación con las recurrencias. Tras esto se estableció el **Índice Tapias**, un sistema de puntuación propuesto Tapias et al. para clasificar a los pacientes según su riesgo de recurrencia, con el fin de ayudar a establecer un seguimiento postoperatorio determinado, en función del riesgo calculado mediante este índice.³²

Se basa en un sistema de puntuación y clasificación sencillo para usar en la práctica clínica. Las características del tumor que se evalúan para obtener la puntuación final son: el origen pleural, la morfología y el tamaño tumoral y determinadas características microscópicas (hipercelularidad, presencia de necrosis o hemorragias, y número de mitosis). En función de las características tumorales de cada caso clínico se obtiene una puntuación que tiene un mínimo de 0 puntos y un máximo de 6 (Tabla 3). Finalmente se concretó una clasificación del tumor en dos grupos de riesgo: de bajo riesgo si la puntuación obtenida es menor de 3 y de alto riesgo si es igual o mayor de 3.

Tabla 3. Características tumorales según Índice Tapias.		Puntos
Origen pleural		
Visceral/ Intrapulmonar		0
Parietal		1
Morfología		
Pediculado		0
Sesil		1
Tamaño del eje mayor		
< 10 cm		0
> 10 cm		1
Hipercelularidad		1
Necrosis o hemorragia		1
Número de mitosis (por 10 ampos de gran aumento)		
< 4		0
> 4		1

El índice Tapias permite reducir potencialmente la exposición innecesaria de radiación en pacientes con bajo riesgo, reservando el protocolo de seguimiento más estricto a aquellos pacientes con alto riesgo.²¹

Los tumores recidivantes pueden ser multifocales, pueden ser previamente benignos y en la recidiva pueden tener una evolución maligna.

Por ello, en todos los casos diagnosticados de tumor fibroso pleural, independientemente de su diagnóstico definitivo se lleva a cabo un seguimiento a largo plazo con el objetivo de realizar una detección precoz de una posible recidiva o metástasis.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. Tiempo y duración del estudio

Se ha realizado una revisión de todos aquellos casos de pacientes diagnosticados y tratados de tumor fibroso solitario de la pleura sometidos a una intervención quirúrgica en el Hospital Universitario Miguel Servet desde septiembre de 2001 hasta enero de 2019.

4.2. Población diana y método de estudio

Es un estudio retrospectivo, sobre una base de datos prospectiva, de 31 pacientes que habían sido diagnosticados de tumor fibroso solitario de la pleura.

En todos los pacientes, la evaluación previa a la cirugía incluyó una correcta y completa historia clínica, exploración física, análisis de sangre, pruebas funcionales respiratorias, radiografía de tórax y tomografía computarizada torácica. Y en los casos en los que se consideró necesario, se realizaron más pruebas complementarias para completar el estudio en función de los resultados obtenidos en los procedimientos anteriores.

Los datos epidemiológicos de los pacientes incluidos en el estudio han sido: el sexo, la fecha de nacimiento y la edad a la fecha de la intervención quirúrgica.

La información recogida relacionada con la cirugía ha sido la fecha de esta y la estancia hospitalaria desde la intervención hasta el alta hospitalaria.

Asimismo, se ha registrado en la base de datos el motivo de estudio de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio y su FEV1% al diagnóstico. Si fue un hallazgo casual o en los pacientes sintomáticos que clínica presentaron al inicio: dolor torácico, disnea, tos, proceso infeccioso respiratorio, acropaquias (Síndrome de Pierre-Marie-Bamberberg) o hipoglucemia (Síndrome de Doege-Potter).

En relación a las características tumorales que nos interesan de cada paciente y que, por lo tanto, han sido englobadas en el estudio, se encuentran las siguientes: tamaño tumoral en función del eje mayor de la neoplasia, origen (pleura visceral, pleura parietal, pleura diafragmática, intrapulmonar o pleura mediastínica), si es pediculado o no y su localización (lóbulos pulmonares, diafragma, pared torácica o mediastino).

De igual modo, se han incluido en el estudio las características radiológicas según los hallazgos de obtenidos en la tomografía computarizada, clasificadas según la propuesta de Chong et al.:³³

- Forma: ovoide, semilunar o lentiforme.
- Ángulo formado entre el tumor y la pleura parietal adyacente o cisura interlobar: obtuso, agudo o mixto.
- Patrón de realce con contraste: homogéneo, ligeramente heterogéneo o heterogéneo.

La mayoría de los pacientes fueron intervenidos directamente bajo sospecha clínico-radiológica de tumor fibroso solitario de la pleura. En este estudio se han registrado diversas variables relacionadas con las características tumorales y esta información se expone a continuación.

Tras la resección quirúrgica, los tumores fueron clasificados en benignos o malignos de acuerdo con los criterios anatomopatológicos, que permiten establecer un determinado grado de potencial de malignidad.

Los marcadores inmunohistoquímicos registrados son los que se exponen a continuación: vimentina, CD34, bcl2, STAT6, Ki67 y p53. Y la histología estudiada en cada uno de los casos y englobada en el estudio analiza el pleomorfismo nuclear, la hiper celularidad, el número de mitosis, y las zonas de necrosis y de hemorragias.

Se ha calculado el índice de Tapias et al. en cada caso para establecer grupos de riesgo en función del riesgo de recurrencia. Donde la mínima puntuación es 0 y la máxima es 6; cuando la puntuación obtenida es igual o mayor de 3 se considera que se encuentra dentro del grupo de riesgo de recurrencia.

En todos los pacientes se llevó o se está llevando a cabo, un seguimiento extendido en el tiempo, ya que estamos tratando una neoplasia poco común, de comportamiento biológico impredecible. De tal manera que el seguimiento se centra en la detección precoz de recidiva o de metástasis.

A partir de este análisis retrospectivo de casos se efectuará un estudio de supervivencia en los pacientes de nuestro estudio.

4.3. Criterios de inclusión y exclusión

En esta revisión retrospectiva de casos clínicos de este tipo de patología tumoral padecida en pacientes del Hospital Universitario Miguel Servet, los criterios de inclusión del estudio se han basado en el diagnóstico anatomopatológico obtenido tras la intervención quirúrgica; por lo tanto, para poder ser incluido, es necesario presentar un diagnóstico definitivo de tumor fibroso solitario de la pleura. Por consiguiente, todos aquellos pacientes con un diagnóstico diferente a este, han sido excluidos.

4.4. Fuentes de información

Con el fin de complementar el estudio, también se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos publicados en diferentes revistas científicas médicas y de publicaciones que se consideraron necesarias para el análisis del mismo. La búsqueda se realizó en diferentes bases de datos: Pubmed, Biblioteca Cochrane, MEDES, ScienceDirect y Elsevier. Y la búsqueda se realizó a partir de las siguientes palabras clave: tumor pleural, tumor fibroso solitario, mesotelioma, metástasis pleural, derrame pleural, características inmunohistoquímicas, tiempo de supervivencia.

4.5. Variables de estudio

Las variables de este estudio son: edad, sexo, motivo de estudio, FEV1%, características radiológicas, biopsia preoperatoria, tamaño tumoral, origen, localización, pediculado, técnica quirúrgica, abordaje, margen quirúrgico, marcadores inmunohistoquímicos, hallazgos histológicos, fecha de intervención quirúrgica, duración de estancia hospitalaria, índice de Tapias et al.³², grupo de riesgo de recurrencia según índice de Tapias et al., recidiva y supervivencia. A continuación, se exponen las variables analizadas y el tipo de variable estadística correspondiente en cada caso (Tabla 4).

Tabla 4. Variables del estudio y tipo de variable estadística.	
VARIABLE	TIPO
Edad	Cuantitativa discreta
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica
Motivo de estudio	Cualitativa nominal no dicotómica
FEV1%	Cuantitativa continua
Características radiológicas (TAC)	
- Forma	Cualitativa nominal no dicotómica
- Ángulo bordes	Cualitativa nominal dicotómica
- Densidad	Cualitativa nominal no dicotómica
Biopsia preoperatoria	Cualitativa nominal dicotómica
Tamaño tumoral	Cuantitativa continua
Origen	Cualitativa nominal no dicotómica
Localización	Cualitativa nominal no dicotómica
Pediculado	Cualitativa nominal dicotómica
Técnica quirúrgica	Cualitativa nominal no dicotómica
Abordaje	Cualitativa nominal dicotómica
Margen quirúrgico	Cualitativa nominal dicotómica
Marcadores inmunohistoquímicos	Cualitativa ordinal *Cuantitativa discreta (% Ki67) *Cualitativa nominal dicotómica (p53)
Hallazgos histológicos	Cualitativa nominal dicotómica *Cuantitativa discreta (nº mitosis y % de necrosis)
Fecha de intervención quirúrgica	Fecha
Duración estancia hospitalaria	Cuantitativa discreta
Score Tapias et al.	Cualitativa ordinal
Grupo de riesgo de recurrencia según score Tapias et al.	Cualitativa nominal dicotómica
Recidiva	Cualitativa nominal dicotómica
Supervivencia	Cualitativa nominal no dicotómica

4.6. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas normales se expresarán con medidas de tendencia (media y DT) y las variables cualitativas mediante porcentajes.

Los datos serán introducidos en una base de datos Excel[®] desarrollada para la realización del trabajo, y serán tratados estadísticamente mediante el programa Statistical Package for the Social Sciences[®] (SPSS[®]) versión 15.

4.7. Aspectos éticos y confidencialidad

La manipulación y la transferencia de los datos se han hecho de acuerdo con los requisitos del comité de ética institucional, cumpliendo con normas estrictas de seguridad y encriptación, y estableciéndose las condiciones necesarias para garantizar el cumplimiento de dicha Ley de Protección de Datos de Carácter Personal.

5. RESULTADOS

En este estudio se ha realizado un análisis retrospectivo de 31 casos clínicos diagnosticados de tumor fibroso solitario de la pleura en el Hospital Universitario Miguel Servet desde septiembre de 2001 hasta enero de 2019, y se han obtenido los siguientes resultados.

De los 31 pacientes, hay un predominio de presentación en el género femenino, 18 eran mujeres (58,1%) y 13 eran hombres (41,9%). La edad fluctuó entre 34 y 84 años, con una mediana de edad datada a fecha quirúrgica de 64 años (Tabla 5).

Principalmente, el diagnóstico fue un hallazgo casual mediante radiografía en 20 casos (64,5%), los cuales se encontraban asintomáticos. En los otros casos, los pacientes padecían síntomas variados y no específicos. El motivo de estudio fue por dolor torácico en 4 de ellos, por acropaquias en 2, por hipoglucemia en otros 2, otro por una infección respiratoria, otro por presentar esputo hemorrágico y un último caso por disnea.

Los métodos de diagnóstico por imagen más utilizados fueron la radiografía y la tomografía axial computarizada. Casi en la totalidad de la serie, la forma de la masa tumoral era ovoide y estaba bien definida. El ángulo formado entre la masa pulmonar y la pared torácica varió entre agudo, obtuso y mixto, con una distribución similar. Y se observó que captaban contraste de manera heterogénea la gran mayoría de los tumores.

El tumor tenía origen en la pleura visceral en 18 pacientes (58,1%). Seguida de un origen intrapulmonar en 7 casos (22,6%), 3 de origen mediastínico (9,7%), 2 en la pleura diafragmática (6,5%) y uno en la pleura parietal (3,2%).

De los 31 tumores recogidos en el estudio, 20 eran pediculados (64,5%) y el resto tenían morfología sésil (35,5%).

El abordaje quirúrgico principal fue la resección mediante toracotomía en 24 pacientes (77,4%), mientras que en los casos restantes se practicó una intervención quirúrgica mediante VATS (22,7%).

La técnica quirúrgica que predominó fue la exéresis con el pedículo en 21 casos (67,7%). Y por orden de frecuencia, se realizaron también las siguientes intervenciones: 5 resecciones en cuña (16,1%), 2 neumotomías con enucleación (6,5%), 2 exéresis en bloque con pared torácica (6,5%) y en un caso se practicó lobectomía (3,2%).

Tras cirugía se logró un éxito del 100% en la obtención de márgenes libres, donde la anatomía patológica lo confirmó en todos los casos. Y ningún paciente recibió tratamiento complementario adyuvante tras la intervención.

La estancia hospitalaria de los pacientes intervenidos de tumor fibroso solitario pleural en el Hospital Universitario Miguel Servet osciló entre un día y dos semanas en el caso con mayor tiempo de ingreso, con una media de 3 días.

La localización del tumor fibroso solitario pleural fue predominantemente pulmonar como muestra nuestro estudio (Fig.10), se localizaron 25 casos en diferentes lóbulos pulmonares: 10 en lóbulo inferior derecho (32,3%), 5 en lóbulo superior derecho (16,1%) y otros 5 en lóbulo inferior izquierdo (16,1%), 2 el lóbulo medio (6,5%) y otros 2 en lóbulo superior izquierdo (6,5%), y un único caso en la llingula (3,2%). Mientras que 3 tumores se situaban a nivel del mediastino (9,7%), 2 a nivel del diafragma (6,5%) y uno en la pared torácica (3,2%).

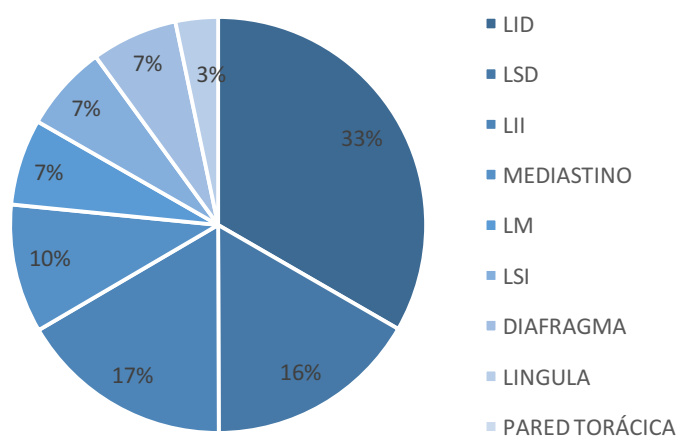


Fig.10. Localización del tumor

El tumor de mayor tamaño tuvo 22 cm de longitud en su diámetro mayor y el de menor 2 cm, la mediana de la muestra fue 8,30 cm.

En cuanto al análisis inmunohistoquímico de nuestra muestra, se incluyeron diversos marcadores que fueron relevantes para el estudio del tumor fibroso solitario de la pleura. Se demostró positividad para vimentina en el 100% de los casos en los que se realizó el análisis para este marcador, los otros 2 casos se consideraron casos perdidos ya que no se llegaron a estudiar.

El marcador CD34 fue negativo en un caso únicamente, en un paciente no se estudió y en el resto fue positivo (93,6%). De estos 29 tumores positivos, 17 casos presentaron una fuerte positividad para CD34 (54,8%), 8 moderada (25,8%) y 4 débil (21,9%).

En el análisis del marcador bcl-2 hubo 5 casos perdidos. Los restantes 26 casos analizados, mostraron todos ellos positividad para este marcador, variando su respuesta en cuanto a intensidad de reacción. La cual fue débil en 3 casos (9,7%), moderada en 5 (16,1%)y fuerte en 18 (58,1%).

La reacción frente a STAT6 de los 29 casos de la muestra en los que se analizó, resultó negativa en un único caso, mientras que en los otros 28 casos estudiados fue positiva (Fig.11).

Esta positividad varió de intensidad, siendo débil en 4 casos (12,9%), moderada en 5 (16,1%) y fuerte en 19 (61,3%).

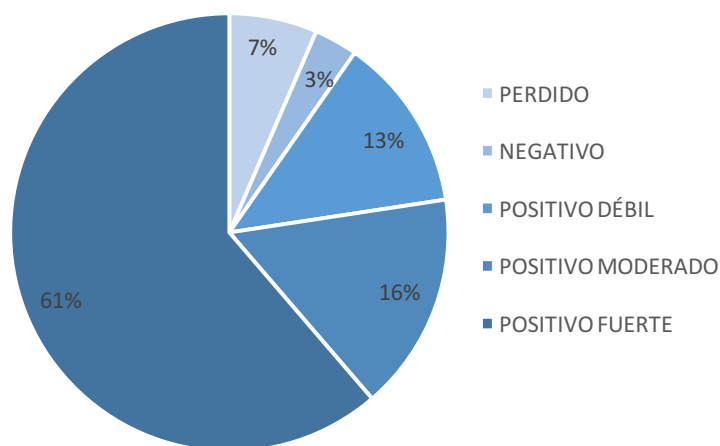


Fig. 11. Marcador de inmunohistoquímica STAT6.

Tabla 5. Características clinicopatológicas y marcadores tumorales	
Sexo	
- Mujer	58,1%
- Hombre	41,9%
Edad	
- <60 años	45,2%
- ≥ 60 años	54,8%
Motivo de estudio	
- Hallazgo casual	64,5%
- Dolor torácico	12,9%
- Otros	22,6%
Origen	
- Pleura visceral	58,1%
- Intrapulmonar	22,6%
- Mediastino	9,7%
- Pleura parietal y diafragmática	9,7%
Localización	
- Pulmón	80,7%
- Mediastino	9,7%
- Diafragma	6,5%
- Pared torácica	3,2%
Tamaño	
- <5 cm	32,3%
- ≥ 5 cm	64,5%
Pedículo	64,5%
Abordaje quirúrgico	
- Toracotomía	77,4%
- VATS	22,6%
Marcadores inmunohistoquímicos	
- Vimentina +	93,5%
- CD34 +	93,6%
- bcl-2 +	83,9%
- STAT6 +	90,3%

En nuestro estudio también se analizó el índice de proliferación celular con el anticuerpo Ki67, donde se demostró proliferación celular en todos los casos donde se había utilizado este anticuerpo. Con una media de proliferación de 9,75% y una mediana de 4%.

Y en cuanto al estudio en este tumor de la proteína p53, se observó negatividad en 22 casos de los 25 que se sometieron a estudio (88%).

El estudio anatomopatológico definitivo se realizó prácticamente completo en 28 de los 31 casos de nuestra muestra, incluyendo los siguientes parámetros: pleomorfismo, hipercelularidad, presencia de zonas de necrosis y de hemorragia, y número de mitosis (Tabla 6). El pleomorfismo celular se observó en 5 tumores de los 27 en los que se analizó (16,1%). Sin embargo, una elevada celularidad en 14 casos de los 28 estudiados (45,2%). Se encontró zonas de hemorragia en 9 casos (29%) y zonas de necrosis en 14 casos de los 28 estudiados (45,2%). Y, por último, el número de mitosis encontradas fue superior a 4 en 5 casos de los 28 en los que se realizó este análisis histológico (16,1%); mientras que en 14 casos el número de mitosis estuvo entre 1 y 4 (45,2%), y en los restantes 9 casos este parámetro no se encontró ninguna mitosis (29%).

Tabla 6. Hallazgos histológicos. Criterios de la clasificación England.	
Pleomorfismo	16,1%
Hipercelularidad	45,2%
Zonas de hemorragia	29%
Zonas de necrosis	45,2%
Número de mitosis	
- 0	29%
- 1 a 4	45,2%
- > 4	16,1%

En todos los pacientes del estudio se calculó el Índice Tapias y mediante la puntuación obtenida se han clasificado en función de su riesgo de recidiva. Se ha obtenido una puntuación inferior a 3 en 25 pacientes, es decir en el 80,6% de la muestra. Mientras que en los otros 6 pacientes se ha obtenido una puntuación superior o igual a 3.

Se realizó un seguimiento después de recibir tratamiento quirúrgico en todos y cada uno de los pacientes de esta muestra, y en los casos más recientes se sigue manteniendo. A fecha de hoy solo se había observado recidiva tumoral en 2 de los 31 pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica (6,4%). Ambas recidivas han sido registradas con una puntuación del Score Tapias de 4. En uno de los casos la recidiva tuvo lugar tras ocho meses de la cirugía; mientras que, en el otro, hubo un periodo de separación más prologado entre la cirugía y la recidiva, 4 años y 10 meses.

El tiempo de seguimiento de estos pacientes con tumor fibroso solitario pleural fue de 7 años de media, hay que tener en cuenta que algunos continúan en estudio.

El estado actual de los pacientes de la muestra es la siguiente: 26 continúan vivos sin recidiva desde la intervención quirúrgica, una de las recidivas continua vivo el paciente, mientras que el otro falleció, y hay 3 casos de exitus por otras causas. En conclusión, la tasa de supervivencia ha sido del 87,1%, de los 31 pacientes uno de ellos ha fallecido por progresión de la enfermedad (3,2%) y tres por causa ajena al tumor (9,7%) (Fig.12).

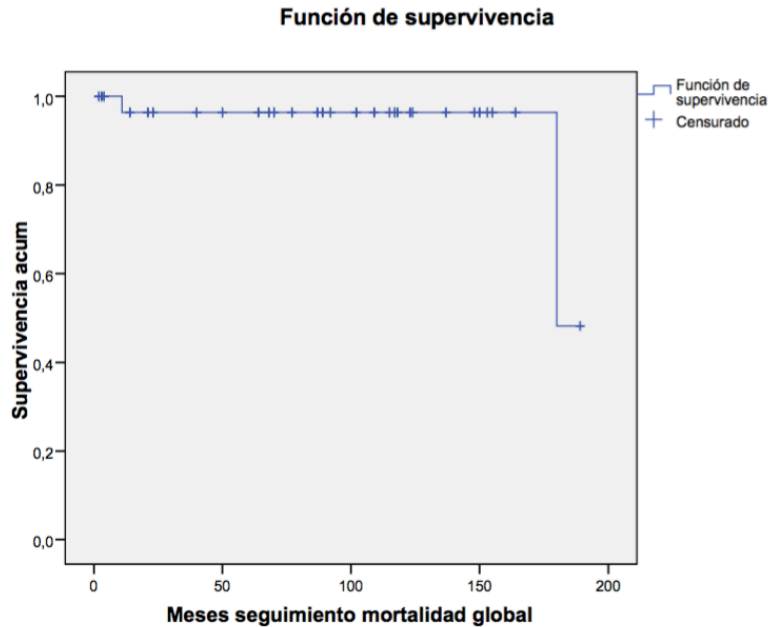


Fig. 12. Grafica de supervivencia.

A continuación, se expone la tabla 7, donde se recoge la relación de los pacientes con las principales características de cada caso.

Tabla 7. Descripción de los pacientes.										
Número de caso/ Género Edad/	Motivo de estudio	Origen	Pedículo	Localización	Abordaje quirúrgico	Técnica quirúrgica	Tamaño (cm)	Márgenes	Score Tapias et al.	Recidiva
1/M/57	Hallazgo casual	IP	No	Língula	VATS	Cuña	3,2	Libres	2	No
2/F/70	Hallazgo casual	PV	Sí	LSD	T	Exéresis	13	Libres	2	No
3/F/66	Hallazgo casual	PV	Sí	LID	T	Exéresis	18	Libres	3	No
4/F/44	Hallazgo casual	IP	No	LSI	T	Cuña	2,5	Libres	2	No
5/F/76	Dolor torácico	IP	No	LII	T	N+E		Libres	1	No
6/M/58	Hallazgo casual	IP	No	LII	T	Cuña	2	Libres	2	No
7/M/64	Dolor torácico	PV	Sí	LID	T	Exéresis	10	Libres	2	No
8/M/41	Hallazgo casual	PV	Sí	LSD	VATS	Exéresis	4,4	Libres	1	No
9/F/67	Hallazgo casual	PV	Sí	LSD	VATS	Exéresis	3	Libres	1	No
10/F/34	IR	PV	Sí	LSI	T	Exéresis	5	Libres	0	No
11/F/64	Dolor torácico	PV	Sí	LII	T	Exéresis	8,2	Libres	2	No
12/F/65	Acropaquias	PV	Sí	LSD	T	Exéresis	11	Libres	4	No
13/M/43	Hallazgo casual	PV	Sí	LID	VATS	Exéresis	3,8	Libres	1	No
14/F/77	Hallazgo casual	PV	Sí	LID	T	LP	6,8	Libres	2	No
15/F/84	Hallazgo casual	PP	No	Mediastino	T	EBPT	16	Libres	6	No
16/M/53	Hallazgo casual	IP	No	LII	T	Cuña	4	Libres	1	No
17/F/71	Hipoglucemia	PD	No	Diafragma	T	Exéresis	18	Libres	3	No
18/F/67	Hallazgo casual	IP	No	LID	T	Cuña	6,5	Libres	2	No
19/M/65	Hallazgo casual	IP	No	LM	T	N+E	2,5	Libres	2	No
20/M/51	Hipoglucemia	PM	Sí	Mediastino	T	Exéresis	24	Libres	4	Sí
21/F/64	Hallazgo casual	PV	Sí	LID	T	Exéresis	9	Libres	2	No
22/F/65	Disnea	PD	Sí	Diafragma	T	Exéresis	19	Libres	4	Sí
23/M/79	Hallazgo casual	PV	Sí	LM	VATS	Exéresis	5,5	Libres	2	No
24/F/66	Dolor torácico	PM	Sí	Mediastino	T	Exéresis	19	Libres	2	No
25/F/44	Acropaquias	PV	Sí	LID	T	Exéresis	22	Libres	2	No
26/M/57	Hallazgo casual	PV	Sí	LID	T	Exéresis	13,5	Libres	2	No
27/M/48	Espustos hemorrágicos	PV	Sí	LID	VATS	Exéresis	3,2	Libres	1	No
28/F/45	Hallazgo casual	PV	No	LII	T	Exéresis	9	Libres	2	No
29/F/50	Hallazgo casual	PV	Sí	LSD	VATS	Exéresis	4,5	Libres	0	No
30/M/64	Hallazgo casual	PV	Sí	LID	T	Exéresis	16	Libres	2	No
31/M/53	Hallazgo casual	PM	No	Mediastino	T	EBPT	8,4	Libres	2	No

Tabla 7. Descripción de los pacientes. Género: masculino (M), femenino (F). Motivo de estudio: infección respiratoria (IR). Origen: pleura visceral (PV), pleura parietal (PP), pleura diafragmática (PD), intrapulmonar (IP), pleura mediastínica (PM). Localización: lóbulo superior derecho (LSD), lóbulo medio (LM), lóbulo inferior derecho (LID), lóbulo superior izquierdo (LSI), lóbulo inferior izquierdo (LII). Abordaje quirúrgico: Toracotomía (T), Cirugía torácica asistida con video (VATS). Técnica quirúrgica: neumotomía y enucleación (N+E), lobectomía pulmonar (LP), exéresis en bloque con pared torácica (EBPT).

6. DISCUSIÓN

El tumor fibroso solitario pleural supone menos del 5% de la patología pleural primaria, con una incidencia de 2,8 casos cada 100.000 personas.²¹

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud y su clasificación histológica, el comportamiento de esta neoplasia es impredecible. Su baja prevalencia dificulta los estudios dirigidos a profundizar en su evolución, y debido al reducido número de casos registrados, los estudios sobre este tipo de tumor son escasos en la bibliografía. Como bien queda reflejado en este trabajo, el tamaño muestral en la mayoría de los estudios es pequeño. En nuestro proyecto, desde el año 2001 hasta la fecha actual se han registrado en el Hospital Universitario Miguel Servet 31 casos de tumor fibroso solitario pleural.

Los tumores pleurales fueron descritos por primera vez en el siglo XVIII y no fue hasta el año 1998 cuando fueron reconocidos unas determinadas características anatomopatológicas de malignidad para este tumor fibroso pleural, descritas por England et al.¹ En el 2013, la Organización Mundial de la Salud actualizó la clasificación de los tumores de partes blandas, donde la malignidad fue establecida por los parámetros histológicos que se exponen a continuación: hipercelularidad, actividad mitótica superior a 4, atipia celular, necrosis y márgenes infiltrados.³⁴

El tumor fibroso solitario pleural es un tumor raro de origen mesenquimal. Aunque normalmente son tumores benignos, se han reportado casos en los que después del tratamiento quirúrgico y su completa extirpación, han recidivado o metastatizado, especialmente aquellos con morfología e histología sugestiva de malignidad. La incertidumbre en el comportamiento de estos tumores hace que el seguimiento sea imperativo en todos los pacientes. El comportamiento clínico de los tumores fibrosos solitarios pleurales no se conoce completamente. Aunque la mayor parte de estos tumores se consideran histológicamente benignos, se han publicado casos de recurrencias locales, de aumentos de tamaño en poco tiempo y de metástasis a pesar de su supuesta benignidad primaria.²² En nuestro estudio dos pacientes han sufrido recidivas. En ambos casos se trataban de tumores con sospecha de malignidad y con un alto índice de riesgo de recurrencia. Estos dos casos han sido diferentes tanto en tiempo como en grado de agresividad y de progresión de enfermedad, llegando a ser la causa de muerte de uno de estos pacientes.

Comúnmente se encuentran en la cavidad torácica (80%), aunque también pueden afectar a una gran variedad de sitios anatómicos fuera de la pleura, como retroperitoneo, meninges y cavidades nasales.³⁵

El origen en las diferentes referencias bibliográficas se encuentra habitualmente en la pleura visceral.²² En nuestros pacientes también predominó este origen, después el segundo lugar de localización más frecuente fue a nivel intrapulmonar, seguido de mediastino, pleura parietal y diafragmática.

El tumor fibroso solitario de la pleura tiene una distribución igual en ambos sexos, con predominio entre la quinta y la octava década de edad. Nuestros pacientes presentaban un predominio en mujeres, 18 casos frente 13 detectados en hombres. Y la edad de diagnóstico osciló entre la tercera y la octava década de vida, con un pico de incidencia en torno a los 60 años.

En general se trata de tumores asintomáticos y suelen ser hallazgos incidentales al realizar una radiografía de tórax. En nuestra serie de casos, esto ha sucedido en el 65% de los tumores. En los casos en los que se asocian a manifestaciones clínicas estas se encuentran relacionadas con el tamaño del tumor, con el efecto compresivo o de forma más rara, con la producción de sustancias tumorales. Los síntomas son muy variados y los podemos dividir en intratorácicos y extratorácicos. Los síntomas intratorácicos son debidos a la compresión que ejerce el tumor al crecer sobre el pulmón o por el derrame pleural secundario a la neoplasia. Los síntomas más comunes son la tos, el dolor torácico, el dolor pleural, disnea y la hemoptisis. El motivo de estudio más prevalente en los casos sintomáticos de nuestra muestra ha sido el dolor torácico, el cual se ha presentado en 4 casos. Donde el tamaño tumoral está íntimamente relacionado con la sintomatología de estos pacientes, ya que estos tumores tenían un diámetro superior a los 8 cm, llegando uno de ellos a los 19 cm. En los tumores fibrosos solitarios pleurales de gran tamaño puede llegar a aparecer disnea progresiva en relación con el crecimiento tumoral. El derrame pleural puede aparecer tanto en formas benignas como en malignas, sin embargo, su presencia es infrecuente y se suele asociar a un peor pronóstico.²⁴ En nuestro estudio no se registró derrame pleural en ningún caso.

Entre las manifestaciones extratorácicas más frecuentes se incluyen el dolor articular, y las parestesias en los dedos causadas por el factor de crecimiento derivado del hígado (factor de crecimiento de hepatocitos, HGF) o por la producción excesiva de ácido hialurónico como parte del síndrome de Pierre Marie Bamberg, denominada también osteoartropatía hipertrófica pulmonar. Este síndrome en los tumores fibrosos solitarios pleurales tiene una prevalencia del 35%.³⁶ Sin embargo, en nuestra serie de casos esta ha sido del 6,5%.

Otro motivo de estudio que llevó al diagnóstico de tumor fibroso solitario pleural, es la hipoglucemia intermitente o Síndrome de Doeg-Potter, causada por la producción de IGF-II (factor de crecimiento similar a la insulina II). La prevalencia de este síndrome varía entre el 2% y el 4%, llegando en algún estudio al 14%. Se describe más frecuentemente en tumores localizados en la cavidad pleural derecha con un tamaño superior a 20 cm y con alto potencial mitótico de células tumorales.³⁷ En nuestra serie de casos lo encontramos en dos pacientes de los 31 pacientes de la muestra (6,5%), con una longitud de eje mayor de 18 cm y 24 cm, y con 1 y 7 mitosis por campo de gran aumento respectivamente.^{24,38}

En situaciones raras, también se han notificado casos de ginecomastia y galactorrea en algunos pacientes.³⁹

Ante la sospecha de estos tumores, la radiografía de tórax y la tomografía computarizada son los estudios de imagen de elección. Radiológicamente suelen aparecer como una masa solitaria, bien circunscrita, asociada en escasas ocasiones a derrame pleural, frecuentemente en la parte media baja pulmonar. En nuestro estudio, casi la totalidad de los casos tenían forma ovoide, bordes bien definidos y ninguno se asoció a derrame pleural.

Tanto la tomografía computarizada como la resonancia magnética permiten un estudio más preciso de las características tumorales, de su expansión y de la posible afectación de estructuras vecinas. Para confirmar la sospecha se suele usar preferentemente la tomografía, la cual suele mostrar una baja densidad con una rica vascularización. La presencia de atelectasias, necrosis central o una imagen heterogénea puede hacer difícil el diagnóstico diferencial con otras neoplasias pleurales y pulmonares. Como ocurre en nuestra muestra, la gran mayoría de los tumores presentaron una imagen heterogénea, lo cual complicó el diagnóstico definitivo previo a la intervención quirúrgica. Por lo que la cirugía ha sido una intervención inevitable para el diagnóstico final de todos los casos.

En nuestra muestra no se realizó ninguna prueba invasiva para obtener una muestra tumoral previa a la cirugía, ya que como se ha reportado en numerosos estudios, esta tiene una utilidad cuestionable y su éxito es escaso. En un estudio realizado por *Pusiol y Scialpi*⁴⁰ se analizó la efectividad de las pruebas preoperatorias para el diagnóstico de tumor fibroso solitario de la pleura. Para ello se comparó la biopsia con las pruebas de imagen y se llegó a la siguiente conclusión: la tomografía computarizada podría ser incluso superior a la biopsia. Como reflejan numerosos autores en variados estudios, podemos concluir diciendo que no es preciso realizar sistémicamente una biopsia ante la mínima sospecha, ya que su negatividad no excluye las variedades malignas y no influye en la toma de decisiones quirúrgicas. A causa de la baja rentabilidad de la biopsia en estos tumores, la cirugía es imprescindible para su diagnóstico. En el Hospital Universitario Miguel Servet, bajo la sospecha clínica-radiológica de tumor fibroso solitario pleural, se procede directamente a la intervención quirúrgica, la cual es diagnóstica y terapéutica.

El tratamiento de elección para este tipo de tumores es la resección completa mediante VATS o toracotomía. De cualquier modo, el abordaje quirúrgico debe adaptarse en cada caso concreto. El límite para un procedimiento mínimamente invasivo viene determinado por el tamaño tumoral, siendo el límite máximo en algunas referencias bibliográficas de 5 cm.⁴¹ En los 31 pacientes intervenidos bajo sospecha de tumor fibroso solitario pleural en el Hospital Universitario Miguel Servet, se realizó VATS en 7 casos donde el tamaño tumoral máximo ha sido 5,5 cm para este tiempo de intervención mini-invasiva. Mientras que, en la gran mayoría de casos, se optó por la toracotomía (77,4%).

Los tumores sésiles originados en la pleura visceral, los tumores del parénquima pulmonar, los de la pared torácica o del mediastino, necesitan una resección más amplia incluyendo parte del tejido pulmonar para lograr evitar recidivas.

El éxito del tratamiento está en que los resultados de la cirugía sean óptimos, es decir, que sea posible una resección total del tumor incluyendo las posibles adherencias, debido a que esto puede ser una fuente de recurrencia tumoral.⁴¹

El estudio anatomopatológico postoperatorio es clave para establecer el diagnóstico definitivo de tumor fibroso solitario pleural. Macroscópicamente suelen ser tumores ovoides y encapsulados. Se han publicados tumores fibrosos solitarios pleurales de múltiples tamaños, de 1 a 39 cm de diámetros, con un peso medio que oscila entre los 100 y los 400 gramos. Cuando estos tumores son superiores a los 10 centímetros aumenta el riesgo de malignidad. En nuestra serie, el tamaño tumoral osciló entre los 2 y los 22 cm, presentando un tamaño superior a los 5 cm en el 65% de los casos, teniendo 8 de estos un tamaño que superaba los 10 cm.

En el estudio microscópico, los tumores fibrosos solitarios suelen estar bien delimitados, con células ovoideas o redondeadas e inmersas en fibras de colágeno. En nuestra serie de casos, se ha estudiado el pleomorfismo, la hipo/ hiper celularidad (Fig.13 y 14), el número de mitosis por campo (Fig.15) y las zonas de hemorragias y de necrosis; con el objetivo de poder clasificar los tumores fibrosos solitarios en un contexto de benignidad o de malignidad, lo cual interviene en la agresividad y en el pronóstico del tumor.

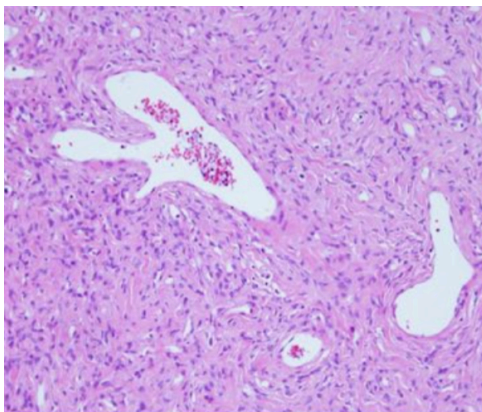


Fig. 13. Patrón con hipocelularidad con estroma de colágeno, uniforme y con pocas mitosis.

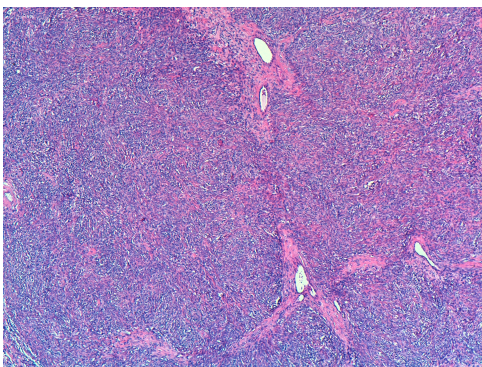


Fig. 14. Hiper celularidad.

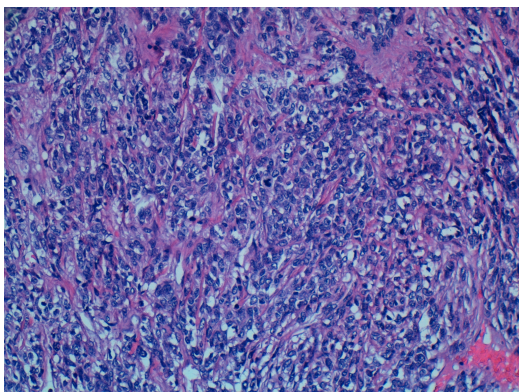


Fig. 15. Mitosis.

Los exámenes de inmunohistoquímica descritos en numerosos estudios, tienen en común que las células tumorales son negativas para creatina y positivas para vimentina, CD34 y Bcl-2, pero esta positividad no es del todo específica de esta neoplasia.⁴² A partir de la experiencia obtenida en nuestro estudio, podemos afirmar la relación existente entre tumor fibroso solitario pleural y la positividad que tiene en la gran mayoría de los casos para vimentina, CD34, bcl-2, STAT6, así como el índice de proliferación ki67.

A día de hoy, se considera la reactividad positiva STAT6 la más evidente y relevante (> 95%). En diversos estudios realizados, se han clasificado en función de la intensidad de reacción de este marcador. Se ha interpretado como negativa cuando no hay reacción (0%), leve (1-24%), moderada (50-75%) y severa (76-100%).⁴³ Este marcador se ha estudiado en 29 casos de los 31 que comprende la muestra. Ha sido negativo en un único caso, mientras que en el resto ha sido positivo. Esta positividad ha sido débil en el 12,9% de los tumores, moderada en el 16,1% y fuerte en el 61,3%. Como hemos comprobado en el estudio, este nuevo marcador de inmunohistoquímica está siendo en la actualidad, de gran utilidad para el diagnóstico de confirmación de los tumores fibrosos pleurales, especialmente en aquellos casos que sean CD34 negativos. En nuestro estudio únicamente hay un caso que presenta negatividad para STAT6 y positividad para CD34. También hemos tenido un caso de todos los analizados en la serie, de negatividad para CD34 y positividad para el resto de marcadores tumorales (vimentina, bcl-2, STAT6 y ki67 del 10%).

Una de los avances de estudio presentes y futuros en la investigación de estas neoplasias es el análisis de fusión genética NAB2-STAT6. Existen ensayos de RT-PCR donde se ha estudiado NAB2-STAT6, se ha observado una reactividad nuclear fuerte y difusa casi en la totalidad de los casos.⁴³

Además, se ha descrito que la transcripción de *NAB2ex4-STAT6ex2/3* se relaciona con una edad de presentación mayor (>55 años). Mientras que aquellos pacientes con la siguiente variante, *NAB2ex6-STAT6ex16/17*, tenían una edad de presentación más joven, por debajo de los 55 años. Lo cual indica una variabilidad vinculada con la edad en las composiciones de los exones de las transcripciones de fusión NAB2-STAT6. No obstante, no se ha logrado establecer una relación entre las variantes de fusión NAB2-

STAT6 con la supervivencia libre de enfermedad.⁴³

Asimismo, también se ha descrito que ciertos tumores pueden ser positivos para actina del músculo liso (SMA), antígeno de membrana epitelial (EMA), desmina, proteína S100 o queratina.

El potencial de malignidad de estos tumores aún no tiene unos criterios especificados ni unificados. El comportamiento biológico de la mayoría de los tumores fibrosos solitarios pleurales es benigno, presentando un bajo potencial de malignidad. La mayoría de los estudios acerca de esta neoplasia, coinciden en que los tumores de un tamaño grande (8–13 cm), que infiltran, con un número de mitosis elevado, con hiper celularidad, con zonas de necrosis central o hemorragia, o asociados a derrame; tienen una mayor tendencia a mostrar un comportamiento maligno con una mayor agresividad.⁴⁴ Sin embargo, otros autores reflejan que el tamaño tumoral, su ubicación, la presencia de síntomas o el hecho de que se basa en la pleura visceral o parietal, no son pruebas inequívocas de la mayor posibilidad de recurrencia tumoral e intervalo de supervivencia acortado.²⁴

El diagnóstico definitivo que define al tumor fibroso solitario pleural en benigno o maligno se basa en la evaluación anatomopatológica de 4 criterios histológicos propuestos por *England et al.* previamente comentados.¹ Estos criterios se analizaron en nuestro estudio para enfocar a cada tumor hacia un comportamiento más benigno o más maligno, con los resultados expuestos anteriormente (Tabla 6).

De acuerdo con los hallazgos macroscópicos obtenidos tras la cirugía y las características histológicas, *De Perrot* propuso una clasificación mediante la cual se trata de predecir con mayor precisión el comportamiento futuro de estos tumores.³⁰

Pero actualmente, se utilizan los criterios propuesto por *Tapias et al.*, los cuales fueron aplicados a nuestro estudio. *Tapias et al.* propusieron un nuevo sistema de clasificación que engloba los dos anteriores, integra las características microscópicas y las macroscópicas del tumor, para lograr así una mejor predicción del riesgo de recurrencia de enfermedad. En el estudio realizado por *Tapias et al.* se observó la asociación existente entre el riesgo de recurrencia y el tamaño tumoral superior a los 10 cm, la hiper celularidad, la presencia de necrosis o hemorragia y el número de mitosis por campo superior o igual a 4. Así a partir de estos parámetros, los pacientes clasificados de alto riesgo tuvieron recurrencias significativamente mayores en comparación con los de bajo riesgo, donde la probabilidad aproximada de padecer una recidiva era del 2,5%. Mientras que los pacientes clasificados como alto riesgo, tenían un peor pronóstico. La supervivencia estimada a los 5, a los 10 a los 15 años de los pacientes de bajo riesgo era del 96.2%, del 91.0% y del 89.1%, respectivamente. Mientras que los pacientes clasificados de alto riesgo eran del 75.8%, del 72.7%, y del 65.5%.³² Los pacientes de alto riesgo tuvieron resecciones más amplias y recibieron tratamiento adyuvante en los estudios realizados por *Tapias et al.*

En nuestra muestra de casos, 25 casos fueron clasificados como tumores de bajo riesgo mientras que 6 fueron de alto riesgo. Al correlacionar los resultados con la clasificación propuesta por Tapias et al., observamos una relación existente entre las diferentes características tumorales y el riesgo de recurrencias. La media de edad en los tumores de bajo riesgo es de 58 años, mientras que en los de alto riesgo aumenta 10 años (68 años de media). La media del tamaño tumoral en los casos de bajo riesgo es de 7 cm, en contraposición con los de alto riesgo, donde podemos observar un claro aumento de la longitud del eje mayor de la masa tumoral, 18 cm. Fueron de alto riesgo en un 18,2% de los tumores sésiles, siendo el 80% de los pediculados de bajo riesgo. El único caso con origen en la pleura parietal, ha sido de alto riesgo. Los marcadores de inmunohistoquímica al aumentar la positividad (vimentina, CD34, bcl-2, STAT-6, ki67%), también aumenta la puntuación del índice de Tapias y, por ende, el riesgo de recurrencias. Lo mismo sucede con las características anatomopatológicas (hipercelularidad, zonas de necrosis o hemorragia y número de mitosis ≥ 4), si estas características histológicas de malignidad están presentes, existe un mayor porcentaje de casos con una puntuación Tapias superior o igual a 3. En los casos de bajo riesgo según Tapias et al. ninguno de ellos presentó recidiva, mientras que los 6 casos que tenían una puntuación ≥ 3 , en 2 pacientes hemos registrado recidiva.

Los casos de alto riesgo, presentaron dos una puntuación de 3 puntos, de 4 puntos en 3 casos y hubo un tumor 6 puntos. Los dos casos de nuestro estudio que sufrieron una recidiva tumoral, tenían una puntuación de Tapias et al. de 4 puntos, lo cual se correlaciona con un elevado potencial de malignidad. El tumor con mayor puntuación (6 puntos), no tuvo recidiva y la paciente falleció por otras causas, a los 92 años, tras 8 años de supervivencia libre de enfermedad. Era un tumor de 16 cm con origen en la pleura parietal, no pediculado, localizado en la pared torácica, el cual precisó una exéresis en bloque con pared torácica; con positividad para vimentina, CD34, bcl-2, p53 y con índice de proliferación para ki67 del 70%. La histología presentaba hipercelularidad, pleomorfismo, zonas de necrosis (10%) y de hemorragia y 10 mitosis por campo de gran aumento. La puntuación de Tapias en este caso fue la mayor puntuación registrada en el estudio, pero a pesar de la malignidad esperada en este tumor, no se ha registrado comportamiento agresivo a día de hoy. Los otros tres casos de alto riesgo registrados en el estudio carecieron de recurrencia tumoral.

Podemos confirmar que existe una estrecha relación descrita en previos estudios entre este sistema de puntuación y su riesgo de recurrencias. Pero debemos matizar que un tumor de alto riesgo no es sinónimo de recidiva, pero un tumor de bajo riesgo es muy improbable que sufra una recurrencia tumoral.

Según la clasificación establecida por Tapias et al., los pacientes clasificados con bajo riesgo pueden beneficiarse de una estrategia de vigilancia postoperatoria menos agresiva y no serían considerados para las terapias adyuvantes de rutina. Sin embargo, los pacientes con tumor fibroso solitario pleural y puntuaciones altas que se consideran de alto riesgo pueden precisar cirugías con resecciones más amplias, estrategias de vigilancia

mucho más estrecha y considerarse la necesidad de terapia adyuvante, si realmente se demuestra eficacia en futuros estudios.

El tratamiento adyuvante, tanto quimioterapia como radioterapia, está todavía en discusión. Esporádicamente se ha empleado la terapia adyuvante postoperatoria con radioterapia, quimioterapia o ambas, aunque su beneficio no ha sido aún demostrado. En nuestros casos ninguno de los pacientes, independientemente de su clasificación de agresividad, ha recibido tratamiento adyuvante.

Como exponen otros autores, el riesgo de recurrencia puede ser de hasta el 30%.⁴⁵

Las tasas de supervivencia a los cinco años tras la resección radical del tumor, se encuentra entorno al 90%, y a los diez años alrededor del 86%.⁴⁵ En nuestra muestra el riesgo de recurrencias en el grupo de alto riesgo es del 19,4% (Score Tapias et al. ≥ 3), presentándose finalmente en 2 casos del total de los pacientes (6,4%). La tasa de supervivencia ha sido del 87,2%, de los 31 pacientes uno de ellos ha fallecido por progresión de la enfermedad y tres por causa ajena al tumor.

A pesar de la benignidad histológica que suelen presentar estos tumores, deben de ser resecaados por su capacidad de crecimiento local y la posibilidad de malignización futura. El pronóstico de este tipo de tumor es muy bueno si se logra realizar una resección completa. Pero independientemente del riesgo de recidiva y del tipo de intervención realizada, es aconsejable realizar un seguimiento clínico y radiológico anual de todos los pacientes debido a la incertidumbre de comportamiento a largo plazo. Todos los casos diagnosticados de tumor fibroso solitario pleural en el Hospital Universitario Miguel Servet tras la cirugía han tenido un seguimiento extendido en el tiempo.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Estamos ante una neoplasia poco común, con una baja prevalencia y, por consiguiente, con un número de estudios inferior al deseado. Nuestro estudio tiene sus limitaciones.

Lo primero, es un proyecto con un número de pacientes reducido (31 casos). Se trata de una muestra de pequeño tamaño debido a la baja prevalencia de la enfermedad y, por lo tanto, la validez externa del estudio está limitada.

Lo segundo, la recogida de datos no fue completa en todos los pacientes y determinados parámetros del estudio no fueron registrados en casos concretos. Esto sucedió principalmente con los marcadores de inmunohistoquímica, con la anatomía patológica y con las características radiológicas. El estudio de los marcadores tumorales no fue el mismo en todos los pacientes. El informe del anatomopatólogo varió en cuanto a la descripción de la muestra. Y, por último, el estudio por imagen en los casos registrados más antiguos no se pudo recuperar; porque la estandarización de la historia electrónica en Aragón llegó posterior a la fecha de inicio de la recogida de datos de este proyecto.

En consecuencia, de ser un análisis retrospectivo existen lo que denominamos casos perdidos. Los casos perdidos son pacientes en los que, por diversos motivos previamente comentados, no tenemos la unanimidad deseada en la recogida de datos. Debido a lo cual, determinados parámetros en casos concretos al no ser estudiados en la práctica clínica no han podido ser recogidos en la muestra de estudio.

Por otra parte, la referida limitación en la cantidad de datos disponibles debida a la baja prevalencia de la enfermedad y la ínfima incidencia de eventos adversos, no permiten efectuar un estudio analítico respecto a la identificación de factores de riesgo a partir de nuestra casuística.

7. CONCLUSIONES

De forma general los tumores fibrosos solitarios de la pleura son benignos y asintomáticos. Sin embargo, su evolución es impredecible, por lo que se recomienda realizar siempre una resección completa y un seguimiento a largo plazo.

El diagnóstico definitivo se obtiene tras la intervención quirúrgica, la cual se realiza bajo sospecha clínicoradiológica sin biopsia previa. La cirugía es el gold estándar de esta neoplasia, es tanto diagnóstica como terapéutica en la gran mayoría de casos.

El estudio de los marcadores inmunohistoquímicos es clave para establecer el diagnóstico de tumor fibroso solitario pleural. existe una clara reacción positiva para vimentina, CD34, bcl-2 y STAT6. Es importante recalcar la utilidad diagnóstica de la STAT6 reflejada en nuestro estudio, la cual es un tema novedoso y susceptible de futuros estudios.

Independientemente de la benignidad o malignidad esperada en cada caso, todos van a tener un seguimiento extendido en el tiempo.

En la actualidad, es importante calcular la puntuación establecida por Tapies et al. para establecer el riesgo de recidiva tumoral en cada caso. Es fácil de aplicar en la práctica clínica. Sirve para guiar la vigilancia postoperatoria, proporcionando una discriminación de aquellos pacientes de alto riesgo que podrían beneficiarse de un seguimiento más estrecho y de terapias adyuvantes.

Basándonos en los resultados de nuestro estudio podemos concluir diciendo que el tumor fibroso solitario pleural de alto riesgo no es sinónimo de recidiva, pero el tumor fibroso solitario pleural de bajo riesgo es muy improbable que sufra una recurrencia tumoral.

El pronóstico del tumor fibroso solitario pleural es bueno, tiene una alta tasa de supervivencia a largo plazo y los casos con recidivas tanto en nuestro estudio como en la bibliografía son escasos.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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* 1989; 13: 640-658.
2. Carlos BM. Embriología humana y biología del desarrollo. Madrid: Harcourt; 2001; p 92-109
3. Spemann H. Embryonic development and induction. New York: Yale University Press; 1938.
4. Moya J, Serrano T, Escobar I, et al. Morfología pleural. En: Guijarro R, Deu M, Álvarez A. Patología de la pleura. Madrid: Médica Panamericana; 2013: 1-21.
5. Chretien J, Huchon GJ. Anatomy and physiology of pleura space. New contributions to understanding of pleura space structure and function. 1ª ed. International Trends in General Thoracic Surgery. Vol. 6. Estados Unidos. The C.V. Morsby Company, 1990: 4-9.
6. Taube JM, Askin FB, Brock MV, et al. Impact of elastic staining on the staging of peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol*. 2007;31: 953-956.
7. Mackinnon P, Morris J. Anatomía Funcional de tórax y abdomen. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1993; 2: 24-67.
8. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica, 10ª ed. Madrid: McGrawHill Interamericana; 2001; p. 546-588.
9. Mehran RJ, Deslauriers J. Anatomy and physiology of pleura space. En: Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut A, Luketich JD, Rice TW. Pearson's thoracic surgery. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p. 1001-1007.
10. Feller-Kopman DJ, Reddy B, DeCamp M, Diekemper R, Gould M, Henry T et al. Management of malignant pleural effusions. *Am J Resp Crit Care Med*. 2000; 2: 1987- 2001.
11. García J. Patología de la pleura: derrames pleurales, neumotórax y tumores pleurales. En: Miguelena JM. Cirugía para el grado de medicina. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2019. p.225-232.
12. Antunes G, Neville E. Management of malignant pleural effusions. *Am J Resp Crit Care Med*. 2000; 55: 981-983.
13. Rusch W. Diagnóstico y tratamiento del mesotelioma pleural maligno. En: Fernandez Fau L, Freixeney Gilart J, eds. Tratado de cirugía torácica. Madrid: Editores médicos; 2010; 1207-1225.
14. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT MR imaging and PET Radiographics. *J Thorac Imag*. 2006; 1, 105-119.
15. Creaney J, Dick IM, Segal AM, et al. Pleural effusion hyaluronic acid as a prognostic marker in pleural malignant mesothelioma. *Lung Cancer*. 2003; 3, 491-498.

16. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2010; 3, 479-495.
17. Pantazopoulos I, Boura P, Xanthos T, et al. Effectiveness of mesothelin family proteins and osteopontin for malignant mesothelioma. *Eur Respir J*. 2013; 41, 706-715.
18. Gueugnon F, Leclercq S, Blanquart C, et al. Identification of novel markers for the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Pathol*. 2011; 3, 1033-1042.
19. Flores RM. Surgical options in malignant pleural mesothelioma: Extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2009; 2, 149-153.
20. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2012; 4, 737-743.
21. Abu Arab W. Solitary fibrous tumours of the pleura. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 60: 468-473.
22. Cardillo G, Facciolo F, Carvazzana AO: Localized solitary fibrous tumors of the pleura: An analysis of 55 patients. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70: 1808-1812.
23. Enon S, Kilic D, Yuksel C, et al. Benign localized fibrous tumor of the pleura: report of 25 new cases. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 60: 468-473.
24. Lococo F, Cesario A, Cardillo G, et al. Malignant solitary fibrous tumors of pleura. Retrospective review of a multicenter series. *J Thorac oncol*. 2012; 7: 1698-1706.
25. Lahon B, Mercier O, Fadel E, et al. Solitary fibrous tumor of the pleura: outcomes of 157 complete resections in a asingle center. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94: 394-400.
26. Gaint DT, Bokhari A, Shatt Sm, et al. Imagining features of solitary fibrous tumors. *Am J Roentgenol*. 2011; 196: 487-495.
27. Barrettara B, Napoli G, Lacitignola A, et al. Fibrous lung tumor: a peculiar case. *J Thorac Dis*. 2013; 5: 179–180.
28. Gengler C, Guillou L. Solitary fibrous tumour and haemangiopericytoma: evolution of a concept. *HPC*, 2006; 48: 63-74.
29. Cieřlik-Wolski lB, Pryt L, Szlachcińska A, et al. Solitary fibrous tumor of the pleura – analysis of 18 cases. *Thorac Surg* .2015; 12): 209-212.
30. De Perrot M, Fischer S, Bründler MA, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 285–293.
31. Park MS, Patel SR, Ludwig JA, et al. Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer*, 2011; 117: 4939-4947.

32. Tapias LF, Mino Kenudson M, Lee H, et al. Risk factor analysis for the recurrence of resected solitary fibrous tumours of the pleura: a 33-year experience and proposal for scoring system. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2013; 44: 116.
33. Chong S, Kim TS, Cho EY, et al. Benign localized fibrous tumour of the pleura: CT features with histopathological correlations. *Clin Radiology*. 2006; 61: 875-882.
34. Fletcher DM, Bridge JA, Lee JC. Extrapleural solitary fibrous tumor. *World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon, France: IARC Press; 2013; 81.
35. Takizawa I, Saito T, Kitamura Y, et al. Primary solitary fibrous tumor (SFT) in the retroperitoneum. *Urol Oncol* 2008; 26: 254–259.
36. Dynes MC, White EM, Fry WA, et al. Imaging manifestations of pleural tumors. *Radiographics* 1992; 12: 1191-201.
37. Maeda S, Sugita M, Sagawa M, et al. Solitary fibrous tumor of the pleura suddenly induced hypoglycemia before surgical treatment. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17: 293-296.
38. Li Z, Wang J, Zhu Q, et al. Huge solitary fibrous tumor of the pleura with hypoglycemia and hypokalemia: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 20: 165-168.
39. Sakellaridis T, Koukis I, Marouflidou T, et al. Intrapulmonary solitary fibrous tumor masquerade sigmoid adenocarcinoma metastasis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 46: 295–298.
40. Pusiol T and Scialpi M. Role of computed tomography in the preoperative diagnosis of giant benign solitary fibrous tumor pleura. *Lung India* 2013; 30: 82–85.
41. Orki A, Kosar A, Akin O, et al. Solitary fibrous tumor of the pleura. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 287-290.
42. Liu CC, Wang HW, Li FY, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinicopathological characteristics, immunohistochemical profiles, and surgical outcomes with longterm follow up. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 291-297.
43. Shih CH, Chien L, Yu CK, et al. The clinicopathological significance of NAB2- STAT6 gene fusions in 52 cases of intrathoracic solitary fibrous tumors. *Cancer Med*. 2016; 5: 159-168.
44. Boddaert G, Guiraudet P, Grand B, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: a poorly defined malignancy profile. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 1025-1031.
45. Szkorupa M, Klein J, Bohanes T, et al. Solitary fibrous tumor of pleural cavity. *Rozhl Chir* 2010; 89: 750-53.

9. ANEXOS

Anexo I. FIGURAS

- Fig. 1 y 2: Abernethy P, Cuete D. Pleural metastases. Radiopaedia. Disponible en: <https://radiopaedia.org/articles/pleural-metastases?lang=us> (Pág. 12 y 15)
- Fig. 3: Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Trabis WD. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since 2004 Classification. J Thorac Onc. 2016; 11(2): 144. (Pág. 17)
- Fig. 4: Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Trabis WD. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since 2004 Classification. J Thorac Onc. 2016; 11(2): 150. (Pág. 21)
- Fig. 5: Cieślik-Wolski IB, Pryt L, Szlachcińska A, Walczak-Pasz G, Jesionek-Kupnicka D, Kozak J. Solitary fibrous tumor of the pleura – analysis of 18 cases. Thorac Surg .2015; 12 (3): 214. (Pág. 23)
- Fig. 6: Guo J, Chu X, Sun Y, Zhang L y Zhou N. Giant solitary fibrous tumor of the pleura: An analysis of five patients. World J Sug 2010; 34: 2553-2557. (Pág. 23)
- Fig. 7: Cieślik-Wolski IB, Pryt L, Szlachcińska A, Walczak-Pasz G, Jesionek-Kupnicka D, Kozak J. Solitary fibrous tumor of the pleura – analysis of 18 cases. Thorac Surg .2015; 12 (3): 213. (Pág. 24)
- Fig. 8: Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Trabis WD. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since 2004 Classification. J Thorac Onc. 2016; 11(2): 150. (Pág. 25)
- Fig. 9: Cieślik-Wolski IB, Pryt L, Szlachcińska A, Walczak-Pasz G, Jesionek-Kupnicka D, Kozak J. Solitary fibrous tumor of the pleura – analysis of 18 cases. Thorac Surg .2015; 12 (3): 210. (Pág. 27)
- Fig. 10, 11 y 12: Fuente propia. (Pág. 36, 37 y 39)
- Fig. 13: Shih-Chiang Huang, Chien-Feng Li, Yu-Chien Kao, I-Chieh Chuang, Hui-Chun Tai, Jen-Wei Tsai et al. The clinicopathological significance of NAB2-STAT6 gene fusions in 52 cases of intrathoracic solitary fibrous tumors. Cancer Med. 2016; 5(2): 162. (Pág. 44)
- Fig. 14 y 15: Fuente propia. (Pág. 44 y 45)

Anexo II. TABLAS

- Tabla 1. Hallazgos histológicos. *(Pág. 26)*
- Tabla 2. Clasificación De Perrot et al. *(Pág. 26)*
- Tabla 3. Características tumorales según Índice Tapias. *(Pág. 28)*
- Tabla 4. Variables del estudio y tipo de variable estadística. *(Pág.33)*
- Tabla 5. Características clinicopatológicas y marcadores tumorales. *(Pág. 37)*
- Tabla 6. Hallazgos histológicos. *(Pág. 38)*
- Tabla 7. Descripción de los pacientes. *(Pág. 40)*