

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

# Mesotelioma Peritoneal Multikistiko Onberaren Berrikusketa eta Kasu Aurkezpena

Egilea /Autor:  
Garazi Astiazaran Aleman  
Zuzendaria / Director/a:  
Maddi Garmendia Irizar

© 2021; Garazi Astiazaran Aleman



## AURKIBIDEA

1. SARRERA .....	1
2. HELBURUA .....	4
3. MATERIAL ETA METODOAK .....	5
4. BERRIKUSKETA .....	7
4.1. EPIDEMIOLOGIA .....	7
4.2. ETIOPATOGENIA .....	7
4.3. KLINIKA .....	8
4.4. DIAGNOSIA .....	8
4.4.1. Irudi frogak .....	9
4.4.1.1. OT eta EKO .....	9
4.4.1.2. RM .....	10
4.4.2. Anatomia Patologikoa .....	10
4.4.2.1. Azterketa makroskopikoa .....	10
4.4.2.2. Mikroskopio optikoa .....	11
4.4.2.3. Mikroskopio elektronikoa .....	13
4.4.2.4. Immunohistokimika eta FISH .....	13
4.4.3. Diagnostiko diferentziala .....	16
4.5. TRATAMENDU AUKERAK .....	18
4.5.1. Jarraipena soilik .....	18
4.5.2. Kirurgia .....	19
4.5.3. Zitoerredukzio kirurgia eta kimioterapia intraperitoneal hipertermikoa (HIPEC) .....	19
4.5.4. Laparoscopia + laser terapia .....	19
4.5.5. Terapia hormonal .....	20
4.5.6. Eskleroterapia .....	20
4.5.7. Rapamizina/sirolimus .....	21
4.5.8. Jarraipena .....	21
4.6. PRONOSTIKOA .....	22
5. KASU AURKEZPENA .....	23
5.1. FROGA GEHIGARRIAK .....	23
5.1.1. Ekografia .....	23
5.1.2. Erresonantzia Magnetikoa .....	23
5.1.3. Ordenagailu bidezko Tomografia .....	24

5.1.4. Tumore markatzaileak .....	25
5.1.5. Laparoscopia diagnostikoa.....	25
5.2. AZTERKETA ANATOMOPATOLOGIKOA.....	25
5.3. MANEIUA .....	32
6. ONDORIOAK ETA EZTABAIDA .....	34
7. BIBLIOGRAFIA .....	38
1 ANEXO A : ETIKA KOMITEA.....	47
2 ANEXO A : DONOSTIAKO UNIBERTSITATE OSPITALEKO KARTZINOMATOSI PERITONEALAREN PROGRAMA.....	48

## TAULA ETA IRUDIEN AURKIBIDEA

### Irudien aurkibidea

1. Irudia. 20 egun inguruko enbrioaren zeharkako mozketak.....	1
2. Irudia. Ebakuntza aurreko Erresonantzia Magnetikoa, T2 sekuentzia .....	24
3. Irudia. Hematoxilina-Eosina tindaketa.....	27
4. Irudia. Hematoxilina-Eosina tindaketa, 3. irudiaren handipena.....	28
5. Irudia. Hematoxilina-Eosina tindaketa.....	28
6. Irudia. Hematoxilina-Eosina tindaketa handipen handia. ....	29
7. Irudia. WT-1 tindaketa immunohistokimikoa.....	29
8. Irudia. Kalretinina tindaketa immunohistokimikoa .....	30
9. Irudia. PAX-8 tindaketa immunohistokimikoa.....	30
10. Irudia. D2-40 tindaketa immunohistokimikoa .....	31
11. Irudia. CK5/6 tindaketa immunohistokimikoa.....	31
12. Irudia. BerEP4 tindaketa immunohistokimikoa .....	32

### Taulen aurkibidea

1. Taula. Mesotelioma gaiztoaren eta MPMOaren diagnostiko diferentzial histologikoa.....	12
2. Taula. MPMOaren perfil immunohistokimikoa.....	14
3. Taula. MPMOaren diagnostiko diferentzial immunohistokimikoa .....	16
4. Taula. Biopsiaren perfil immunohistokimikoa .....	26
5. Taula. Biopsien araberako lesioaren hedapen topografikoa. ....	27

**LABURBILDURAK:** (agertzen diren ordenean)

MPMO: Mesotelioma Peritoneal Multikistiko Onbera

PAAF: Punción-Aspiración con Aguja Fina (Orratz Fin bidezko Puntzio-Aspirazioa)

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa (Orratz Lodi bidezko Biopsia)

H-E: Hematoxilina-Eosina

ER: Estrogen receptor (estrogeno hartzaile)

PR: Progesterone receptor (progesterona hartzaile)

FISH: fluorescence in situ hybridization (Fluoreszentzia bidezko in situ hibridazioa)

IHK: Immunohistokimika

WT-1: Wilms' tumor suppressor gene1 (Wilmsen gene tumore supresorea 1)

BAP1: BRCA1-associated protein 1 (BRCA1arekin asoziatutako 1 proteina)

GLUT-1: glucose transporter 1 (glukosa garraiatzailea 1)

IMP-3: Insulin-like growth factor 2 Messenger RNA-binding Protein 3 (Intsulina erako 2 hazkuntza faktorearen RNA mezulariaren 3 proteina-lotzailea)

EMA: Epithelial Membrane Antigen (Epitelio Mintz Antigenoa)

HIPEC: Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (Peritoneo barneko kimioterapia hipertermikoa)

mTOR: Mechanistic target of rapamycin (Rapamizinen itu mekanikoa)

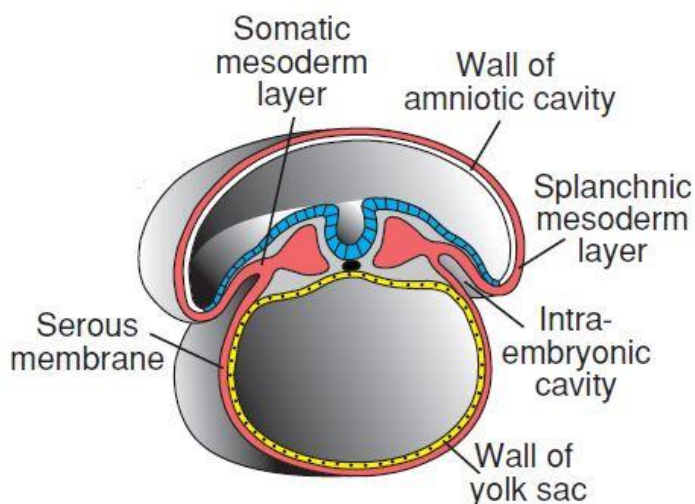
CEA: Carcinoembryonic antigen (Antigeno Kartzinoenbrionarioa)

CA (CA125, CA19.9): Carbohydrate antigen (Karbohidrato Antigenoa)

## 1. SARRERA

Mesotelioma Multikistiko Peritoneal Onbera, izenak dioen bezala peritoneoan agertzen den eta mesotelioz osaturiko egitura kistiko onbera da. Mesoteliomak mesotelio delako egituratik sortzen diren tumoreak dira. Egitura hau gorputzeko zenbait barrunbe eta organo estaltzen dituen estaldura mintz serosoa da eta estaltzen duen gunearen arabera izen desberdina hartzen du; hala nola pleura (barrunbe torazikoan), perikardioa (bihotza estaliz), peritoneoa (barrunbe abdominalean) eta ugaltze organoetan ageri diren tunika seroso eta baginalak. Organoak biltzen dituen mesotelio geruzari errai mesotelioa deritzo, eta gorputzeko pareta estaltzen duenari berriz, mesotelio parietala (1).

Mesotelioa mesodermotik eratzen den ehuna da. Mesodermoa enbriogenesiaren 20. egunaren inguruan hasten da desberdintzen; batetik, barrunbe intraenbrionikoa osatzen duten mesodermo somatikoaren zelulek mesotelio parietala eratuko dute, eta bestetik, mesodermo esplaknikoaren zelulak errai mesotelioaren osagai bilakatuko dira (1. Irudia) (2).



**1. Irudia. 20 egun inguruko enbrioiaren zeharkako mozketaren irudia.** Alboko mesodermo plaka mesodermo esplakniko eta mesodermo somatikoan bereizten ari da (2).

Egitura histologiko arrunta xafla basalari lotuta dagoen epitelio lau ezkatatsu bakunak osatzen du, nahiz eta zenbait lekutan epitelio kubiko bakuna aurki dezakegun; lesiodun guneeetan eta omentoaren gune linfoideetan besteak beste. Argi aldeko gainazala mikrobelloitatez estalia dago, eta hauen artean dagoen likido seroso eta proteikoak marruskadura baxuko gainazal bat sortzen du organoen artean, mugimendu intrazelomikoa errazteko; bihotzaren ponpatzea eta biriken aireztatzea adibidez (1).

Mesotelioaren funtzioen artean, mugimendua errazteaz gain, lubrikante horren eta mesotelioak ekoizten dituen glikosaminoglikanoei esker organismoa infekzioen eta tumoreen diseminazioaren aurka babesten du. Hala ere, hori ez da mesotelioak immunitate sisteman duen funtzio bakarra, mesotelio zelulak zelula antigeno-aurkezleak baitira, leukozitoen migrazioa errazten baitute eta azkenik zitokina proinflamatorioak sintetizatzen baitituzte hazkuntza faktore eta matrize extrazelularreko proteinez gain, serosaren konponketa egiteko. Azkenik, mesotelioak likido eta partikulen garraioan, koagulazioan eta fibrinolisian ere eragina dauka (1).

Beste ehunetako tumoreak bezala, mesotelioma zelulen gehiegizko hazkuntzaren ondorioz sortzen den patologia da, mesotelioa dagoen edozein gunetan sor daitekeena. Mesoteliomak onberak ala gaiztoak izan daitezke. Mesotelioma gaiztoen artean %65-70ak pleuran du jatorria, %30ak inguruk peritoneoan eta %5ak baina gutxiagok perikardioan, tunika baginalisean eta tunika serosoan. Hauetan ohikoena pleurako mesotelioma gaiztoa da, eta beste zenbait mesotelioma bezala asbestoaren esposizioari oso lotuta dago, asoziazio honek eragin zuelarik herrialde askotan asbestoaren erabileraren debekua (3).

Mesotelioma onberak askoz ere ezohikoagoak dira eta haien artean aurki dezakegu Mesotelioma Peritoneal Multikistiko Onbera. Tumore mota hau 1928an deskribatu zuen lehen aldiz Plaut medikuak, umetokiko leiomiomen kirurgia batean horma fineko lesio kistiko bat aurkitu zuenean intzidentalki (4). Hala ere, autore askok babesten dute Ralph Mennemeyer eta Michael Smith medikuak izan zirela patologia hau deskribatzen lehenak, hauek izan baitziren mikroskopia elektronikoa bidez Mesotelioma Peritoneal Multikistiko Onbera jatorri mesoteliala baieztatu zutenak. Mennemeyer eta Smithek 1979an deskribatu zuten tumore hau linfangioma bat zuela susmatzen zuten paziente batean. Pazientearen kontrol sintomatologikorako egindako



hirugarren operazioko laginak mikroskopio elektronikoan aztertzean ongi diferentziatutako mesotelio zelulek osatutako kisteak aurkitu zituzten (5). Esan bezala, Mesotelioma Peritoneal Multikistiko Onbera entitate ezohikoa da, izan ere 1979tik 2017ra 200 kasu inguru soilik argitaratu ziren (6), eta bere intzidentzia 0,15/100.000koa dela estimatzen da (7).

Lan honetan patologiari Mesotelioma Peritoneal Multikistiko Onbera (MPMO laburtzeko) deituko bazaio ere, bibliografian beste zenbait izenez ere aurki daiteke, hala nola “Mesotelioma Kistikoa”, “Peritoneoko Hantura Kisteak” “Ebakuntzaondoko Peritoneoko Kisteak” eta “Peritoneoko Inklusio Kiste Multilokukatuak”.

## **2. HELBURUA**

Duela gutxi Donostiako Unibertsitate Ospitalera ondoren Mesotelioma Peritoneal Multikistiko Onbera diagnostikatuko zitzaion paziente bat artatu zen, eta patologia oso ezohikoa denez, hasieran irudi erradiologikoak zirela eta kartzinomatosi peritoneal edo pseudomixoma peritoneala izango zelako susmoa izan zen.

Hori dela eta, lan honen bidez patologia ezohiko honen berrikusketa bat egin nahi izan da informazio berriztatu eta ahalik eta osoena izateko, eta etorkizunean geroz eta gehiago diagnostikatzen ari den patologia hau kontuan hartu dadin diagnostiko diferentzian.

Bestetik, Donostiako Unibertsitate Ospitalean izandako kasuaren aurkezpena egingo da, bere berezitasunak azaltzeko eta patologia ezohikoen kasuan esperientzia indibiduala hedatzea garrantzitsua delako. Era berean, berrikusketaren informazioa ospitaleko kasuarekin alderatuko da, desberdintasunak ikusteko.

### 3. MATERIAL ETA METODOAK

Lan honetako berrikusketa egiteko bilaketa bibliografikoa egin da ondorengo datu baseetan: PubMed, Researchgate, Cochrane liburutegia eta elsevier. Bilaketan honako termino hauek bilatu dira: “Multicystic Peritoneal Mesothelioma”, “Peritoneal Inclusion Cyst”. Horietaz gain, berrikusketarako beharrezkoak ziren datu gehigarriak biltzeko “Malignant Mesothelioma”, “sirolimus”, “Cystic Lymphangioma” eta “mesothelium” terminoak ere erabili dira bilaketa egiterako orduan. Bestetik, aztertutako artikuluen bibliografia ere erabili zen ahalik eta informazio gehien eskuratzen zela bermatzeko. Informazio iturri fisikoei dagokienez, Euskal Herriko Unibertsitateko Medikuntza eta Erizaintza Fakultatearen Donostiako Irakasguneko liburutegian eskuragarri dauden liburuak eta Donostia Unibertsitate Ospitaleko Anatomia Patologikoa saileko liburuak erabili dira, “Mesotelioma” eta “Mesotelio” gaiak aztertuz.

PubMed datubasean bilaketak egiteko hasiera batean “Free Full Text”, “English”, “Spanish” eta “Humans” aukerak erabili ziren. Ondoren, “OR” boolear operadorea erabili da patologiarri buruz eskuragarri dauden artikulua guztiak lortzeko, “Multicystic Peritoneal Mesothelioma OR Peritoneal Inclusion Cyst” bilatuz.

Patologia ezohikoa izanik, artikulua zaharretik hasita 2021/04/13 arte publikatutako artikulua hartu ziren kontuan bilaketan. Era honetan 237 artikulua lortu dira. Artikulu horiek hartuta bigarren baheketa bat egin da artikuluen izenburua eta beharrezko kasuetan abstract-a irakurriz, informazio egokiena hautatzeko. Bestetik, interesgarriak ziruditen baina irakurketa askea ahalbideturik ez zeukaten zenbait artikulua lortzeko egileei zuzenean eskatu zaie artikulua Researchgate weborriaren bidez. Artikuluen kanporatze irizpide bezala erabili da diagnostikoa histologikoki berretsi ez izana lanaren “4.5.6. Eskleroterapia” puntuan izan ezik, ez baita puntu honi buruzko informaziorik aurkitu kanporatze irizpidea aplikatuta. Hala ere, puntuan bertan zehaztu da diagnostikoaren berreste histologiko eza.

Ondoren, berrikusketa osatzeko beharrezko informazioa kontrastatu da eta sekzio bakoitzerako informazio berri eta osatuenari eman zaio lehentasuna. Bilaketa MPMOaren ezaugarri kliniko, histopatologiko, diagnostiko eta terapeutikotara

bideratu da.

Bestetik, Donostiako Unibertsitate Ospitalean izandako kasu baten azalpena egin da. Horretarako OsabideGlobal programaren bidez pazientearen datuen bilketa egin da, berrikusketaren araberako arrisku faktore posibleen bilaketa eginez eta patologiaren agerpenaren eta honen eboluzioan zehar izandako miaketa, froga gehigarri eta maneiuari buruzko informazioa jasoz. Ondoren, Donostiako Unibertsitate Ospitaleko Anatomia Patologiko saileko laginen biltegian lanean aurkeztuko den kasuko laginak bildu dira, eta lesioaren biopsien txostena kontuan hartuta, eta mikroskopia optikoan laginei begirada azkar bat eginez, lan honetan aurkeztuko diren laginak hautatu ziren. Horretarako MPMOaren presentzia zuten laginak hautatu ziren, eta horietatik “Zilborreko lagina” hautatu zen irudi esanguratsuenak zituelako. Lan honetarako laginaren Hematoxilina-Eosina tindaketa bidezko irudia, eta tindaketa immunohistokimiko bidezko irudiak erabili dira.

Hau guztia egiteko etika komitearen baimena lortu da (1.Anexoa).

## **4. BERRIKUSKETA**

### **4.1. EPIDEMIOLOGIA**

MPMOaren intzidentzia altuena ugalkortasun aroko emakumeetan aurki daiteke, izan ere, kasuen %84ak inguruk perfil honekin kointziditzen du. (8) Hala ere, adin pediatrikoan dauden eta paziente gutxi batzuetan ere deskribatu da (9-11), eta baita gizonezkoetan ere. (11,12) Patologiaren batz besteko agerpen adina 32-37 urte ingurukoa da. (6,13)

Entitate ezohikoa izanik ez da erraza intzidentzia kalkulatzea baina zenbait autoreren arabera intzidentzia 0.15/100.000 ingurukoa izan liteke. (7) Aurretik esan bezala, 1979an entitatea deskribatu zenetik 2017 arte 200 kasu inguru publikatu ziren (6), baina azken urteotan urteko publikatzen diren kasuen gorakada bat aurki daiteke bilaketa bibliografikoan.

### **4.2. ETIOPATOGENIA**

Gaur arte ez dago MPMOaren patogenesia argitzen duen teoria osatu bat; izan ere, autoreek zenbait jatorri desberdin aipatzen dituzte kasu bakoitzaren aurrekarien arabera. Ondorioz, oraingoz patologiaren jatorria multifaktoriala dela defenditzen da.

Batetik, orain arteko susmo nagusia peritoneoaren irritazio kronikoaren ondoriozkoa dela da, patologia honek beste zenbait patologiekin duen erlazioa dela eta. Kasu askotan ebakuntza kirurgiko abdominal aurrekariak ikusi dira, Rapisarda et al.-ek (6) egindako berrikusketan esaterako, pazienteen %30-87ak aurrekari hauek zituela ikusi zen. Kirurgia aurrekarietz gain, patologia honekin erlazio estua duen beste entitate inflamatorioa endometriosis (14-16) da eta umetokiko leiomiomek ere erlazioa izan dezaketela uste da (9). MPMOak beste patologia inflamatorioekin duen erlazioaz gain, bere jatorri inflamatorioa defendatzen duena bere histologia da, ondoren anatomia patologikoaren azpigaian aipatuko den bezala kisteen paretetan inflamazio zelulen infiltratuak aurki baitaitezke.

Bestetik, zenbait autoreak patologiaren jatorri neoplasikoa proposatzen dute, MPMOak duen hazteko eta ebakuntza ondoren errezidibatzeko joeraz gain, zenbait pazienteak ez dutelako irritazio peritoneala eragin zezakeen aurrekari jakinik. Gainera,

hasiera batean MPMO gisa diagnostikatutako zenbait kasuren transformazio gaiztoak erregistratu dira (6,17).

Beste teoretiko bat hipotesi hormonal da. Honen arabera MPMOaren hazkuntza eta progresioa patologia honek sexu hormonei dien sentzibilitatearen ondoriozkoa da. Teoria hau proposatu zen MPMOaren intzidentzia handiagoa delako adin ugalkorreko emakumeetan, laginetan estrogeno eta progesterona hartzaileak aurkitu izan direlako eta tumoreak tamoxifeno eta gonadotropina hormona askatzailearen analogoei erantzuten dielako (18). Hala ere, kontuan izan behar da gizonetan eta adin ugalkorretik kanpoko emakumezkoetan ere ager daitekeela, eta ondorioz, beste faktore batzuen eragina beharrezkoa dela garapenerako (9-12).

Jatorri genetikoari dagokionez, orain arte ez da definitu patroia hereditarioa, nahiz eta Bernstein et al.-ek (19) MPMO deskribatu zuten bi ahizpetan, eta hauen hirugarren ahizpak ere MPMOekin bat zetozen lesioak izan eta hauek zelula mesotelialez osatuak bazeuden ere, ez zen MPMO diagnosirik egin azterketa patologikoa jarraitu ez zelako. (19)

Mesotelioma gaiztoetan ez bezala, asbestoaren esposizioak ez dirudi mesotelioma onberaren garapenean eraginik dutenik. (19)

### **4.3. KLINIKA**

Orokorrean MPMOk sintomatologia ez espezifiko eragiten du. Sintomak ematen dituenean tumorearen tamainaren eta lekuaren arabera izan ohi dira. Lesio handiek min abdominala, asetasun sentzazioa, distentsioa, heste buxadura, goragalea, gorakoak, pisu galera, heste-ohituraren aldaketak, disuria eta gernu erretentzioa eman ditzakete. (6,16,20) Miaketa fisikoan batzuetan zurruntasun abdominala, distentsio abdominala, eta masa pelbiko edo abdominal ukigarria aurki daiteke. (6,20) Hori guztia dela eta, klinikak patologia ginekologiko eta digestibo gaiztoak susmarazi ditzake.

### **4.4. DIAGNOSIA**

MPMOak eragiten duen klinika inespezifiko edo klinika ezaren ondorioz lesioaren lehen aurkikuntza bi eratara egin ohi da: okerreko susmoaren ondorioz egindako

ebakuntzako aurkikuntza modura edo klinikaren azterketan egindako irudi frogen bidez, sintomatologia ez espezifikoren ondorioz hauetara jo ohi baita. Izan ere, kontuan izan behar da patologia honetan odol analisisiek eta tumore markatzaileen analisisiek ez dutela alteraziorik jasaten.

Irudi froga bezala ekografia, ordenagailu bidezko tomografia eta erresonantzia magnetiko nuklearra dira erabilgarrienak MPMOan tipikoak diren kisteak ikusteko.

Orokorrean kiste hauek Douglasen zakuaren peritoneo gainazalean aurki daitezke emakumeetan eta heste zuzen eta maskuriaren arteko zakuaren peritoneo gainazalean gizonezkoetan. Nahiz eta peritoneo pelbikoan sortu ohi den (21), beste zenbait gainazal serosotan ere sor daiteke, hala nola obulutegi, umetoki, maskuri, bare, gibel eta gongoil linfatiko inguruan. (20)

#### **4.4.1. Irudi frogak**

##### 4.4.1.1. OT eta EKO

Ordenagailu bidezko Tomografian (OT) ikusiko den irudia lesioaren araberakoa izango da; hau da, lesioa masa kistiko multilokularra, pareta meheko kiste unilokular anitzak edo masa kistiko unilokularra den araberakoa (21). Lesioak hipodentsoak izan ohi dira, kontrasterik hartzen ez dutenak. Hala ere, kasu batzuetan paretek kontraste pixka bat hartu dezakete. Orokorrean lesioek ez dute kaltzifikaziorik izaten, izan ere, gaur egun arte kaltzifikazioak zituen MPMO kasu bakarra argitaratu da (22).

OT eta EKO frogetan antzeko irudi motak adierazten dituzten patologiekin egin beharko da hasierako diagnostiko diferentziala, eta kasu honetan kontuan hartu beharko lirateke linfangioma seroso kistikoa, mesotelioma kistiko onbera zein gaiztoa eta tumore adenomatoide kistikoa (23,24).

EKO eta OT bidez ezin izan ohi da MPMO linfangioma kistikoagandik bereizi, baina hala ere, ekografiak OTak baina hobeki adierazi ohi du patroik multikistikoa. OT berriz, erabilgarriagoa izan liteke peritoneoarekin duen erlazioa adierazteko (23,24).

Ebakuntza aurreko diagnostiko zuzena egin ezin bada ere, antzeko irudia ekoizten duten patologia batzuk baztertzeko saia daiteke haien ezaugarri bereizgarrien bidez (25).

#### 4.4.1.2. RM

Kisteen edukia dela eta, erresonantzia bidezko irudietan urez beteriko egiturek adierazten dituzten ohiko intentsitateak ikusiko ditugu: intentsitate baxua T1ean dauden irudietan eta intentsitate altua T2an dauden irudietan (23) eta indartze periferikoa gadolinio administrazio ondoren. (24)

#### 4.4.2. Anatomia Patologikoa

Patologia ezohikoa izanik, normalean laparotomia diagnostikoetan egindako biopsien ondorioz diagnostikatzen da. Izan ere, ebakuntzako aurkikuntza eta biopsien azterketa intraoperatorioak ez dira nahikoa MPMOa diagnostikatu ahal izateko, ez baitira gai MPMOarekin nahas daitezkeen patologia guztiak baztertzeko. Ondorioz, behin betiko diagnostikoa egiteko azterketa anatomopatologikoa beharrezkoa da (25).

Laginaren bilketan oso garrantzitsua da behar beste ehun izatea, lesio osoan aztertu behar delako atipia eta inbasio presentziarik ote dagoen. Hori dela eta, orratz fin bidezko puntzio-aspirazioa (PAAF) eta orratz lodi bidezko biopsia (BAG) bezalako teknikak ez dira nahikoa izango azterketa histologiko bidez MPMOaren diagnostikoa egiteko, nahiz eta beste patologia batzuk baztertu daitezkeen. Ondorioz, diagnostikoa egin ahal izateko garrantzitsua izango da kirurgia bidez ahalik eta lesio kantitate handiena ateratzea.

##### 4.4.2.1. Azterketa makroskopikoa

Kirurgian zehar egindako azterketan eta pieza erresekzioaren ondoren egindako azterketa anatomopatologiko makroskopikoan “mahats ale” itxurako lesio kistikoak aurki daitezke. Orokorrean omentoa okupatzen dute, baina beste eremu batzuetan ere ager daitezke, hala nola obulutegietan, umetokian, umetoki tronpetan, apendizetan, eta peritoneo pelbikoan. Kistek baskularizatuak egon ohi dira, hala ere, aurkitu izan dira barrunbe peritonealean inolako lotunerik gabe aske zeuden kistek (8,9).

Kistek multilokulatuak zein unilokulatuak izan daitezke, eta azken hauek bakanak edo anitzak izan daitezke, orokorrean txikiak, gardenak eta pareta finekoak izan ohi direnak. Multilokularrak berriz, taldeka bildu ohi dira “mahats ale” erako egiturak sortuz, eta kiste unilokularretan ez bezala, haien arteko septuak lodiagoak izaten dira



ehun fibroso baten ondorioz (6). Azken hauetan kiste barruko isurkaria aldakorra izan daiteke, nahiz eta gehienetan serosoa eta gardena izan odoltsua edo eosinofilikoa ere izan baitaiteke (6,26,27). Kisteen edukiaren kolorea erabilgarria izan daiteke endometriometatik bereizteko, azken hauek txokolate koloreko likido bereizgarri bat izan ohi baitute (28). Linfangioma kistikoa agertzen den likidoak berriz, orokorrean itxura kilosoa badu ere, hemorragikoa eta serosoa ere izan daiteke (26).

Kisteen tamaina aldakorra izan daiteke, 1 mm-tik 20 cm-ra arteko kisteak deskribatu baitira (6,29). Kaltzifikazioari dagokionez, ez da ohikoa, baina paziente batean deskribatua izan da (22).

#### 4.4.2.2. Mikroskopia optikoa

Mikroskopia optikoa teknika basikoa da MPMOaren diagnostikoan. Izan ere, lesioaren egitura eta ezaugarri nagusiak adieraziko dizkigu. Patologia honetan, beste askotan bezala, tindaketarik erabiliena Hematoxilina-Eosina izango da.

MPMOaren histologiari dagokionez, kisteen paretak zelula mesotelialez osatuta daude, lauak zein kuboidalak izan daitezkeenak. Zelula hauek orokorrean nukleoa atipiarik gabekoa izan ohi dute, nukleo/zitoplasma erlazioa ez da handitua egoten eta ez da mitosirik ikusten. Gainera, kromatina aske egoten da eta nukleoloa egotekotan txikia izan ohi da, nahiz eta ikusi ere ez den egiten (30). Kisteen arteko septuak berriz, ehun konektibo laxoz eratuak daude, eta bertan infiltratu inflamatorioa aurki daiteke fibrina, granulazio ehun eta hemorragia arrastoez gain (10). Infiltratu inflamatorioan linfuzitoak, neutrofiloak zein eosinofiloak aurkitu izan dira (10, 18).

Kontuan izan behar da noizbehinka aurkikuntza histologiko desberdinak ikus daitezkeela mesotelioma peritoneal gaiztoa irudika dezaketena, hala nola nukleo handi eta hiperkromatikodun atipia, egitura arkitektonal konplexuak (papila txikiak, glandula itxurako egiturak...) (6).

Diagnostiko diferentzian linfangioma kistikoa baztertzeko, Masson trikromikoa eta halako tindaketa bereziak erabil daitezke, linfangioman MPMOan agertzen ez diren gihar zuntzak ikus daitezkeelako, eta hauek ikusteko era ona delako tindaketa mota honen erabilera (31). Bestetik, linfangiomaren kasuan kisteak endotelio zelula lau sinplezko geruza batez osatuak daude.(32)

Tumore adenomatoide mesotelialak eta mesotelioma gaiztoak baztertzeko berriz, azterketa makroskopikoa eta ezaugarri histologikoak erabiltzen dira gehienbat. (31)

Tumore adenomatoide kistikoak orokorrean osagai kistikoaz gain osagai solido bat ere izan ohi du, eta noizbehinka mesotelio zelulez osaturiko papila motzak ere ikus daitezke. Hala ere, kontuan hartu behar da tumore batzuk adenomatoide kistikoaren eta MPMOaren ezaugarrien arteko nahasketa bat azal dezaketela, bi tumoreen jatorrien arteko erlazio baten susmoa ager daitekeelarik. (32)

Mesotelioma gaiztoak berriz, epitelioideak izan ohi dira peritoneoan eta haien arkitektura patroi ohikoenak tubularra, papilarra eta solidoa dira, oso gutxitan agertuko direlarik kisteak. Zelulak poligonalak, kuboidalak edo zilindriko baxuak izan ohi dira, zitoplasma eosinofilodunak eta nukleo atipia baxu zein ertaina eta aktibitate mitotikoa adierazten dute, indize mitotiko handituarekin eta mitosi anormalekin (30,32). Zelulen antolamenduari dagokionez MPMOan bezalako geruza bakunak osatu ordez estratifikazio zelularra ikus daiteke, era desorganizatu batean hasten direlarik, askotan nodulu hedakorretan (30). Zelularitatea ere handitua egon ohi da, lagin dentsoak izan ohi baitira, hala ere ez da ohikoa inflamazio zelulak aurkitzea eta nekrosi eremuak ikus daitezke. Gainera, gaiztotasunaren adierazle den estromaren inbasioa ikus daiteke laginetan, MPMOan ikusten ez dena (30,32). Bestetik, egitura konplexuak eratzeko joera dute, papila konplexuak eta tubuluak besteak beste.

#### 1. Taula. Mesotelioma gaiztoaren eta MPMOaren diagnostiko diferentzial histologikoa.

Mesotelioma gaiztoa (30,33)	MPMO (6,10,32)
- Normalean estromaren inbasioa ikus daiteke (panzitokeratina tindaketarekin errazago ikus daiteke)	- Estromaren inbasiorik ez
- Papila konplexuak, tubuluak eta epitelio geruzatuak	- Epitelio lau edo kubiko bakuna, gutxitan egitura arkitektral konplexu txikiak (papila txikiak...)
- Normalean hantura gutxi	- Hantura zelulak oso ohikoak
- Hazkuntza ez organizatua (Zitokeratina tindaketarekin errazago ikus daiteke)	- Egitura uniformeak eta organizatuak (Zitokeratina tindaketarekin errazago ikus daiteke)
- Mitosiak (noizbehinka)	- Mitoiak oso arraroa
- Atipia aldakorra	- Egotekotan oso atipia txikia
- Nekrosia (noizbehinka)	- Nekrosia oso arraroa

#### 4.4.2.3. Mikroskopia elektronikoa

Gaur egun histokimikaren aurrerapenak direla eta, ez da mikroskopia elektronikoen erabilera handirik egiten MPMOaren diagnostikoan. Hala ere, artikulua zaharragoetan diagnostiko definitiborako teknika bezala aipatzen da teknika immunohistokimikoekin batera. (31)

Mikroskopia elektronikoa mesotelio zelulen ezaugarriak ikus daitezke, besteak beste zelulen argi aldeko gainazalean mikrobiloak, desmosomak, firu ertain intrazitoplasmakoak, erretikulu endoplasmatikoa eta mitokondria dilatatuak. (31,34)

#### 4.4.2.4. Immunohistokimika eta FISH

Laginaren jatorri mesoteliala baieztatzeko immunohistokimika erabil daiteke. Mesotelio zelula normalek honakoen aurrean erreakzionatzen dute: kalretinina, CA125, zitokeratina 5/6, vimentina, WT-1 (6,31,35) eta D2-40 (35,36). Mesotelio zelulen ohiko markatzaileez gain, mesoteliomek batzuetan estrogeno (ER) edo/eta progesterona hartzaileak (PR) ere adierazten dituzte(6,7), eta giza mesoteliomen %60ak mTOR aktibazioa adierazten du (37). Mesoteliomen azterketa immunohistokimikoa egiterakoan aztertu izan den beste molekula bat BerEP4 da, izan ere, molekula hau adenokartzinometan agertu ohi da mesoteliometan baina maiztasun handiagoan, izan ere, Carella et al.-ek (38) ikusi zuten BerEP4 mesoteliomen %9an soilik zela positiboa. Era berean, Jo et al.-ek (39) ikusi zuten mesoteliomek ez zutela 4-Klaudina adierazten, adenokartzinomek adierazten zuten bitartean. Mesoteliometan gutxiagotan agertzen den beste molekula bat PAX8 da, hau beste zenbait tumoretan ohikoagoa bada ere (tiroideko minbizian esaterako), mesotelioma onbera zein gaizto gutxi batzuetan ere ager daiteke (30).

**2. Taula. MPMOaren perfil immunohistokimikoa.** Diagnostiko diferentzian erabilgarriak diren errektiboak.

MPMO Immunohistokimika		
Positiboa (6,20,30,34)	Negatiboa (20,26,31)	Aldakorra
Kalretinina	CD31	PR eta ER (+/-) (6,7)
CA125	CD34	PAX8 (-/+) (30)
Zitokeratina 5/6	BerEP4 (gehienetan negatiboa) (37)	
Vimentina	4-Klaudina (38)	
WT-1		
D2-40 (+/-) (35)		
BAP-1 (normala)		
p16 (normala)		

Behin laginaren jatorri mesoteliala baieztatzean, garrantzitsua da jakitea ea gaiztoa edo onbera den, batez ere histologikoki dudak sor ditzaketen laginetan, hala nola lesioak atipikoak edo errektiboak direnean. Lesio gaiztoak lesio onberetatik bereizteko azken urteotan zenbait markatzaile aurkitu dira, besteak beste GLUT-1, p53, IMP-3, desmina, EMA, BAP1 eta p16 (20). Lehen bostak (GLUT-1, p53, IMP-3, desmina eta EMA) mesotelioma gaiztoetan positibo izan daitezkeela publikatu izan bada ere, Churg et al.-ek adierazten du erabilera hori kasu kopuru altuetako analisi estatistikoetan soilik dela adierazgarria, eta ondorioz, ez dela erabilgarria kasu indibidualetan (40). Horren ondorioz, gaur egun beste bi markagailuak (BAP1 eta p16) ari dira garrantzia hartzen.

Batetik, BAP1 (BRCA1-associated protein 1) gene tumore supresorearen galera zenbait tumoretan aurki daiteke, hala nola mesoteliometan, begi eta azaleko melanometan eta giltzurrun kartzinometan.(41) Gene honen azterketa oso erabilgarria da mesotelioma gaiztoak baztertzeko, espezifikotasun handia baitu. (42,43)

Bestetik, p16<sup>INK4A</sup> (p16), CDKN2A bezala ere ezaguna, gene tumore supresorea da, zelula zikloko supresore bezala lan egiten duena. Gene honen galera homozigotoa aurki daiteke giza tumore gaiztoen ia %50ean, mesotelioma gaiztoan kasu (44).

Kontuan izan behar da, bi markatzaile hauek gene tumore supresoreak direnez bi kopien galera behar dela funtzioa galtzeko.

BAP1 eta p16ak mesoteliometan zuten jokia ikertu zuten duela gutxi Hwang et al.-ek (42). Aurretik aurkitua zuten ehun microarray bidez BAP1 galerak mesotelioma

gaiztoak onberetatik bereizten zituela %100eko espezifikotasunarekin (43). Ikerketa honetan berriz, BAP1 proteinaren eta p16aren egoera ikertu zituzten immunohistokimikaz eta FISH bidez hurrenez hurren, pleurako eta peritoneoko mesotelio zeluletan biopsia zein zitologia bidez lortutako laginetan (42). BAP1 aztergarria izan zen biopsia zein zitologia bidezko laginetan, baina p16a ezin izan zen zitologia bidez lortutako laginetan guztietan aztertu, lagin batzuk ez zirelako FISHerako egokiak. Laginen ia erdiak adierazi zuen bi geneen (BAP1 eta p16) galera eta %100ak adierazi zuen bi geneetako baten galera (BAP1 edo p16). Peritoneoko mesoteliomen laginek BAP1 galera adierazi zuten baina ez zuten p16 galerarik adierazi. Azkenik, mesotelioma onberen biopsia eta zitologia guztiek adierazi zituzten bi geneak, hau da, batek ere ez zuen galerarik izan (42).

Azken aldian publikatu diren ikerketen ondorioz, zenbait autorek kontsideratzen dute BAP1aren IHK eta p16aren FISH azterketa direla mesotelioma onberak gaiztoetatik ezberdintzeko era efektiboena (20,45,46), nahiz eta beti ez den beharrezkoa izango, askotan nahikoa izango delako HE eta IHK bidezko azterketa. Hala ere, mesotelioma peritoneal gaiztoetan p16 galera ezohikoagoa denez pleuraletan baino, eta bi gene hauen galerak sentzibilitate baxua duenez (%14-50 mesotelioma peritonealetan), kontuan izan behar da geneen galera ez aurkitzeak ez duela lesioa onbera egiten (40).

Azkenik, aurretik azaldu den bezala MPMOaren lesio tipikoen diagnostiko diferentzialean linfangioma kistikoa izan daiteke desberdintzeko arazo gehien eman dezakeen patologia. Linfangiomarengandik bereizteko endotelio zelulen markagailuak (CD31, CD34, VIII faktorea eta VEGFR3) erabil daitezke, hauen absentzian endotelio jatorria baztertu daitekeelako, eta ondorioz, linfangiomaren diagnostikoa. (20,26,32) Bestetik, MPMOan aurki daitezkeen zitokeratina, kalretinina eta WT-1 ez dira adierazten linfangioma kistikoan. (47)

**3. Taula. MPMOaren diagnostiko diferentzial immunohistokimikoa.** MPMOaren diagnostiko diferentzialeko patologia garrantzitsuenen perfil immunohistokimikoaren desberdintasunak MPMOarenarekiko.

	MPMO	Mesotelioma Gaiztoa (42,43)	Linfangioma Kistikoa (20,26,32,47)
Zitokeratina	++	+++	+
Kalretinina	+++	+++	-
WT-1	++	+++	-
D2-40	+/-	+++	+
BAP-1	Normala	Galera	Normala
p16	Normala	Galera	Normala
CD31	-	-	++
CD34	-	-	++
VIII faktorea	-	-	++
VEGFR3	-	-	++

Esan beharrik ez dago, IHK diagnostikorako erabilgarria bada ere, ezaugarri histologikoak Hematoxilina-Eosina tindaketa bidez ikusi ohi direla, azterketa mikroskopikoan, eta batzuetan nahikoa direla diagnostikoa egiteko eta IHK teknika osagarria dela. Hori dela eta, ezin dugu IHK zuzenean erabili aurretik azterketa mikroskopikoa egin gabe.

#### 4.4.3. Diagnostiko diferentziala

MPMO patologia ezohikoa denez, askotan ez da min abdominopelbikoaren edo ebakuntza barneko aurkikuntza kistikoen diagnostiko diferentzian kontuan hartzen, eta ondorioz, nahastuta patologia gaizto edo border-line baten diagnostikoa egiteko arriskua dago. Hala gertatuz gero, posible da ustez gaiztoa izan eta benetan onbera den patologia bat tratatzeko manei oldarkorregia hautatzea, horrek pazientearengan izango dituen ondorio guztiekin. Hori dela eta, garrantzitsua da diagnostiko diferentzian MPMO buruan izatea, era honetan behar ez diren tratamendu oldarkorregiak saihestu baitaitezke.

Kontuan harturik MPMO mesenteriotik edo omentotik ateratzen den lesio kistikoa dela, antzeko ezaugarriak dituzten lesioekin egin beharko da diagnostiko diferentziala. Lesio onberen artean honakoak izan behar dira kontuan: linfangioma kistikoa, endosalpingosi kistikoa, endometriosisia, kiste mullerianoa, tumore adenomatoide kistikoa, hodi mesonefrikoaren hondar kistikoa, kiste enterikoak, heste bikoizketa kisteak eta mesotelio kisteak (23,32). Lesio gaiztoen artean berriz, antzeko irudia eman dezakete zelula fusiformeen tumoreak, teratoma kistikoak (23), mesotelioma gaiztoak eta peritoneoa hartzen duten tumore serosoak. (32)

Horietatik guztietatik MPMOaren diagnostiko diferentzian patologia garrantzitsuenak linfangioma kistikoa, tumore adenomatoide kistikoa eta mesotelioma gaiztoa dira. (21,26,32)

Linfangioma kistikoa aro pediatrikoan agertzen den tumore onbera ezohikoa da. 1/20.000ko intzidentzia duela kalkulatzen da eta ohikoagoa da gizonezkoetan 3:1 proportzian (48). Esan bezala, orokorrean aro pediatrikoan agertzen da, izan ere, %65a pazienteek 2 urte bete aurretik diagnostikatzen da (49). Agerpen adina eta pazienteen gehiengoaren generoa dira MPMOarengandik bereizten duten faktoreetako batzuk. Bestetik, linfangioma intraabdominalak orokorrean eretroperitoneoan egoten badira ere, linfangioma intraperitonealen artean heste mehearen mesenterioa da agertzeko lekurik ohikoena.(48) Ondorioz, linfangioma kistikoaren lokalizazio ohikoena abdominala izango da, MPMOarengandik bereiziko duena, hau normalean pelbikoa izango baita, eta agerpen abdominala lesio pelbikoaren zabaltzearen ondoriozkoa izango da gehienetan. (21,32)

Tumore adenomatoide kistikoa mesotelio jatorriko lesio onbera eta ezohikoa da, gehienetan gizonezkoen genitaltan (epididimoan bereziki) agertuko dena. Emakumezkoen kasuan umetoki tronpetan, umetokian, obulutegietan, omentoan eta mesenterioan ere ager daiteke. Mota desberdinetako tumore adenomatoideak daude (adenoidea, angiomatoidea, solidoa eta kistikoa), baina hala ere, mota kistikoa gehienetan osagai solido bat ere aurki daiteke. (26,32) Errekurrentziarako joera handia duen MPMOarekin alderatuta, ez da ohikoa tumore adenomatoide kistikoen berragertzea erresekzio kirurgikoaren ondoren. (7,50)

Mesotelioma gaiztoari dagokionez, mesoteliotik sortzen den tumore gaiztoa da.

Diagnostikoaren batz besteko adina 60 urtekoa da eta ohikoagoa da gizonezkoetan 3:1 proportzian (26). Aurretik esan bezala, mesotelioma peritoneal gaiztoa pleurakoa baina ezohikoagoa da, eta azken hau baina gutxiagotan erlazionatzen da asbestoarekin. Mesotelioma peritoneal gaiztoen artean, emakumezkoek gutxiagotan dute erlazioa asbestoarekin (6,26,51). Mesotelioma gaiztoaren maneia desberdina da eta pronostikoa MPMOarena baina askoz okerragoa da, eta horregatik garrantzitsua da honengandik desberdintzea (50).

#### **4.5. TRATAMENDU AUKERAK**

Gaur egun arte ez dago aukerako tratamendurik, ez eta maneiurako protokolo zehatzik ere.

Paziente asintomatikoetan tratamendu kontserbadorea gomendatzen dute zenbait autorek, patologiaren gaiztotzeko joera definitibo gabe egonik, kirurgiak morbiditate handiagoa eragin baitezake patologiak berak baino. Gainera, paziente gehienak ugalkortasun aroko emakumeak direnez, ebakuntza erradikal batek hauen ugaltzeko ahalmena kendu edo/eta menopausia goiztiar bat eragin baitezake obulutegiak kenduz gero. Ondorioz, paziente hauetan teknika ugalkortasun babesleak baloratu beharko lirateke. Izan ere, nahiz eta mesoteliomak obulutegien gainazala hartu dezakeen, ez du parenkima inbaditzen eta funtzionalak izaten jarraitzen dute. Gainera, kirurgia eginda ere errekurrentzia tasak nahiko altuak direnez, kontuan izan behar da tratamendua definitiboa ez izateko aukera handia dagoela. (6)

Zenbait tratamendu aukera aztertu dira orain arte, bakoitzak bere abantailak eta desabantailak dituelarik, baina aipatu beharra dago erradioterapia ez dela erabilgarria patologia honetan, ez baitu errekurrentzia tasa jaistea lortzen. (26)

##### **4.5.1. Jarraipena soilik**

Batzuetan, paziente asintomatikoetan tratamendu espezifikorik ez ematea hauta daiteke, eta jarraipena egin progresiorik duen ikusteko. Paziente hauen jarraipena beharrezkoa da errekurrentzia aukera handiagatik eta nahiz eta oso ezohikoa izan, gaiztotzeko aukera minimo bat dagoelako (6).



#### **4.5.2. Kirurgia**

Patologia onbera izanik, tratamendu aukera ohikoena kirurgia da; barrunbe abdominaletik kisteak kentzean datzana. Atxikiduren ondorioz erresekzio osoa ezinezkoa denean, geratzen diren kisteen marsupializazioa gomendatzen da. Bestetik, erresekzio erradikala ez da gomendatuko prozedurak bizitzarako beharrezko egiturak arriskuan jartzen baditu (31). Hala ere, kontuan izan behar da kirurgia ondorengo errekkurentzia ratioa %50ekoa dela 32 hilabete ondoren bataz beste. Gaur egun arte ez da deskribatu errekkurentzia eragin dezakeen arrisku faktorerik (25).

#### **4.5.3. Zitoerredukzio kirurgia eta kimioterapia intraperitoneal hipertermikoa (HIPEC)**

Zitoerredukzio kirurgikoa eta HIPEC aukerako tratamendua izan liteke lehen erresekzioaren ondoren progresioaren ebidentzia izanez gero, tratamendu hau epe luzera patologiaren progresiorik gabeko bizirautearekin asoziatu baita. (26,52)

Maneu mota honetan lehenik eta behin pazienteei zitoerredukzio kirurgia egiten zaie. CC puntuazio sistemaren bidez neurtzen da zitoerredukzio maila: CC0= ez dago lesio erresidualik; CC1= nodulu erresidualak  $\leq 2,5$  mm; CC2= nodulu erresidualak 2,5-25 mm; CC3= nodulu erresidualak  $>25$  mm. (52,53)

Zitoerredukzio kirurgia ondoren HIPEC administrazioa agente kimioterapiko batekin edo biren konbinazioarekin egin daiteke. Gaur egun arte C mitomizina agente bakar gisa eta Doxorribizina eta Cisplatinoa konbinatuta erabili izan dira agente kimioterapiko gisa (20,52,54). HIPEC 60-90 minutuz mantenu ohi da abdomen irekiaren teknika bidez, 42,5°C inguruan (52-54).

Tratamendu hau landu duten ikerketek tratamendutik 5 urtetara errejidiba ratioak %10-20 inguruan daudela adierazi dute (52,53,54).

#### **4.5.4. Laparoskopioa + laser terapia**

Laser bidezko ablazioa erabili izan da kasu bakan batzuetan, potasio tilanil fosfatoarekin. Rosen et al.-en (55) arabera, laser terapiaren abantailak dira atxikidurarik sortzen ez duela, eta errejidiba asko izan ditzakeen patologia izanik,

laparoskopia bidezko tratamenduak laparotomia bidezkoak baina morbiditate txikiagokoak direla. Hala ere, orain arte ez da aztertu laser terapiarekin tratatutako pazienteek errezidibarik izan duten.

#### **4.5.5. Terapia hormonalak**

Tamoxifenoa (56) eta GnRH agonistak (57,58) bezalako farmako anti-estrogenoekin egindako terapia hormonalak erabilgarriak izan daitezke neoplasia estrogeno dependienteak dituzten paziente aukeratuetan, tratamendu hau kisteen bolumenaren murrizketarekin asoziatu baita (56-58) .

Tamoxifenoak GnRH agonistek baino hobeki mantentzen dituzte kolesterol mailak eta hezur dentsitatea, eta ondorioz, errekurrentzia kasuetan aukera hobea izan liteke (56).

#### **4.5.6. Eskleroterapia**

Bilaketan zehar aurkitu den ikerketa gutxitan erabili da eskleroterapia MPMOa tratatzeko, eta ikerketa hauen arazo nagusia da ez dela konfirmazio histologikorik egin MPMOa baieztatzeko. (59,60) Ondorioz, kontuan hartu behar da eskleroterapia erabili duten kasuetan ez dagoela bermatua tratatzen ari ziren patologia MPMOa dela.

Adibidez, Jeong et al.-ek (59) eskleroterapia erabili zuten aurrez kirurgia ginekologiko bidez tratatutako pazienteetan. Hala ere, paziente hauen diagnostikoa ez zen histologikoki ziurtatu, eta ikerketan sartzeko baldintzatzat klinika eta MPMOarekin bateragarria zen irudi tekniken bidezko patroia hartu zituzten. Paziente hauek aurretik kirurgia ginekologikoaren ondorioz histerektomia eginga zuten tratamendu gisa kisteen puntzioa egitea erabaki zen, hauetatik ahalik eta likido gehien ateraz eta agente esklerotikoa sartuz, eta denbora baten ondoren drainatuz. Paziente batzuetan pobidona-iodatua %10ean izan zen aukerako agente esklerosantea, beste batzuetan etanol absolutua eta azken pazienteetan bi agente esklerosanteak erabili zituzten. Prozedura ondorengo jarraipenetan 4-60 hilabetetara (24,7 hilabete bataz-beste) kisteen diametroa %50 baino gehiago murriztu zen, pazienteen erdian desagertzera heldu arte, eta ez zen errezidibarik izan. (59) Autoreek ez dute paziente hauen egoeraren eguneraketarik publikatu, ondorioz ezin da jakin ea epe ertainera errezidibarik izan zuten.

#### 4.5.7. Rapamizina/sirolimus

Aurretik esan bezala, mesoteliomen %60ak baina gehiagok mTORaren aktibazioa dute. (37) mTORaren bidezidorrak bi efektoreen bidez eragiten du zelulan: p70S6 kinasa eta 4E-BP1/eIF4E. Bi hauek entzima garrantzitsuak dira gene itzulketaren erregulazioan, eta ondorioz, haien aktibazioak proteina sintesia eta zelula zikloaren progresioa eragiten du (61). Hori dela eta, eragin hauek ekiditeko modua bi efektore hauen aktibazioa eragiten duen mTOR molekularen inhibizioa izan daiteke (62,63).

mTORaren inhibitzailea, molekularen izenak (mechanistic target of rapamycin) dioen bezala, Rapamizina da. Rapamizina, hasiera batean antifungiko bezala erabiltzen zen farmakoak, erabilera immunosupresore eta antitumoralak zituela ikusi zen. Izan ere, gaur egun rapamizinen erabilera ohikoena giltzurrun transplanteetan errefuxa ekiditeko immunosupresioa da (64).

Rapamizinen eragin antitumoral posiblea kontuan hartuta, zenbait saiakera egin dira gizakietan tumore aurkako farmako gisa erabiltzeko (62). Saiakera hauek kontuan hartuta, Stallone et al.-ek (63) Rapamizina erabili zuten MPMOa zuen paziente batean, azken honen kisteetan IHKan p70S6 kinasaren fosforilazio maila altua ikusi baitzen. Paziente honek, aurretik ebakuntza jaso izan bazuen ere, lau hilabetetara errezidiba bat jasan zuen, eta bigarren kirurgia bat ukatu zuenean rapamizinen dosi baxuekin tratatzea erabaki zen. Sei hilabete ondoren kisteen tamaina txikitu zela ikusi zen, eta bi urtetara guztiz desagertu zirela. Jarraipen periodoan rapamizina ongi toleratu zela ikusi zuten eta pazienteak ez zuela albo efekturik izan, mantenuko dosia giltzurrun transplanteetan erabiltzen dena baina txikiagoa zelako (63).

#### 4.5.8. Jarraipena

Tratamenduren bat egitea erabaki edo jarrera kontserbadoreago bat izatea aukeratuta ere, garrantzitsua da paziente hauetan jarraipena egitea, izan ere, tratatuta ere errekurrentzia tasa handiko patologia da (tratamenduaren arabera %10-50ko arriskua 5 urtetara (25,52-54)).

Jarraipena egiteko zenbait modu proposatu dira, baina orokorrean abdomen eta pelbiseko OT soilik edo tumore markagailuekin (CEA, CA125 eta CA19-9) egitea

proposatu da. Jarraipen hauek urtero (52), sei hilero lehen bi urteetan eta ondoren urtean behin (53) eta lehen urtean 3 hilero eta ondoren urtean behin 5 urtez (26) egitea proposatu izan da beste aukera batzuen artean.

#### 4.6 PRONOSTIKOA

MPMO pronostiko oneko patologia bat da, ez baitu izaera gaiztoa. 5 urtetara biziraupena %100koa da eta gaiztotzeko progresioa oso ezohikoa da, gaur arte gaiztotu den kasu bakarra baitago dokumentatua: 14 urteko paziente batena, diagnostikatu eta 12 urtetara hil zena interbentzio kirurgikoari uko egin ondoren. (8,12,17)

Gaiztotzeko aukerari dagokionez oso txikia da, aurretik esan bezala kasu bakarra publikatu baita, aurretik MPMO zuela jakinda mesotelioma gaiztoa garatu duena. Kasu hau Gonzalez-Moreno et al.-ek (17) publikatu zuten. Kasuko pazientea 37 urteko emakume bat zen, 27 urte zituela MPMO diagnostikatu ziotena eta kirurgia bidez tratatu zutena. Ondorengo 10 urteetan beste sei aldiz egin zizkioten ebakuntzak errezidiben ondorioz, eta azken ebakuntzako biopsietan gainerakoan onbera zen kiste batean mesotelioma gaiztodun gune bat aurkitu zuten. CA-125 eta CA-72-4 altu zituen eta beste tumore markagailuak (CEA, CA19.9 eta CA15.3) negatiboak ziren. Tratamendu gisa zitoerredukzioa eta HIPEC hautatu zuten. (17)

Bestetik, DeStephano et al.-ek (65) 6 hilabeteko ume baten kasua publikatu zuten 1985ean. Kasu honetan haurra lehen ebakuntzatik 11 hilabetera zendu zen zenbait tratamendu kirurgiko eta kimioterapia tratamenduren ondoren. Hala ere, haur honen tumorearen azterketa histologikoan MPMO patroia histologikoaz gain, hepatoblastomaren eta zaku bitelinoaren tumorearen patroia histologikoak eta datu analitikoak ere ikusi ziren. Ondorioz, ezin esan daiteke haur honen kasua MPMOaren gaiztotze bat edo honek eragindako heriotza izan ote zenik. (17,65)

Errekurrentzia arriskuari dagokionez, ikerketa baten arabera %27-75ekoa da (29) patologiareneko historia naturalean, eta aurretik esan bezala, tratamenduaren arabera %10-50eko arriskua egon daiteke 5 urtetara (25,52,53,54). Hala ere, kontuan izan behar da MPMOaren errezidibak erregistratu direla ebakuntzatik 36 urte arte (25).

## **5. KASU AURKEZPENA**

31 urteko emakumea ospitalera etorri zen min abdominala zela eta. Pazienteak ez zuen aurrekari kirurgikorik, eta bere aurrekari mediku bakarrak polen eta akaroiei zien alergia eta tratamenduarekin kontrolatua mantentzen zuen asma ziren. Pazientearen ohiko tratamendua honakoa zen: Ventolin inhalagailua, Symbicort inhalagailua eta Cetirizina behar duenean. Familiako aurrekari aipagarri bakarra aitaren birrikako minbizia zen, ama eta ahizpa osasuntsu baitzeuden. Pazientearen esanetan, eta izandako lanak kontuan hartuta, ikusi zen ez zuela asbesto esposizioerik jasan bere bizitzan.

Azterketa fisikoan abdomen biguna eta behegarria zuen, apur bat distenditua baina iritazio peritonealik gabea. Haztaketan masa bat nabaritu zitzaion zilborretik 2-3 hatz beherago. Masa hori ikertu nahian bagina bidezko haztaketa egin zen, eta bertan Douglasen zakua masa batek okupatzen zuela nabaritu zuten.

### **5.1. FROGA GEHIGARRIAK**

#### **5.1.1. Ekografia**

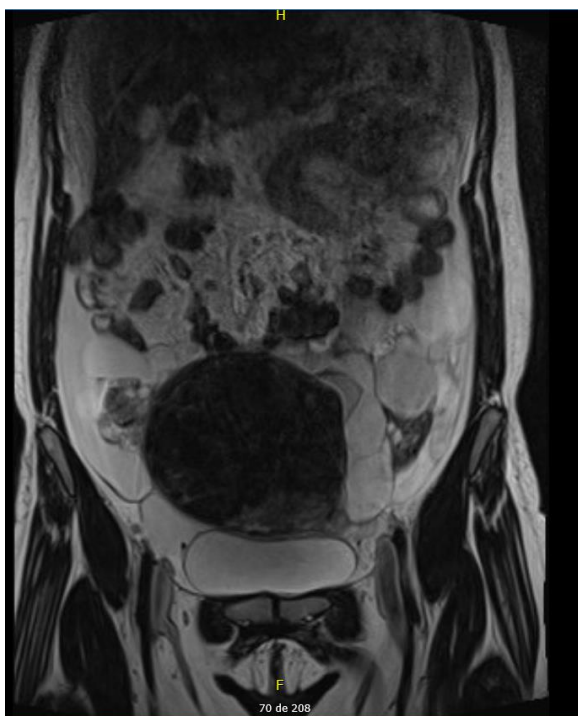
Ekografia transbaginean mioma ugaridun umetokia ikusi zen, handiena 100x60 mm-koa eta serosa azpikoa zelarrik. Eskuineko tronpa eta obulutegia ikusi ezin baziren ere, ezkerreko eremuan Douglasen zakurantz 89x68 mm-ko tumorazio kistiko, irregular eta septu anitzekoa ikusi zen. Lokuluetako batzuk eduki likido dentsoa zuten. Doppler bidez septu lodiek irrigazioa zutela ikusi zen eta lesioaren gainaldean 26x18 mm-ko gune solido irrigatua ikusi zen. Ez zen likido askerik ikusi. Ekografia abdominalean antzeko aurkikuntzak egin ziren.

#### **5.1.2. Erresonantzia Magnetikoa**

Erresonantzia magnetikoan septu anitzeko lesio kistiko zabal bat ikusi zen, pelbis osoa hartzen zuena umetokia eta obulutegiak inguratuz eta heste zuzena eta sigma atzerantz bultzatuz (2.irudia). Hedadura kraneala bifurkazio aortoiliakora iristen zen. Lesioak septu fin eta uniforme ugari zituen, batez ere Douglasen zakuan. Kontrastearekin areagotze indartsua ikusi zen septuetan. Gibel eta bare ingurura heltzen zen aszitisia identifikatu zen. Ez zen adenopatia patologikorik ikusi ez peritoneo barruan ez eta

atzealdean ere. Obulutegietan ez zen aurkikuntza patologikorik ikusi eta umetokiko miomak ekografiako aurkikuntzekin bat egin zuten. Apendizea itxuraz normala zen.

Egindako aurkikuntzak aszitisari asoziatutako masa kistiko batekin bat zetozenez diagnostiko diferentzian kontuan hartu ziren MPMOa, Pseudomixoma Peritoneala (nahiz eta inguruko organoen “scalloping”-ik ez zen ikusi eta mukozelearen irudi argirik ere ez zen ikusten, biak ohikoak pseudomixoma peritonealean) eta Kartzinomatosi Muzinatsua (obulutegiaren itxura heterogeneoa zela eta, nahiz eta ez zen nodulu peritoneal ez omental argirik ikusi). Aszitisaren presentzia eta pazientearen perfila zela eta mesenteriko zenbait kiste mota baztertu ziren, linfangioma kistikoa besteak beste.



**2. Irudia. Ebakuntza aurreko Erresonantzia Magnetikoa, T2 sekuentzia.** Kisteak hiperintentso ikus daitezke umetoki miomadunaren aldeetara.

### **5.1.3. Ordenagailu bidezko Tomografia**

OTn ez zen adenopatiarik ikusi toraxean, ez eta isuri perikardiko edo pleuralik ere. Abdomenean RMko aurkikuntza antzekoak ikusi ziren, eta horietaz gain, omento nagusian uhertasun susmagarri bat ikusi zen.

#### **5.1.4. Tumore markatzaileak**

Tumore markatzaileak aztertu ziren diagnostikoa bideratzeko, baina aztertutako guztien balioak normaltasunaren barnean zauden: AFP 1,4 (0-9), CEA 0,8 (0-5), Ca15.3: 6 (0-30), Ca 19.9: 3 (0-35) eta Ca 125: 11.3 (0-35).

Beste froga osagarri bezala kolonoskopia, gastroskopia eta ekokardiografia ere egin zitzaizkion, normalak izan zirenak.

#### **5.1.5. Laparoscopia diagnostikoa**

Aurkikuntza erradiologikoak pseudomixomarekin bat ez zetozenez, kartzinomatosi peritoneal susmoa zegoenez eta tumore primarioa zein zen argi ez zegoenez laparoscopia diagnostikoa egitea erabaki zen, pseudomixoma eragin lezakeen patologia apendikularra baztertzeko eta laginak hartzeko.

Laparoskopian aszitis serosoa eta apendizet zekal makroskopikoki normala aurkitu ziren eta ez zen muzinaren zeinurik inon aurkitu. Hipogastrioan umetoki handia, miomadun umetokiarekin bateragarria, ikusi zen, hari itsatsirik likido serosoz betetako kiste ugari zeudelarik. Umetoki tronpek eta obulutegiek kisteen ondorioz atxikidurak zituzten umetokiarekin, eta ezker aldean sigmarekin, ezker obulutegia ikus ezin zitekeelarik, ez eta Douglasen zakua ere. Beste lesioen erako masa kistiko bat aurkitu zen jejunoari atxikita. Kirurgian zehar likido aszitikoaren xurgaketa egiteaz gain laginak hartu ziren ikerketa zitologikorako eta zenbait biopsia azterketa anatomopatologikorako.

## **5.2. AZTERKETA ANATOMOPATOLOGIKOA**

Ebakuntzan zehar hartutako biopsien azterketa makroskopikoan kiste anitzeko lesioak aurkitu ziren, 0,4-7 cm ingurukoak, kisterik handiena 4 cm-koa zelarik. Kisteen hormak zuriak eta gainazal lauak ziren orokorrean eta edukia serosoa eta horixka zen. Umetoki tronpa eta obulutegietako kisteen kolorea arre-morexka zen, hauek zirelarik formazio kistiko handienak (4,5x3,5 cm eskuinekoa eta 7x6 cm ezkerrekoa) eta kisteeetako batzuk eduki seroso horixka bazuten ere, beste batzuek eduki lodi, oretsu eta marroixka zuten barnean. Beheranzko kolonaren apendizet epiploikoko kisteen edukia mukosoa zen, kolore horixka-gardena zutelarik.

Mikroskopia optikoan tamaina desberdinetako kisteak (3-5. irudiak) ikus zitezkeen eta gehienetan ez zen edukirik ikusi. Hala ere, gutxi batzuk material amorfo eosinofiliko batez beterik zeuden. (3. Irudia) Kisteren batean ere ez da material muzinatsurik ikusten, Adenokartzinoma Muzinatsu batek eragindako Kartzinomatosi Peritoneala bazterten laguntzen duelarik. Gainera, apendizearen azterketa histologikoan ez zen aldaketa histologiko esanguratsurik ikusi.

Kisteak septu fibrosoz banaturik zeuden eta haietan zelula inflamatorio talde bakan batzuk ikus zitezkeen odol hodien inguruan (3. irudia). Ez zen azpiko ehunen infiltraziorik ikusi ez eta papilak edo antzeko egitura arkitekural konplexurik ere. Kisteen hormetan geruza bakarra osatzen zuten zelula lau zein kuboidalak ikusi ziren, mitosirik edo atipiarik ageri ez zelarik. Gainera, nukleo-zitoplasma ratioa ez zegoen aldatua (6. irudia).

Immunohistokimikan (7-12. irudiak) laginak positiboak ziren WT1, kalretinina, PAX8, D2-40 eta CK5/6 erreaktiboekin aztertzean, baina ez zuen immunoerreakzionatu BerEP4, estrogeno eta progesterona hartzaileen azterketan eta Ki67 baxua adierazi zuen (4. taula).

#### 4. Taula. Biopsiaren perfil immunohistokimikoa.

Erreaktiboa	Tindaketa (66)	Egoera
WT1	Nukleoa	++
Kalretinina	Nukleoa eta zitoplasma	+++
PAX8	Nukleoa	+
D2-40	Mintz plasmatikoa (35)	+
CK5/6	Zitoplasmatikoa, areagotze perinuklearrarekin	+++
BerEP4	Mintz plasmatikoa (37)	-
PR*	Nukleoa (67)	-
ER*	Nukleoa (67)	-
Ki67*	Nukleoa (G1,S, G2 eta M faseetan soilik) (68)	baxua

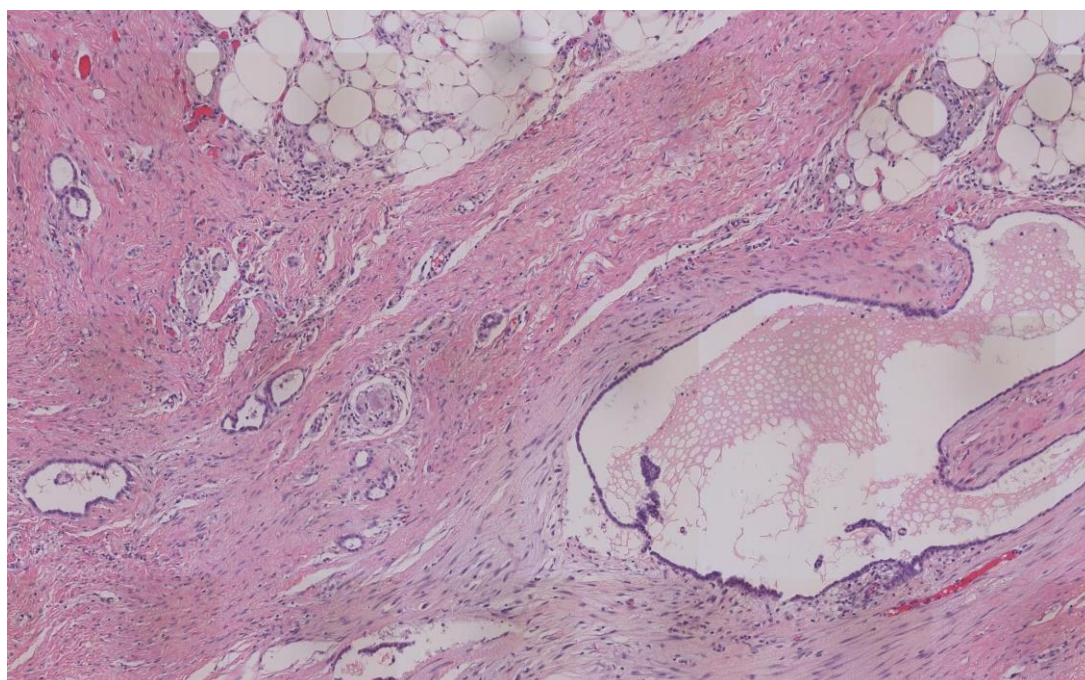
\*PR, ER eta Ki67are egoera adierazten duten laginak ez dira eskaneatu.



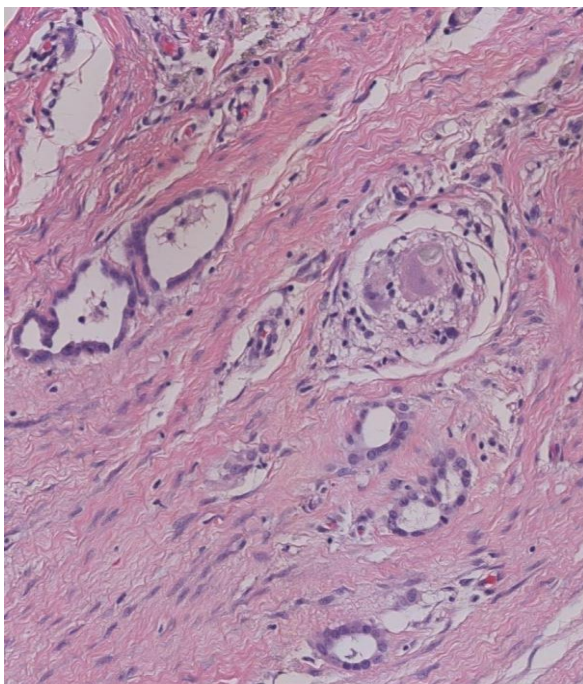
Diagnostiko patologikoa Mesotelioma Multikistiko Peritoneal Onbera / Inklusio kisteak izan zen, eta kirurgian zehar hartutako lagin gehienetan aurkitu ziren diagnostiko honekin bateragarriak ziren irudiak (5. Taula).

**5. Taula. Biopsien araberako lesioaren hedapen topografikoa.** Tratatzekeko intentzioarekin egindako ebakuntzan hartutako biopsia guztien jatorria eta haietan lesioaren presentziaren egoera adierazten duen taula.

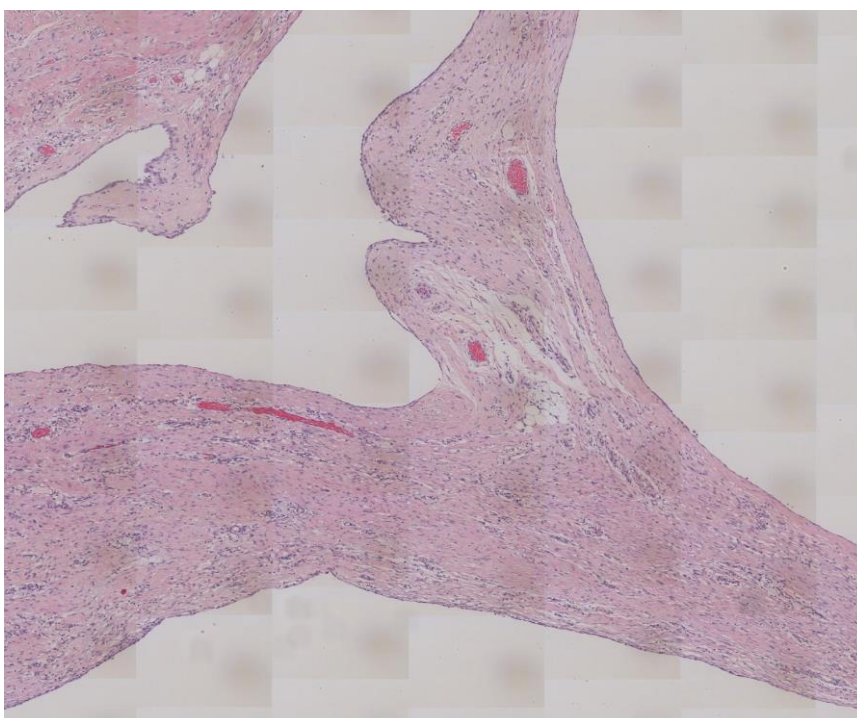
Lesioaren presentzia	Lesioaren presentziarik ez
Aurreko ebakuntzako trokar supraumbilikalaren orbaina	Aurreko ebakuntzako trokar epigastrikoaren orbaina
Aurreko ebakuntzako trokar infraumbilikalaren orbaina	Gibeleko lotailu borobila
Zilborra	Jejunoko nodulua
Umetokia eta anexoak	Ileoneko nodulua
Peritoneo pelbikoa	Apendizea
Barea eta epiploia	Apendize epiploikoa
Beheranzko kolonaren apendize epiploikoa	



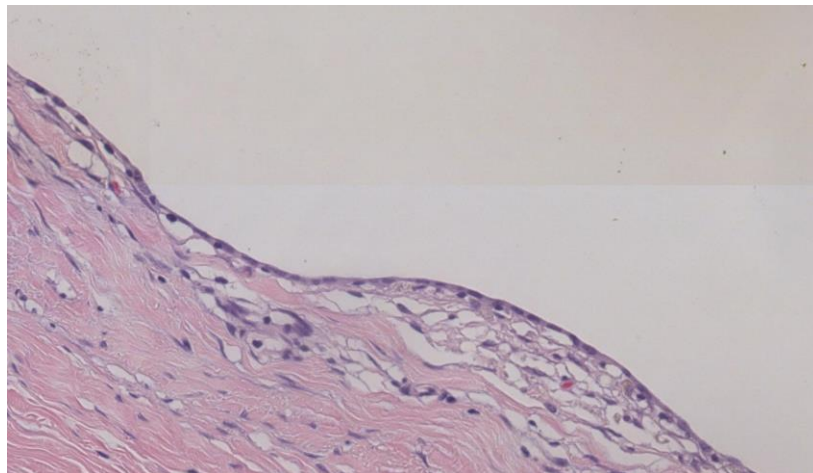
**3. Irudia. Hematoxilina-Eosina tindaketa.** Irudian zehar tamaina desberdinetako kisteak ikus daitezke, eta haien artean ehun konektiboa. Kisterik handienean eduki eosinofiloa ikus daiteke.



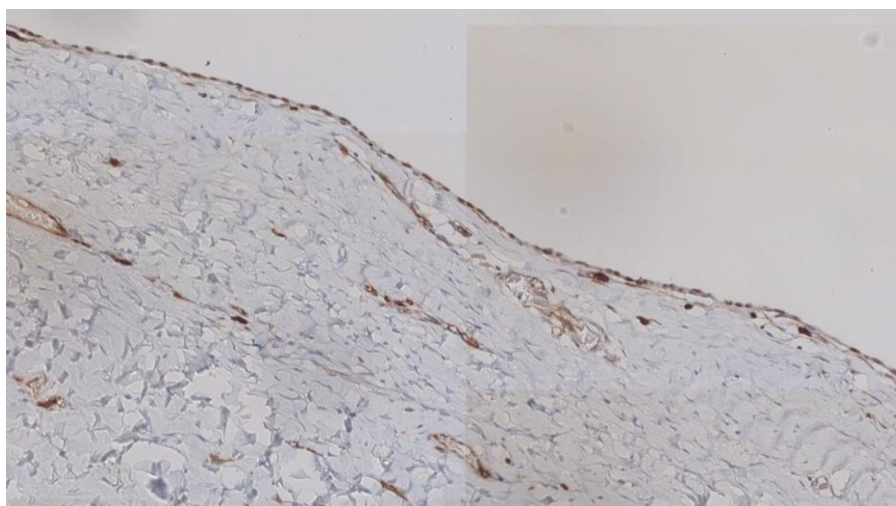
**4. Irudia. Hematoxilina-Eosina tindaketa, 3. irudiaren handipena.** 3. irudiko kiste txikien handipen honetan kisteen hormetan zelula kuboidalez osatutako geruza bakuna ikus daiteke.



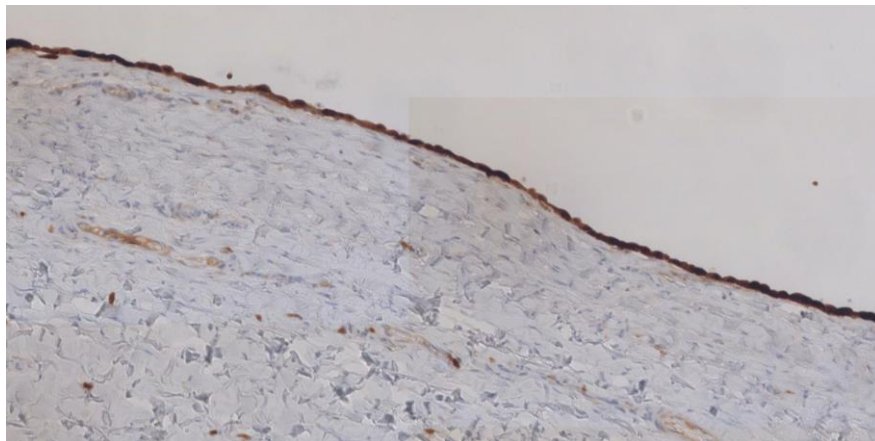
**5. Irudia. Hematoxilina-Eosina tindaketa.** Lesioaren izaera multikistikoa adierazten duen irudia da, hiru kiste ikus baitaitezke septuez banaturik eta gainazalean zelula lauez osaturiko geruza fina dutelarik. Hantura infiltrazio arinak ikus daitezke odol-hodien inguruan.



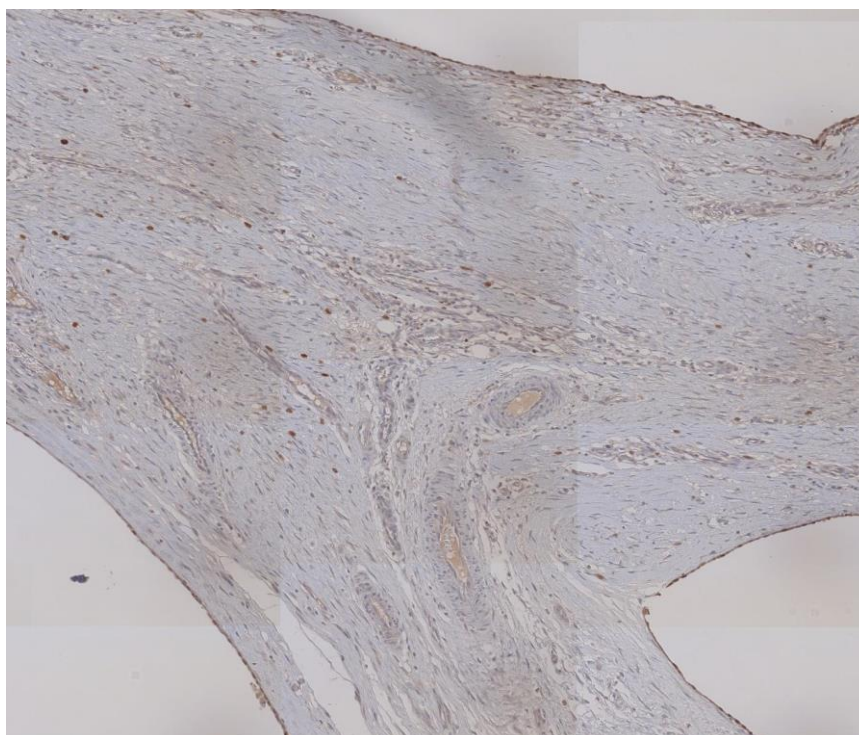
**6. Irudia. Hematoxilina-Eosina tindaketa handipen handia.** Kisteen gainazala osatzen duten zelula lauezko geruza bakana ikus daiteke, mesotelio zelulen geruzarekin bat datorrena. Nukleo-zitoplasma ratio normala ikus daiteke eta ez da atipia nuklearrik ageri.



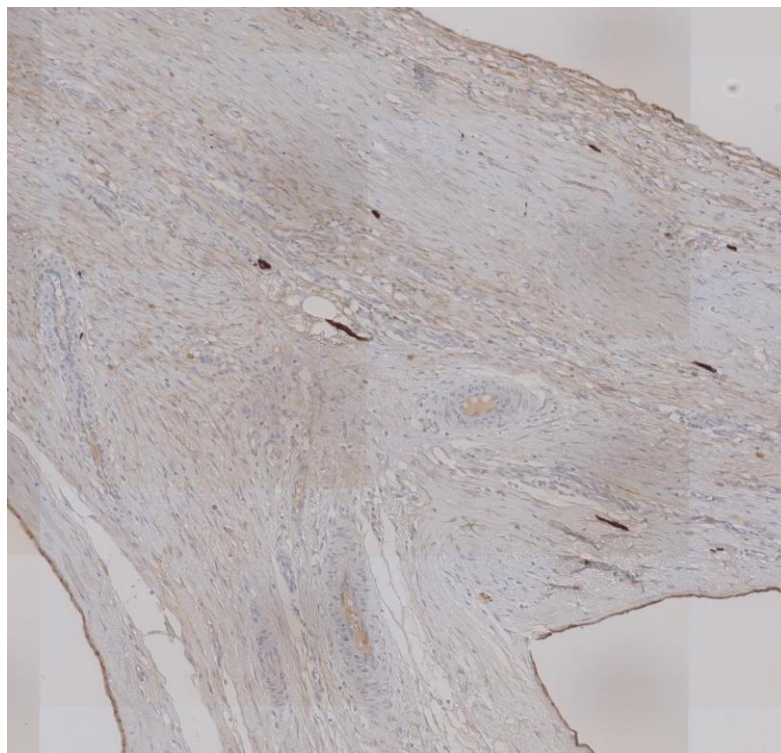
**7. Irudia. WT-1 tindaketa immunohistokimikoa.** Mesotelio zelulen nukleoak WT-1 erreaktiboarekin tindatuta daude, honekiko positibotasuna adieraziz.



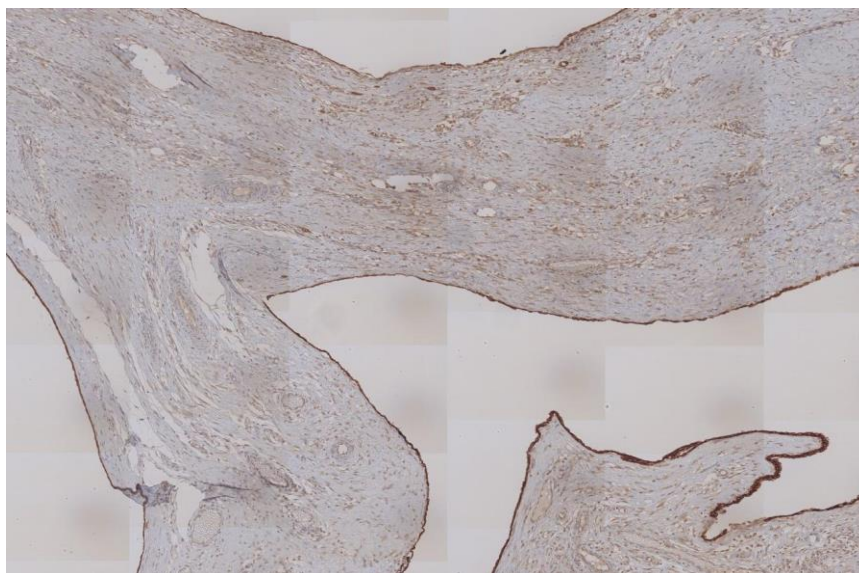
**8. Irudia. Kalretinina tindaketa immunohistokimikoa.** Mesotelio zelulak Kalretinina erreaktiboarekin tindatuta daude, honekiko positibotasuna adieraziz.



**9. Irudia. PAX-8 tindaketa immunohistokimikoa.** Mesotelio zelulen nukleoak PAX-8 erreaktiboarekin tindatuta daude, honekiko positibotasuna adieraziz.



**10. Irudia. D2-40 tindaketa immunohistokimikoa.** Mesotelio zelulak D2-40 erreaktiboarekin tindatuta daude, honekiko positibotasuna adieraziz.



**11. Irudia. CK5/6 tindaketa immunohistokimikoa.** Mesotelio zelulak CK5/6 erreaktiboarekin tindatuta daude, honekiko positibotasuna adieraziz.



**12. Irudia. BerEP4 tindaketa immunohistokimikoa.** Mesotelio zelulak ez dira BerEP4 erreaktiboarekin tindatu. Lagina BerEP4arekiko negatiboa da.

### 5.3. MANEJUA

Behin diagnostikoa edukita Donostiako Unibertsitate Ospitaleko tumoreen komitean pazientea zitoerredukzio bidezko ebakuntza eta HIPEC bidez tratatzea erabaki zen. Hala ere, lehenbizi pazientearekin hitz egin zen jakiteko ea ondorengotza izateko nahirik zuen, ugalketa organoak kendu edo ez jakiteko. Pazienteak erabaki zuen nahiago zuela lesioaren erauzketa osoa, umetoki eta anexoen erauzketa barne.

Kirurgian zehar ikusi zen kisteak zituela umetokiaren eta anexoen inguruan, peritoneo pelbikoan, epiploi nagusian, beheanzko kolonaren eta sigmaren apendizak epiploikoetan eta bareari atxikita, baina ez zen erraien erasanik ikusi. Bestetik, eduki serosodun hernia unbilikala aurkitu zen eta oraingoan ere apendizak itxura makroskopikoki normala zuela ikusi zen. Ebakuntza honetan ere 1300 cc inguruko aszitis serosoa aurkitu zenez, kirurgian zehar drainatu egin zen. Zitoerredukzioa lortzeko asmoz honako prozedimentuak egin ziren CC0 maila lortu zelarik: anexektomia bikoitzeko histerektomia, omentektomia nagusia esplenektomiarekin baina pankrea mantenduz, apendizektomia, heste lodiko inplanteen, apendizak epiploikoen eta peritoneo pelbikoaren erresekzioa. Zitoerredukzio prozedimentuen ondoren HIPEC egin zen oxaliplatinoarekin 30 minutuz, ospitaleko protokoloaren

arabera (2. Anexoa)(69). Ebakuntzaren ondoren koagulopatia garatu zuen erreakzio transfusional bat zela eta.

Ebakuntza ondoren jarraipena egin zitzaion kontsulta bidez hilero sintomatologiarik ote zuen jakiteko. Ebakuntzatik hiru hilabetetara jarraipeneko OT egin zen, eta bertan berragertze bat ikusi zen. Erabaki zen irudi bidezko jarraipena egitea eboluzioa ikusteko, eta beste bi OT egin ziren hilabete batera eta hiru hilabetetara. Azken honetan lesio pelbiko bat ikusi zen, peritoneo parietalaren loditzearekin eta kiste isolatuak aurkituz diafragma azpiko eremuan (35x19 mm), ezker eremu parietokolikoan eta eskuin hobi iliakoan (18x13 mm). Berragertzea zela eta hirugarren ebakuntza egitea erabaki zen, bigarrenez HIPEC bidez tratatzeko, baina oraingoan C mitomizina edo Cisplatinoarekin agente kimioterapiko bezala. Hala ere, ebakuntza honetan adherentziak zirela-eta bertan behera utzi zen HIPEC egiteko asmoa, eta kolezistektomia soilik egin zen. Kirurgia ondoren pazienteak sintomarik aurkezten ez zuenez jarraipena egitea erabaki zen lesioen progresioa aztertzeko 6 hilero kontroleko OTak eginez. Gaur egun, azken ebakuntzatik lau hilabetera, ez da OTan lesioaren handitzerik ikusi eta pazienteak sintomarik gabe dago.

## 6. ONDORIOAK ETA EZTABAIDA

Nahiz eta MPMO histologikoki ongi karakterizatua dagoen patologia bat izan, bere etiopatologia, historia naturala eta maneiu klinikoak ez daude argi. Honen arrazoi nagusia bere intzidentzia baxua da, ez delako erraza hain kasu gutxirekin ondorio argiak ateratzea. Hori dela-eta, garrantzitsuak dira kasuen publikazioa eta kasuan lan egin duen taldearen esperientzia, patologiarik buruz dagoen informazioa osatzeko eta zabaltzeko, gerora diagnostikoa eta maneiua errazagoak eta eraginkorragoak izan daitezten.

Esan bezala, intzidentzia baxua bada ere, azken urteotan gorakada bat jasan du. Kontuan izan behar da azken urteotan irudi bidezko azterketetan eta teknika immunohistokimikoetan aurrerapen handiak izan direla, eta ondorioz, diagnostiko zehatzagoak egin daitezkeenez, duela urte batzuk MPMO bezala klasifikatu ezin ziren kasuak gaur egun MPMO zirela baieztatu daitezkeela. Bestetik, lehen esan bezala patologia hau terminologia desberdinez aipatu izan denez literaturan, baliteke orain arteko intzidentzia estimazioak sesgatuak egotea ez zituztelako beste izenez aipatutako kasuak kontuan hartu.

MPMO aipatzeko terminologiari dagokionez, zenbait autorek “Peritoneoko Inklusio Kistea” hobesten dute, entitate ez neoplasikoa delako euren aburuz. Izan ere, autore horiek “mesotelioma” terminoa laginean atipia edo gaiztotasun adierazleak diren aldaketak agertzean soilik erabiltzea aholkatzen dute, haien ustez “Mesotelioma” deitzeak behar baina jarrera terapeutiko oldarkorragoa hartzea eragin baitezake (6).

Gure kasuan pazientearen perfila literaturan deskribatzen denarekin bat dator, adin ugalkorreko emakumea delako. Klinikari dagokionez ez da literaturan aipatzen denetik aldendu, sintomatologia abdominal ez espezifikoa baitzuen, eta paziente askotan aurki daitekeen masa ukigarria. Hala ere, ez zuen beste kasuetan tipikoa den aurrekari kirurgikorik edo endometriosisia bezalako patologia inflamatoriorik. Gaur egun arte publikatutako kasuetan bezala, gure pazienteak ere ez du asbestoaren esposizioirik jasan.

Aurretik aipatu bezala, diagnostiko diferentzian patologiarik garrantzitsuenetakoa mesotelioma gaiztoa da. Izan ere, azken honen eta MPMOaren pronostikoa guztiz



desberdina da, lehen diagnostikatu eta tratatuz gero batz besteko biziraupena %56koa eta %26koa baita 3 (70) eta 10 urtetara (71) hurrenez hurren, MPMOaren bietan %100ekoa den bitartean (6). Bestetik, mesotelioma gaiztoaren diagnostikoak, eta horrek asbestoarekin duen erlazioak ondorio juridiko asko dakartza, asbestoarekin lotutako mesotelioma peritoneala gaixotasun profesionaltzat hartzen baita (72), eta horrek ondorio ekonomiko asko baitakartza bai pazientearentzat bai eta seguruarentzat ere. Ondorioz, nahiz eta aurretik aipatu den bezala peritoneoko mesotelioma pleurakoa baina gutxiagotan erlazionatzen den asbestoarekin, oso garrantzitsua izango da asbestoaren presentziarik dagoen ikustea. Hori guztia dela eta, MPMOaren diagnostikoa egitean oso garrantzitsua izango da mesotelioma gaiztoa baztertea, honek dituen inplikazio guztiengatik.

MG eta MPMOaren arteko diagnostiko diferentziala egiteko zenbait teknika aipatu dira lan honetan. Hala ere, badago lan hau egiteko aztertu diren kasu gehienetan erabili ez den baina beste zenbait tumoreren azterketan oso erabilia den teknika bat: Ki67aren azterketa. Ki67a zelulen proliferazio maila adierazten duen markatzaile bat da, minbizien biopsietan markagailu pronostiko eta prediktibo bezala gero eta gehiago erabiltzen ari dena. (68,73) Era honetan, Ki67aren balio baxuak, mesotelioma onbera gaiztoarengandik desberdintzeko erabil daitezkeen beste teknikekin elkartuta diagnostikoa ziurtatzen lagun liezaguke. Lan honetarako egin den bilaketa bibliografikoan Ki67aren erabilera aipatu den kasu bakarra aurkitu da, zeinetan Ki67aren balioa %1-2koa zen (74). Kontuan izan behar da, Ki67 balioa, beste teknikekin batera erabili behar dela diagnostikoa bideratzeko, eta ez bere baitan, badaudelako Ki67 balio baxua duten Mesotelioma Gaiztoak ere, nahiz eta oso bakanak izan. (30)

Anatomia patologiko bidezko diagnostiko guztietan bezala nahiz eta teknika ugari egon MPMOaren diagnostikoa egiteko ez dira denak erabili beharrik, horietako asko teknika gehigarriak baitira, dudak izatean edo irudi zalantzarriak adierazten dituzten lesioetan erabilgarri suertatuko direnak. Gure kasuan adibidez, ez zen FISH teknika erabili beharrik izan Mesotelioma Gaiztoarengandik bereizteko, ohiko tindaketekin onberatasun kriterioak zituelako, gaixotasun irudirik gabe. Halako kasuetan garrantzitsua izango da baliabideen erabilera arduratsua, behar ez diren frogak ekidinez baliabide horiek beharrezkoak diren kasuetan erabili ahal izango direlako.

Dударik gabe, MPMOaren diagnostikoan, praktika kliniko orokorrean bezala, beharrezkoa da kliniko zein patologoen etengabeko ikasketa eta berrikuntza, literaturaren bidez jakinduria eguneratuz. Izan ere, ezagutzen ez diren entitateak askotan ez dira diagnostikatzen.

Tratamenduari dagokionez, errekurrentzia tasa altua dela-eta zenbait autorek defendatzen dute helburua ez litzatekeela erresekzio osoa izan behar, baizik eta arintze sintomatikoa. Azken batean pazienteen ehuneko handi bat ugalkortasun aroko emakumeak dira, eta erresekzio osoa egiteak gehienetan ugalkortasun galera eragin dezake. (6,53)

Lan honetan aurkeztu den kasuko pazienteak 31 urte zituenenez pazientearen ugalkortasuna kontuan hartzeko faktorea zen. Hori dela eta, pazientearen autonomia printzipioa errespetatuz zitoerredukzioaren ondorioak azaldu zitzaizkion eta ondorengotzarik nahi ote zuen galdetu zitzaion. Pazienteak ondorengoak izateko nahia izan balu tratamendu aukera egokia izango zitekeen likido aszitikoaren xurgatzea eta kisteen erresekzioa sintomak murrizteko helburuarekin, ugalkortasuna mantenduz. Hala ere, pazienteak ondorengoak izateko nahirik ez zuenez, erresekzio osoa aukeratu zen, errekurrentzia arriskua jaisteko asmoz. Beste tratamendu aukerei dagokienez, estrogeno eta progesterona hartzailerik adierazten ez duenez terapia hormonalak baztertu daiteke. Bestetik, eskleroterapiaren erabilera azaltzen duten publikazioek ez zuten histologikoki berretsi MPMOaren presentzia, eta ondorioz, ez dakigu eskleroterapiak benetan MPMOan zer eragin izango lukeen. Gainera, eskleroterapiarekin tratatutako paziente hauei jarraipen motza egin zitzaion, eta ezin da jakin ea epe ertainera errezydibak gutxitzeko erabilgarria den. Laser terapiari dagokionez, oso kasu gutxitan probatu izan da eta ez dago epe ertainera duen eraginkortasunaren informaziorik, ondorioz ez dakigu ea errezydibak gutxitzen dituen. Azkenik, Rapamizinarekin erabilera interesgarria izan baliteke ere, MPMOa zuen kasu bakarrean erabili da.

Tumoreen komitean eztabaidatu ondoren, zitoerredukzioa eta HIPEC bidezko tratamendua izan zen gure pazientearekin erabili zena, eta tratamendu aukeraketa bibliografiarekin bat bazetorren ere, HIPEC egiteko agente kimioterapikoaren aukeraketa ez zen orain arte literaturan erabili dena. Izan ere, Oxaliplatinoa erabili zen,

30 minutuz mantenduz peritoneo barruan, eta MPMOari buruzko orain arteko literaturan Cisplatinoa eta Doxorribizina edo C-mitomizina erabili izan dira 60-90 minutuz mantenduz peritoneo barnean. Ondorioz, baliteke horiek errekurrentzia arriskua txikitzeko farmako hobeak izatea.

Esan bezala, pazienteak errekurrentzia jasan zuenean literaturan aukerakoak diren agente batekin tratatzea erabaki zen baina ebakuntza barneko aurkikuntzek ezinezko egin zuten. Ondorioz, kasu honetan baloratu liteke p70S6 kinasaren fosforilazio maila neurtzea, ikusteko ea Rapamizina/Sirolimus erabiltzeak zentzurik izango lukeen, nahiz eta kontuan izan beharko litekeen farmako honekin patologia honetan dagoen esperientzia txikia. Hala ere, jarraipena egitea erabaki zen, pazienteak sintomarik gabe mantentzen den bitartean. Kontuan hartuta errejidiba arrisku altuko patologia dela eta saiakera terapeutikoak huts egin duela, erabaki ona iruditzen zaigu pazientearen ongizatea kontuan hartuz sintomarik gabe egotea hartzea helburu bezala, gaiztotzeko arriskua minimoa delako eta era honetan iatrogenia ekidin daitekeelako.

Patologia ezohikoa izanik tratamendu aukerak aztertzeko entsegu klinikoak egitea oso zaila da, eta ondorioz, ez da erraza gomendio orokor bat ematea. Hori dela eta, erreferentziazko zentro bat eratu beharko litzateke, eta han talde multidisziplinari baten bidez pazientearen maneia baloratu, beti ere pazientearen ezaugarriak eta nahiak kontuan hartuz tratamendua ahalik eta hobekien indibidualizatuz.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- (1) Mutsaers SE. Mesothelial cells: Their structure, function and role in serosal repair. *Respirology*. 2002; 7: 171-191.
- (2) Sadler TW. Body cavities. In: Sadler TW, editor. *Langman's Medical Embryology*. 9<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 211-221.
- (3) Bridda A, Padoan I, Mencarelli R, Frego M. Peritoneal mesothelioma: a review. *MedGenMed*. 2007; 9(2):32.
- (4) Canty, Williams J, Volpe RJ, Yunan E. Benign cystic mesothelioma in a male. *Am J Gastroenterol*. 1990; 85:311-315.
- (5) Mennemeyer R, Smith M. Multicystic, Peritoneal Mesothelioma. A Report with Electron Microscopy of a Case Mimicking Intra-Abdominal Cystic Hygroma (Lymphangioma). *Cancer*. 1979; 44:692-698.
- (6) Rapisarda AMC, Cianci A, Caruso S, Vitale SG, Valenti G, Piombino E, et al. Benign multicystic mesothelioma and peritoneal inclusion cysts: are they the same clinical and histopathological entities? A systematic review to find an evidence-based management. *Arch Obstet Gynaecol*. 2017; 297(6): 1353-1375.
- (7) Søreide JA, Søreide K, Körner H, Sjøiland H, Greve OJ, Gudlaugsson E. Benign Peritoneal Cystic Mesothelioma. *World J Surg*. 2006; 30:560-566.
- (8) Weiss SW, Tavassoli FA. Multicystic mesothelioma. An analysis of pathologic findings and biologic behavior in 37 cases. *Am J Surg Pathol*. 1988; 12:737-746.
- (9) Shakya VC, Agrawal CS, Karki S, Sah PL, Poudel P, Adhikary S. Benign cystic mesothelioma of the peritoneum in a child—case report and review of the literature. *J Pediatr Surg*. 2011; 46:23–26.
- (10) Singh AP, Gupta AK, Ansari M, Barolia DK, Mathur V. Benign Cystic Mesothelioma in a Girl. *APSP J Case Rep*. 2017; 8:31.
- (11) Tuncer AA, Narcı A, Dilek FH, Baskın Embleton D, Çetinkurşun S. Benign cystic mesothelioma in a child: case report and review of the literature. *Balkan Med J* 2016;33:232-234.

- (12) Khurram MS, Shaikh H, Khan U, Edens J, Ibrar W, Hamza A, et al. Benign Multicystic Peritoneal Mesothelioma: A Rare Condition in an Uncommon Gender. *Case Rep Pathol*. 2017; 1-4.
- (13) Ross MJ, Welch WR, Scully RE. Multilocular peritoneal inclusion cysts (so-called cystic mesotheliomas). *Cancer*. 1989; 64:1336-1346.
- (14) Groisman GM, Kerner H. Multicystic mesothelioma with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992; 71:642-644.
- (15) Kurisu Y, Tsuji M, Shibayama Y, Yamada T, Ohmichi M. Multicystic mesothelioma caused by endometriosis: 2 case reports and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2011; 30:163-166.
- (16) D'Antonio A, Baldi C, Adesso M, Napolitano C. The first case of benign multicystic mesothelioma presenting as a splenic mass. *Ecancermedicalsecience*. 2016;10:678.
- (17) González-Moreno S, Yan H, Alcorn KW, Sugarbaker PH. Malignant transformation of "benign" cystic mesothelioma of the peritoneum. *J Surg Oncol*. 2002;79(4):243-251.
- (18) Luna-Abanto J, Mendoza-Tisoc G, Huanca-Amesquita L, Berrospi-Espinoza F. Benign Multicystic Peritoneal Mesothelioma in a Male Teen: Case Report and Review of the Literature. *P R Health Sci J*. 2020;39(2):222-225.
- (19) Bernstein EM, Tate A, Silasi DA, Rutherford T. Benign multicystic mesothelioma: a case report of three sisters. *Rare Tumors*. 2009; 1:46.
- (20) Chand MT, Edens J, Lin T, Anderson I, Berri R. Benign multicystic peritoneal mesothelioma - literature review and update. *Autops Case Rep [Internet]*. 2020;10(3):e2020159.
- (21) Park JY, Kim KW, Kwon HJ, Park MS, Kwon GY, Jun SY et al. Peritoneal mesotheliomas: clinicopathologic features, CT findings, and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(3):814-825.
- (22) Hassan A., Sinclair D. Case report: Calcification in benign cystic peritoneal mesothelioma. *Clin Radiol*. 1993;48: 66-67.

- (23) Stoupis C, Ros PR, Abbitt PL, Burton SS, Gauger J. Bubbles in the belly: imaging of cystic mesenteric or omental masses. *Radiographics*. 1994;14(4):729-737.
- (24) Baeyens P, Pringot J, Raat A, Van Belle K, Van Campenhout M. Benign cystic peritoneal mesothelioma. *JBR-BTR*. 2004;87(3):114-115.
- (25) Noiret B, Renaud F, Piessen G, Eveno C. Multicystic peritoneal mesothelioma: a systematic review of the literature. *Pleura Peritoneum*. 2019;4(3):20190024.
- (26) Dzieńiecka M, Kałużyński A. Benign multicystic peritoneal mesothelioma (BMPM) - case report and review of the literature. *Pol J Pathol*. 2011;62(2):122-124.
- (27) Snyder JA, Carman R Jr, Aggon AA, Cardinale JP. Benign multicystic peritoneal mesothelioma: A rare case presenting as pneumoperitoneum and pneumatosis intestinalis. *J Gastrointest Oncol*. 2011;2(1):55-58.
- (28) Ellenson LH, Pirog EC. The Female Genital Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2015.1010-1012.
- (29) Momeni M, Pereira E, Grigoryan G, Zakashansky K. Multicystic benign cystic mesothelioma presenting as a pelvic mass. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014;2014:852583.
- (30) Cheung AN, Kim K-R, Longacre TA, Malpica A. Tumours of the peritoneum. In: *WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. Female genital tumours : WHO Classification of Tumours, 5th Edition*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. 181-183.
- (31) Bhandarkar DS, Smith VJ, Evans DA, Taylor TV. Benign cystic peritoneal mesothelioma. *J Clin Pathol*. 1993;46:867-868.
- (32) Safioleas MC, Constantinos K, Michael S, Konstantinos G, Constantinos S, Alkiviadis K. Benign multicystic peritoneal mesothelioma: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2006; 12(35): 5739-5742.
- (33) Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch*

Pathol Lab Med. 2018;142(1):89-108.

(34) Iversen OH, Hovig T, Brandtzaeg P. Peritoneal, benign, cystic mesothelioma with free-floating cysts, re-examined by new methods. A case report. *APMIS*. 1988;96(2):123-127.

(35) Ordóñez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry and electron microscopy in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas: a comparative study. *Mod Pathol*. 2006;(1):34-48.

(36) Shin HD, Kim SB. Benign Cystic Mesothelioma Misdiagnosed as Peritoneal Carcinomatosis. *Case Rep Gastroenterol*. 2016;10(1):115-120.

(37) Guo Y, Chirieac LR, Bueno R et al. Tsc1-Tp53 loss induces mesothelioma in mice, and evidence for this mechanism in human mesothelioma. *Oncogene*, 2014; 33: 3151-3160.

(38) Carella R, Deleonardi G, D'Errico A, Salerno A, Egarter-Vigl E, Seebacher C, et al. Immunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma: a study with logistic regression analysis. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(1):43-50.

(39) Jo VY, Cibas ES, Pinkus GS. Claudin-4 immunohistochemistry is highly effective in distinguishing adenocarcinoma from malignant mesothelioma in effusion cytology. *Cancer Cytopathol*. 2014;122(4):299-306.

(40) Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F. New Markers for Separating Benign From Malignant Mesothelial Proliferations: Are We There Yet?. *Arch Pathol Lab Med*. 2016; 140 (4): 318–321.

(41) Murali R, Wiesner T, Scolyer RA. Tumours associated with BAP1 mutations. *Pathology*. 2013;45:116–126.

(42) Hwang HC, Sheffield BS, Rodriguez S, et al. Utility of BAP1 immunohistochemistry and p16 (CDKN2A) FISH in the diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology specimens. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(1):120-126.

(43) Sheffield BS, Hwang HC, Lee AF, et al. BAP1 Immunohistochemistry and p16 FISH to separate benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol*.

2015;39:977–982.

(44) Romagosa, C., Simonetti, S., López-Vicente, L. et al. p16<sup>Ink4a</sup> overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors. *Oncogene*. 2011; 30: 2087–2097.

(45) Chung CT, Santos Gda C, Hwang DM, Ludkovski O, PintilieM, Squire JA et al. FISH assay development for the detection of p16/CDKN2A deletion in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Pathol*. 2010; 63:630-634.

(46) Tangjitgamol S, Erlichman J, Northrup H, Malpica A, Wang X, Lee E et al. Benign multicystic peritoneal mesothelioma: cases reports in the family with diverticulosis and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:1101-1107.

(47) Pathology Outlines [internet] Michigan: Pathology Outlines; 2021 [konsulta, 2021/04/13]. Multicystic Mesothelioma; [8 pantaila ggb]. Erabilgarri: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/pleuraperitmulticysticmeso.html>.

(48) Aprea G, Guida F, Canfora A, Ferronetti A, Giugliano A, Ciciriello MB, et al. Mesenteric cystic lymphangioma in adult: a case series and review of the literature. *BMC Surg*. 2013 16;13(Suppl 1):A4.

(49) Abdulraheem AK, Al Sharie AH, Al Shalakhti MH, Alayoub SY, Al-Domaidat HM, El-Qawasmeh AE. Mesenteric cystic lymphangioma: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2021;80:105659.

(50) Jerraya H, Ghariani W, Blel A, Gaja A, Dziri C. Benign multicystic peritoneal mesothelioma presenting as a ghost abdominal mass. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(3):361-163.

(51) Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. WederGuidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2010;35(3):479-495

(52) Zahid A, Clarke L, Carr N, Chandrakumaran K, Tzivanakis A, Dayal S, et al. Outcomes of multicystic peritoneal mesothelioma treatment with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *BJS Open*. 2021;5(2): zraa001.



- (53) Nizri E, Baratti D, Guaglio M, Sinukumar S, Cabras A, Kusamura S, et al. Multicystic mesothelioma: operative and long-term outcomes with cytoreductive surgery and hyperthermic intra peritoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(7):1100-1104.
- (54) Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Oliva GD, Laterza B, Deraco M. Multicystic and well-differentiated papillary peritoneal mesothelioma treated by surgical cytoreduction and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol.* 2007;14(10):2790-2797.
- (55) Rosen DM, Sutton CJ. Use of the potassium titanyl phosphate (KTP) laser in the treatment of benign multicystic peritoneal mesothelioma. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:505-506.
- (56) Letterie GS, Yon JL. The antiestrogen tamoxifen in the treatment of recurrent benign cystic mesothelioma. *Gynecol Oncol.* 1998;70:131-133.
- (57) Letterie GS, Yon JL. Use of a long-acting GnRH agonist for benign cystic mesothelioma. *Obstet Gynecol.* 1995;85:901-903.
- (58) Nozawa S, Iwata T, Yamashita H, Banno K, Kubushiro K, Aoki R et al. Gonadotropin-releasing hormone analogue therapy for peritoneal inclusion cysts after gynecological surgery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2000;26:389-393.
- (59) Jeong JY, Kim SH. Sclerotherapy of peritoneal inclusion cysts: preliminary results in seven patients. *Korean J Radiol.* 2001;2:164-170.
- (60) Lim HK, Cho JY, Kim SH. Sclerotherapy of peritoneal inclusion cysts: a long-term evaluation study. *Abdom Imaging.* 2010;35:431-436.
- (61) Abraham RT, Gibbons JJ. The mammalian target of rapamycin signaling pathway: twists and turns in the road to cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2007;13(11):3109-3114.
- (62) Stallone G, Schena A, Infante B et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005;352:1317-1323.
- (63) Stallone G, Infante B, Cormio L, Macarini L, Grandaliano G. Rapamycin treatment for benign multicystic peritoneal mesothelioma: a rare disease with a

difficult management. *Am J Case Rep.* 2017;18:632-636.

(64) Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc.* 2003;35(3):7-14.

(65) DeStephano DB, Wesley JR, Heidelberger KP, Hutchinson RJ, Blane CE, Coran AG. Primitive cystic hepatic neoplasm of infancy with mesothelial differentiation: report of a case. *Pediatr Pathol* 1985;4:291-302.

(66) Hammar SP, Dacic S. Immunohistology of Lung and Pleural Neoplasm. In: Dabbs DJ, editor. *Diagnostic Immunohistochemistry.* 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2017. 415-463.

(67) Hicks D, Dell'Orto P, Falzon M, et al. Immunohistochemical Performance of Estrogen and Progesterone Receptor Antibodies on the Dako Omnis Staining Platform: Evaluation in Multicenter Studies. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017;25(5):313-319.

(68) Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000 Mar;182(3):311-322.

(69) Enríquez-Navascués JM, Beguiristain A, Arteaga X, La Casta A, Egaña L, Iraeta H et al. Programa de Carcinomatosis Peritoneal. Hospital Universitario de Donostia. 2018 [argitaratu gabea].

(70) Mohamed F, Sugarbaker PH. Peritoneal mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol.* 2002;3(5):375-86.

(71) Alexander HR Jr, Bartlett DL, Pingpank JF, et al. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery.* 2013;153(6):779-786.

(72) Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro. (Boletín Oficial del Estado, número 302, de 19 de diciembre de 2006).

(73) Li LT, Jiang G, Chen Q, Zheng JN. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review). *Mol Med Rep.* 2015;11(3):1566-1572.

(74) Padmanabhan N, Ishibashi H, Nishihara K, et al. Multicystic peritoneal mesothelioma treated with complete cytoreductive surgery, peritonectomy and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy-A case report. Int J Surg Case Rep. 2020;74:152-157.

**ESKERTZAK:**

Shakya doktoreari, bere artikulua (9) eskatzean bidaltzeagatik.

Ander Ezkurra Anatomia Patologiko saileko egoiliarrari, kasu aurkezpenerako beharrezko datuak lortzen laguntzeagatik eta laginak eskaneatzen laguntzeagatik.

Kirurgia orokorra eta digestio-aparatuko zerbitzuko kirurgia hepatobiliar unitateko Xabier Arteaga Martin medikuari, osakidetzako HIPEC gida bidaltzeagatik (69).

**AIPAMENAK:**

Autoreak ez du interes konfliktorik.

## **2 ANEXO A : DONOSTIAKO UNIBERTSITATE OSPITALEKO KARTZINOMATOSI PERITONEALAREN PROGRAMA (69)**

### **HIPEC (Técnica de Elias modificada )**

La HIPEC se realiza en el modelo llamado “coliseo” o abierto. Tras realizar una CC0 ó CC1 (nódulos residuales < 2,5 mm), preparar el campo, preparar las paredes del abdomen mediante la suspensión de la pared al separador y colocar plástico para aislar la cavidad peritoneal del aire ambiente, se colocan los tubos y sondas térmicas.

Una hora antes del inicio de la HIPEC y durante la citorreducción quirúrgica (una vez confirmada la reseabilidad con intención curativa) se administra vía intravenosa en bolus 400 mg/m<sup>2</sup> de 5-Fluorouracilo y 20 mg/m<sup>2</sup> de Leucovorin, que potencia el efecto del Oxaliplatino y se beneficia de la hipertermia intraperitoneal para su difusión.

Posteriormente se comienza la infusión de Bicavera 1,5% ® sin Oxaliplatino, hasta conseguir la temperatura intraperitoneal deseada (entre 41 y 42 °C). En ese momento se introduce el fármaco quimioterápico en el sistema de infusión, a una dosis de Oxaliplatino de 460 mg/m<sup>2</sup> en 2 L/m<sup>2</sup> de Bicavera 1,5% ® con un flujo de 1 L/min que se distribuye manualmente por toda la cavidad abdominal durante 30 minutos.