



Facultad de **Medicina**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Análisis de casos clínicos de Mesotelioma
difuso

Analysis of clinical cases of diffuse
mesothelioma

Autor/a: Alba Álvaro Izquierdo

Director/es:

José Javier Gómez Román

Javier Freire Salinas

Santander, Junio 2024

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. ABSTRACT	6
3. ABREVIATURAS	8
4. INTRODUCCIÓN	10
4.1 <i>CONCEPTO</i>	10
4.2 <i>EPIDEMIOLOGÍA</i>	10
4.3 <i>ANATOMÍA PATOLÓGICA</i>	10
4.4 <i>FACTORES DE RIESGO</i>	12
4.5 <i>ASBESTOSIS</i>	13
4.5.1 <i>CONCEPTO</i>	13
4.5.2 <i>FISIOPATOLOGÍA</i>	14
4.5.3 <i>SÍNTOMAS</i>	15
4.5.4 <i>DIAGNÓSTICO</i>	15
4.5.5 <i>TRATAMIENTO</i>	19
4.6 <i>CLÍNICA DEL MESOTELIOMA</i>	19
4.6.1 <i>SÍNTOMAS</i>	19
4.6.2 <i>SIGNOS</i>	19
4.7 <i>DIAGNÓSTICO</i>	20
4.7.1 <i>ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA</i>	20
4.7.2 <i>PRUEBAS DE IMAGEN</i>	20
4.7.3 <i>ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO</i>	22
4.7.4 <i>OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS</i>	23
4.8 <i>ESTADIAJE</i>	23
4.9 <i>PRONÓSTICO</i>	25
4.10 <i>TRATAMIENTO</i>	25
4.10.1 <i>TRATAMIENTO QUIRÚRGICO</i>	25
4.10.2 <i>QUIMIOTERAPIA</i>	27
4.10.3 <i>RADIOTERAPIA</i>	27
4.10.4 <i>INMUNOTERAPIA Y TERAPIAS DIRIGIDAS</i>	27
5. HIPÓTESIS	29
6. MATERIAL Y MÉTODO	29
6.1 <i>DISEÑO DEL ESTUDIO</i>	29
6.2 <i>OBJETIVOS</i>	29
6.3 <i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	30
6.4 <i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i>	30

6.5	RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN	30
6.6	VARIABLES ESTUDIADAS	30
7.	RESULTADO Y DISCUSIÓN	30
7.1	SEXO.....	31
7.2	EDAD AL DIAGNÓSTICO	31
7.3	MÉTODO DIAGNÓSTICO.....	32
7.4	CONTACTO CON FACTORES DE RIESGO	32
7.5	TRATAMIENTO	33
7.6	SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	34
7.7	ESTADO DEL PACIENTE	36
8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	37
8.1	COX PROPORTIONAL HAZARDS MODEL.....	37
8.2	KAPLAN-MEIER SURVIVAL ANALYSIS	37
9.	CONCLUSIÓN	39
10.	AGRADECIMIENTOS	40
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	41
12.	ANEXOS.....	45
12.1	COX PROPORTIONAL-HAZARDS REGRESSION	45
12.2	KAPLAN-MEIER SURVIVAL ANALYSIS	47

1. RESUMEN

- INTRODUCCIÓN

La incidencia del mesotelioma pleural difuso (MP) es baja en nuestra región. El propósito del estudio se basa en determinar si los registros han documentado adecuadamente la exposición laboral o ambiental al asbesto en casos de mesotelioma pleural difuso diagnosticados en el HUMV, así como en recopilar datos epidemiológicos y del tratamiento de esta enfermedad para calcular la supervivencia libre de enfermedad de estos pacientes.

- MÉTODO

Se ha realizado un estudio descriptivo y retrospectivo en el que se han incluido todos los pacientes diagnosticados de MP en los últimos cinco años en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. La población a estudio está constituida por 49 pacientes. Para la obtención de los datos necesarios se utilizaron los informes del Servicio de Anatomía Patológica, Oncología Médica, Neumología y Cirugía general. Se han registrado distintas variables como el método diagnóstico que fue empleado, si existió contacto previo documentado con asbesto, si recibieron tratamiento adyuvante, la supervivencia libre de progresión de enfermedad, así como el estado de cada paciente (vivo/muerto).

- RESULTADOS

La incidencia de mesotelioma en nuestra Comunidad Autónoma parece superior con respecto a otras regiones de España (1,68 casos/ 100.000 habitantes año).

La mayor parte de los pacientes estudiados (84%) no ha tenido contacto documentado con asbesto. Todos los pacientes que tuvieron contacto con este carcinógeno fueron hombres y este fue de origen laboral.

La media global de la SLE obtenida fue de 8,347 meses, lo que demuestra la considerable agresividad de este tumor. Sin embargo, la media de SLE de los pacientes tratados con quimioterapia fue 10,72 meses mientras que la SLE de los que no recibieron este tratamiento fue de 5,785 meses ($p < 0,05$).

- CONCLUSIÓN

El hecho de que solo el 16% de los pacientes hayan estado expuestos previamente al asbesto podría sugerir la existencia de otros factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad en estos casos o bien atribuirse a una recopilación de información ineficiente en las historias clínicas.

El análisis estadístico realizado revela que el tratamiento quimioterápico (Cisplatino-Pemetrexed) mejora la SLE de los pacientes que padecen mesotelioma pleural difuso.

- **PALABRAS CLAVE**

Mesotelioma pleural difuso, asbesto, Cisplatino-Pemetrexed, Supervivencia libre de enfermedad.

2. ABSTRACT

- INTRODUCTION

The incidence of diffuse pleural mesothelioma (MP) is low in our region. The purpose of the study is to determine whether records have adequately documented occupational or environmental asbestos exposure in cases of diffuse pleural mesothelioma diagnosed at the HUMV, as well as to collect epidemiological data and treatment information for this disease and to calculate disease-free survival in these patients.

- METHOD

A descriptive and retrospective study has been conducted, including all patients diagnosed with MP in the last five years at Marqués de Valdecilla University Hospital. The study population consists of 49 patients. The necessary data were obtained from the reports of the Pathological Anatomy, Medical Oncology, Pulmonology, and General Surgery departments. Various variables were recorded, such as the diagnostic method used, whether there was documented prior contact with asbestos, whether they received adjuvant treatment, progression-free survival, and the status of each patient (alive/deceased).

- RESULTS

The incidence of mesothelioma in our Autonomous Community appears to be higher compared to other regions of Spain (1.68 cases per-100,000 inhabitants per year).

The majority of the patients studied (84%) did not have documented asbestos exposure. All patients who had contact with this carcinogen were men, and this exposure was occupational.

The overall mean progression-free survival (PFS) was 8.347 months, demonstrating the considerable aggressiveness of this tumor. However, the mean PFS for patients treated with chemotherapy was 10.72 months, while the PFS for those who did not receive this treatment was 5.785 months.

- CONCLUSION

The fact that only 16% of the patients had previous asbestos exposure could suggest the existence of other risk factors for the development of the disease in these cases or it could be attributed to inefficient information gathering in the medical records.

The statistical analysis conducted reveals that chemotherapy improves the progression-free survival (PFS) of patients with diffuse pleural mesothelioma.

- **KEY WORDS**

Diffuse Pleural Mesothelioma, Asbestos, Cisplatin-Pemetrexed, Disease-Free Survival.

3. ABREVIATURAS

- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico.
- **DLCO:** Capacidad de difusión del dióxido de carbono.
- **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group.
- **EE:** Enfermedad estable.
- **EPA:** Environmental Protection Agency.
- **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- **FEV1:** volumen de aire espiratorio forzado en el primer segundo.
- **FVC:** capacidad vital forzada.
- **FEV1/FVC:** proporción de la FVC que se expulsa durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada.
- **F-18 FDG:** Fluor-18-Fluorodesoxiglucosa.
- **HUMV:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- **HHS:** Department of Health and Human Services.
- **IARC:** International Agency for Research on Cancer.
- **INSS:** Instituto Nacional de la Seguridad Social.
- **PD-1:** “Programmed death-1 receptor”.
- **PD-L1:** “Programmed death-ligand 1”.
- **CTLA-4:** “Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4”.
- **MARS:** “Mesothelioma and Radical Surgery”, un estudio reciente realizado en Reino Unido.
- **MP:** Mesotelioma pleural difuso.
- **NEP:** Neumonectomía extrapleural.
- **PET-TAC:** Tomografía por emisión de positrones combinada con una prueba TAC.
- **P/D:** Pleurectomía/Decorticación.

- **RM:** Resonancia Magnética.
- **SLE:** Supervivencia libre de enfermedad.
- **TAC:** Tomografía Axial Computarizada.
- **TACAR:** Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución.
- **TNM:** Sistema de estadificación tumoral: (T) tamaño del tumor primario, presencia de ganglios linfáticos afectados (N) y presencia de metástasis (M).
- **UICC:** Union Internationale contre le Cancer.
- **VATS:** Video-assisted thoracoscopic surgery.
- **VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular.
- **WT-1:** Wilms tumor antigen 1.

4. INTRODUCCIÓN

4.1 CONCEPTO

El mesotelioma es un tipo de cáncer que afecta el mesotelio, la membrana delgada que recubre los órganos internos. Este tipo de tumor deriva de la superficie mesodérmica de la cavidad celómica embrionaria, que posteriormente dará lugar a la pleura, pericardio, peritoneo y túnica vaginalis del testículo. Este origen mesodérmico le confiere la potencialidad de desarrollar un componente epitelioide y otro sarcomatoso. Por lo tanto, este tipo de tumor puede desarrollarse en la pleura (membrana que recubre los pulmones y la cavidad torácica), el peritoneo (recubre la cavidad abdominal) o el pericardio (recubre el corazón) (1).

La forma más común es el mesotelioma pleural difuso, tumor primario de la pleura que se caracteriza por una extensión difusa de células malignas a lo largo de la membrana serosa, lo que resulta en una afectación extensa de esta y, en ocasiones, de áreas circundantes.

4.2 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del mesotelioma pleural maligno varía geográficamente. Países con altos niveles de producción y uso de asbesto, como Estados Unidos, Reino Unido y algunos países europeos, presentan una mayor incidencia de la enfermedad.

En España, el mesotelioma pleural es una enfermedad poco común con una incidencia de unos 0,35 casos/100.000 habitantes año (2).

La incidencia del mesotelioma difuso es más común en hombres que en mujeres, lo que refleja las diferencias en la exposición laboral al asbesto (3).

La enfermedad tiende a afectar predominantemente a individuos de edad avanzada, ya que los síntomas suelen manifestarse después de un largo periodo de latencia tras la exposición a este carcinógeno (4).

4.3 ANATOMÍA PATOLÓGICA

Desde el punto de vista histológico, se clasifica en varios subtipos (5):

- **Epitelioide:** caracterizado por células que se asemejan histológicamente a las células epiteliales normales. Este subtipo es el más frecuente y generalmente tiene un pronóstico más favorable. Presenta células redondeadas con citoplasma eosinofílico y núcleos redondos con pequeños nucléolos.

- **Sarcomatoide o fibroso:** este subtipo histológico se caracteriza por presentar células menos diferenciadas con características histológicas similares a las células mesenquimales. Estas células malignas presentan forma de huso dentro de un estroma fibroso. Tiende a ser más agresivo y se asocia con un peor pronóstico.
- **Bifásico (o mixto):** contiene una combinación de células epitelioides y sarcomatoides en proporciones variables. El pronóstico puede variar dependiendo de la proporción relativa de cada tipo celular.
- **Otros:** existen otros subtipos mucho menos frecuentes como mesotelioma desmoplásico, mesotelioma de células pequeñas y mesotelioma linfocitoide.

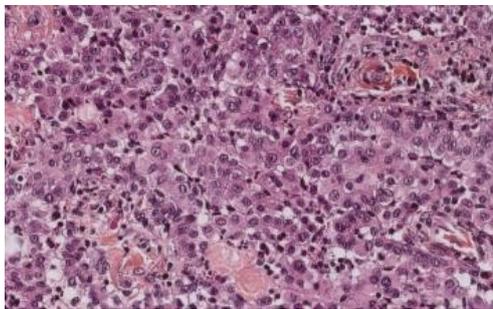


Imagen 1. Mesotelioma difuso subtipo epitelioides.

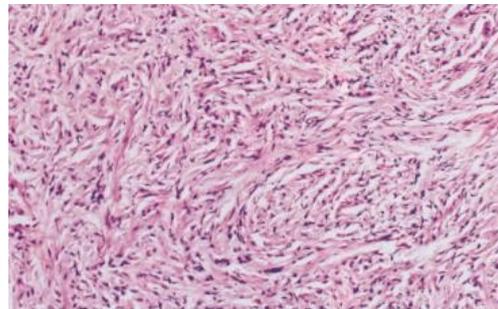


Imagen 2. Mesotelioma difuso subtipo sarcomatoide.

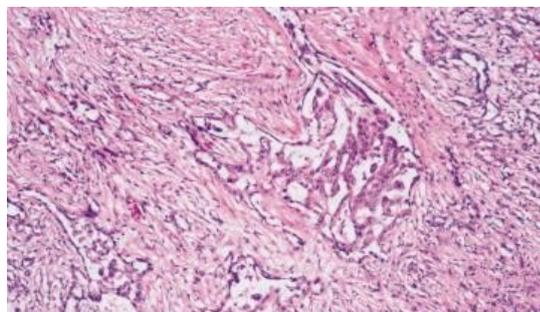


Imagen 3. Mesotelioma difuso subtipo bifásico.

La clasificación histológica del mesotelioma tiene implicaciones significativas en términos de tratamiento y pronóstico. El tipo epitelioides tiende a responder mejor al tratamiento y tener un pronóstico más favorable en comparación con los subtipos sarcomatoide y bifásico (6).

Macroscópicamente este tumor se puede presentar como múltiples nódulos pequeños dispersos en la pleura parietal principalmente (con menos frecuencia en la pleura visceral), o bien como una masa en la pleura, generalmente con una propagación

limitada hacia el parénquima pulmonar. A medida que la enfermedad progresa, los nódulos se fusionan, formando una corteza que envuelve el pulmón subyacente. El crecimiento típicamente ocurre a lo largo de las cisuras interlobares y en fases más avanzadas puede invadir el parénquima pulmonar, el músculo esquelético de la pared torácica o la piel (7).



Imagen 4. Aspecto macroscópico de un mesotelioma pleural maligno.

4.4 FACTORES DE RIESGO

La etiología principal del mesotelioma difuso está asociada predominantemente con la exposición al amianto, un mineral fibroso utilizado en diversas aplicaciones industriales. La inhalación de fibras de amianto representa un factor de riesgo significativo en el desarrollo de esta variante de mesotelioma. Entre los factores de riesgo destacan los expuestos a continuación (8):

- Factores de riesgo ocupacionales: la exposición laboral al amianto se destaca como el principal factor de riesgo. Aquellas personas que han trabajado en sectores donde el amianto se utiliza frecuentemente, como la construcción (en productos como la uralita), la minería y la fabricación de materiales como frenos de tren, tienen un riesgo elevado de desarrollar este tipo de tumores.
- Factores de riesgo ambientales: La presencia de fibras de amianto en suspensión en el aire, especialmente en áreas cercanas a fábricas o minas, aumenta el riesgo de inhalación y, por ende, el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer.
- Asbestosis: Se trata de una enfermedad pulmonar causada por la inhalación prolongada de fibras de amianto, también relacionada con la exposición laboral. Las personas diagnosticadas con asbestosis tienen un mayor riesgo de desarrollar mesotelioma.
- Factores genéticos: se ha sugerido que la genética también puede influir en la predisposición al mesotelioma.

- Radiación previa en la región torácica.

4.5 ASBESTOSIS

4.5.1 CONCEPTO

La asbestosis se trata de una neumoconiosis que afecta al intersticio pulmonar que se produce como consecuencia de la inhalación de fibras de asbesto. Es considerada una enfermedad profesional, entendiendo esta como una patología que un individuo contrae debido a su trabajo en actividades específicas que involucran ciertos elementos o sustancias peligrosas, tal como establece el cuadro de enfermedades profesionales del INSS (*Instituto Nacional de la Seguridad Social*) (9).

El asbesto, también conocido como amianto, es un término que se refiere a un grupo de minerales fibrosos que se encuentran de forma natural en el medio ambiente. Estos minerales están compuestos principalmente por silicatos de magnesio y hierro. Técnicamente, el asbesto se clasifica en dos tipos principales (10):

- Asbesto de tipo serpentina: el principal mineral de este tipo es el crisotilo, que representa aproximadamente el 95% del asbesto utilizado comercialmente. Las fibras de crisotilo son largas, curvas y flexibles.
- Asbesto de tipo anfíboles: incluye minerales como la actinolita, la amosita, la antofilita, la crocidolita y la tremolita. Las fibras de este tipo de asbesto son más cortas, delgadas y rectas en comparación con el crisotilo, característica que las hace más frágiles.

El asbesto ha sido ampliamente utilizado en diversas industrias debido a sus buenas propiedades, que incluyen resistencia al calor, a la corrosión y a la electricidad, así como su capacidad para reforzar materiales como el cemento y el plástico. Se ha utilizado en la construcción de edificios, así como en la fabricación de productos automotrices y de la industria naval, entre otras aplicaciones (9).

Este mineral ha sido clasificado como un cancerígeno humano reconocido por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (HHS), por la Oficina de Protección Ambiental (EPA) y por la Oficina Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) (11).

Debido a los riesgos para la salud asociados con la exposición a este carcinógeno, su uso ha sido restringido o prohibido en muchos países, y se han implementado regulaciones estrictas para su manejo y eliminación segura. La normativa básica de aplicación en España para la protección de la salud de los trabajadores frente al amianto es el Real Decreto 396/2006, de 31 de marzo, por el que se establecen las disposiciones mínimas de seguridad y salud aplicables a los trabajos con riesgo de exposición al amianto (9).



Imagen 5. Fibras de asbesto serpentinas.

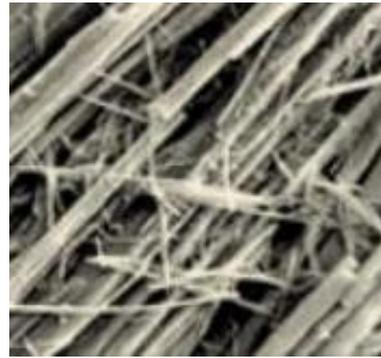


Imagen 6. Fibras de asbesto anfíboles.

4.5.2 FISIOPATOLOGÍA

La fibrosis intersticial se considera el principal mecanismo patogénico de la asbestosis. Aunque parte de las fibras son expulsadas de los pulmones mediante el sistema mucociliar, otras son captadas por macrófagos alveolares y células epiteliales alveolares generando una reacción inflamatoria que finalmente conducirá a la producción de fibrosis. La inhalación de este mineral provoca que las células inmunitarias liberen sustancias inflamatorias, como especies reactivas de oxígeno, proteasas, citoquinas y factores de crecimiento, que provocan daño oxidativo. Estas especies reactivas de oxígeno y la migración transepitelial de fibras dañan las células alveolares tipo 1. En un intento de fagocitar el cuerpo extraño, los macrófagos producen mediadores inflamatorios como factores de necrosis tisular, interleucinas y estimulación de la vía de la fosfolipasa C (10).

Con el tiempo, se produce una pérdida de células alveolares y un aumento en el número de células inflamatorias en el tejido pulmonar. Esto conduce finalmente a la proliferación de fibroblastos y al depósito excesivo de colágeno, contribuyendo así a la fibrosis pulmonar (12).

Se cree que las fibras de asbesto anfíboles son más peligrosas que las de crisotilo debido a que su estructura favorece que queden retenidas en las partes más profundas del pulmón y dificulta su eliminación (13).

El hábito de fumar, por otro lado, aumenta el riesgo y la progresión de la asbestosis, posiblemente al interferir con la eliminación de las fibras inhaladas por el sistema mucociliar (14).

4.5.3 SÍNTOMAS

Los pacientes suelen referir disnea de esfuerzos gradual y progresiva. También es frecuente la presencia de tos seca. El dolor u opresión torácica también ha sido descrito en casos avanzados. La tos productiva y las sibilancias se ven con más frecuencia en pacientes con EPOC concomitante. El desarrollo de dedos en palillo de tambor está asociado a enfermedad severa. La fibrosis pulmonar puede progresar a insuficiencia cardiaca derecha que puede resultar en cianosis, ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular y edema (15).

4.5.4 DIAGNÓSTICO

- **HISTORIA LABORAL**

Es una parte del diagnóstico sobre la cual recae una gran importancia. Se debe preguntar acerca del historial laboral, incluyendo el tipo de trabajo realizado, la categoría profesional, el nivel de protección utilizado, el grado de exposición al asbesto y los exámenes médicos realizados durante el periodo laboral (16).

Si se tiene conocimiento de la exposición al asbesto, también se debe recabar la siguiente información adicional (17):

1. Año de inicio, duración y finalización de la exposición al asbesto.
2. Tipo de exposición, ya sea ocupacional (trabajo directo con asbesto), doméstica (por aislamientos de edificios u otros elementos contaminantes, o por el lavado de ropa de trabajo), o ambiental (por el uso de asbesto en espacios públicos o proximidad a fábricas contaminantes).
3. Intensidad de la exposición, considerando como intensa aquella que implica contacto directo durante más de 6 meses (8 horas diarias, 40 horas a la semana), o cuando la concentración de fibras de asbesto en el aire es alta. El riesgo de exposición se extiende en un radio de entre 300 y 2.000 metros del foco emisor dependiendo de la dirección del viento, y la exposición laboral tiende a ser significativa después de 6 meses de trabajo.
4. Tipo de asbesto utilizado, según la profesión.
5. Nivel de tabaquismo concurrente.

- **EXPLORACIÓN FÍSICA**

Durante la exploración física, es posible detectar crepitantes en la auscultación pulmonar, especialmente perceptibles en las bases pulmonares en etapas tempranas de

la enfermedad. Por lo general, los hallazgos físicos serán normales, a menos que exista un engrosamiento pleural difuso o un derrame pleural asociado. En estos casos, los ruidos respiratorios pueden estar disminuidos durante la auscultación (15).

- **PRUEBAS DE IMAGEN**

- **RADIOGRAFÍA SIMPLE DE TÓRAX**

En pacientes con asbestosis, es común encontrar pequeñas opacidades en el parénquima pulmonar de ambos pulmones, generalmente con un patrón multinodular o reticular, y a menudo con anomalías en la pleura. Sin embargo, en ocasiones hay pacientes que presentan una radiografía normal pero sí tienen alteraciones en el estudio histológico.

El proceso intersticial típicamente comienza en las áreas inferiores de los pulmones y se asocia con la presencia de placas en la pleura.

Estas placas pleurales se observan con mayor frecuencia en la pleura parietal y también pueden aparecer en el diafragma. Pueden presentar calcificaciones, lo que contribuye a su identificación en imágenes radiológicas (18).

La combinación de afectación intersticial y pleural puede dar una apariencia difusa y borrosa, similar al vidrio deslustrado, que puede difuminar las imágenes del diafragma y el borde cardíaco, lo que se conoce como el signo del "corazón vellosa" o "deshilachado" (19).



Imagen 7: Signo del corazón desflechado.

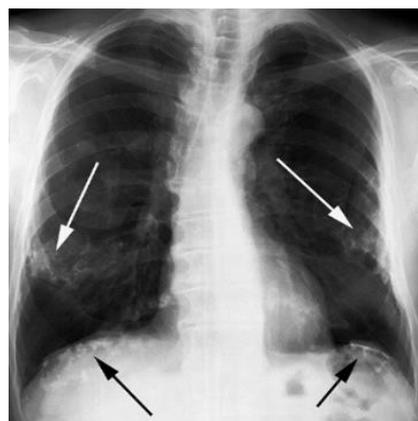


Imagen 8: Calcificaciones pleurales y diafragmáticas.

- TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN (TACAR)

La tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) es un método diagnóstico más sensible que la radiografía simple en la detección de anomalías parenquimatosas en individuos que padecen esta enfermedad. Se estima que más del 30% de las personas expuestas al asbesto cuya radiografía de tórax es normal muestran anomalías en la TACAR. Los hallazgos característicos de la asbestosis en la tomografía computarizada de alta resolución son los siguientes (20):

- Opacidades parenquimatosas: se identifican como regiones de mayor densidad en el tejido pulmonar, presentando un patrón multinodular o reticular, habitualmente concentradas en las bases pulmonares.
- Placas pleurales: pueden apreciarse placas en la pleura, especialmente en la pleura parietal, las cuales pueden mostrar calcificaciones. Es el hallazgo más característico (18).
- Engrosamiento pleural: junto con las placas, puede observarse un engrosamiento de la pleura, como respuesta fibrosa a la exposición al asbesto.
- Patrón en panal de abeja: en fases avanzadas de la enfermedad, puede surgir un patrón en panal de abeja, caracterizado por áreas de atenuación en forma de panal, indicativas de fibrosis y deterioro del tejido pulmonar.

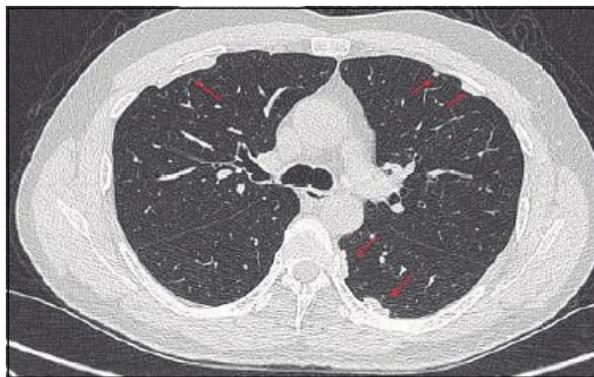


Imagen 9: Se observan calcificaciones pleurales en individuo con asbestosis.

- RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética tiene un papel muy limitado en la evaluación de la afección por amianto, y no se considera útil para el diagnóstico de la asbestosis.

- **PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR**

Las pruebas de función pulmonar deben incluir espirometría, medición de los volúmenes pulmonares y la determinación de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Las alteraciones funcionales características en pacientes con asbestosis son las siguientes (21):

1. Reducción de los volúmenes pulmonares, especialmente la capacidad vital y la capacidad pulmonar total.
2. Disminución de la DLCO.
3. Reducción de la complianza pulmonar.
4. Ausencia de obstrucción del flujo de aire en la espirometría, con una relación FEV1/FVC dentro de los límites normales.

En estos pacientes, los cambios más tempranos incluyen una disminución de la DLCO y de la complianza pulmonar, junto con la presencia de hipoxemia durante el esfuerzo. Aunque la hipoxemia inicialmente se manifiesta sólo durante la actividad física, en etapas avanzadas de la enfermedad puede presentarse también en reposo.

- **ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO**

En el estudio anatomopatológico se puede observar la fibrosis intersticial difusa característica de la enfermedad que tiende a afectar principalmente a los lóbulos inferiores y zonas periféricas, y en etapas avanzadas puede llegar a provocar una distorsión de la estructura pulmonar normal.

Desde un punto de vista histológico, no hay diferencias significativas entre la asbestosis y otras formas de fibrosis intersticial, excepto por la presencia de amianto en forma de cuerpos de asbesto, que son visibles bajo microscopio óptico (12). También son conocidos como cuerpos ferruginosos.

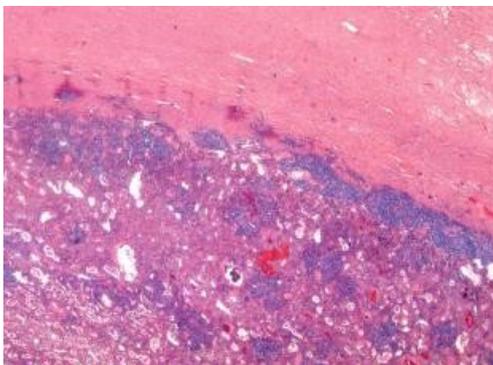


Imagen 10. Fibrosis pulmonar.

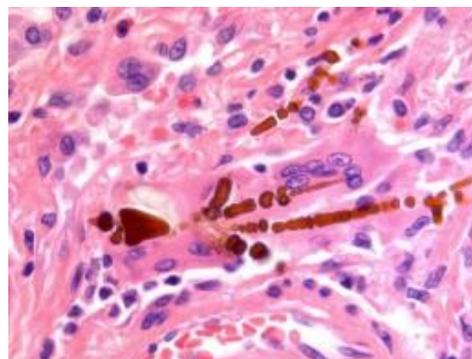


Imagen 11. Cuerpo de asbesto fagocitado por una célula gigante multinucleada.

4.5.5 TRATAMIENTO

Hoy en día no existe un tratamiento específico para la asbestosis. La clave radica en la prevención de la enfermedad en sí misma. Una vez que la enfermedad está establecida, los pacientes deben recibir el mismo tipo de apoyo que se brinda para otras enfermedades de fibrosis intersticial difusa, junto con un seguimiento periódico para evitar complicaciones (22).

Debido a que la asbestosis es una patología que se debe a la exposición a un agente específico, en este caso el asbesto, es crucial que el paciente se aleje de este contacto (medidas higiénicas y medidas de protección). Dado el efecto sinérgico entre la exposición al asbesto y el tabaquismo en lo que respecta al daño pulmonar, es importante que los pacientes diagnosticados con asbestosis dejen de fumar (14). En casos de mayor gravedad puede valorarse el trasplante pulmonar.

4.6 CLÍNICA DEL MESOTELIOMA

4.6.1 SÍNTOMAS

El mesotelioma pleural maligno puede presentarse con síntomas iniciales como disnea, dolor torácico, tos persistente, pérdida de peso involuntaria, fiebre leve y sudoración nocturna. Sin embargo, algunos pacientes pueden no presentar síntomas inicialmente, lo que puede dificultar el diagnóstico en la fase temprana de la enfermedad. El síntoma inicial más frecuente es la disnea, la cual se va haciendo más importante según avanza la enfermedad (4).

4.6.2 SIGNOS

La forma clínica más típica de aparición de la enfermedad sintomática es la presencia de un derrame pleural, que puede aliviarse mediante el drenaje del líquido. A veces, el derrame pleural o el engrosamiento de la pleura pueden descubrirse de manera incidental y de manera menos frecuente durante exámenes de detección después de la exposición al asbesto. En estos casos es común encontrar una reducción en la expansión torácica del lado afectado durante el examen, así como una sensación de opacidad a la percusión y una disminución en los ruidos respiratorios en la auscultación pulmonar (23).

A medida que progresa el engrosamiento pleural, puede aparecer una contracción en la pared torácica y como consecuencia dolor torácico significativo, a menudo con características neuropáticas debido a la lesión de los nervios intercostales cercanos. En fases muy avanzadas de la enfermedad el paciente puede padecer dolor óseo debido a la invasión costal del tumor (4).

En algunos casos, se puede experimentar dolor en la extremidad superior debido a la afectación del plexo braquial por invasión de la zona pleural apical (24).

4.7 DIAGNÓSTICO

4.7.1 ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

En primer lugar, se debe realizar la historia clínica del paciente, incidiendo en sus antecedentes personales de exposición conocida al asbesto y otros factores de riesgo. También se debe preguntar acerca de la sintomatología, así como realizar una exploración torácica completa con el objetivo de encontrar síntomas y signos característicos de la enfermedad.

4.7.2 PRUEBAS DE IMAGEN

- **RADIOGRAFÍA SIMPLE DE TÓRAX**

La primera prueba radiológica que se realiza ante la sospecha de MP normalmente es la radiografía de tórax, que típicamente muestra derrame pleural de cuantía variable. Entre el 45% y 60% de los pacientes, el mesotelioma se manifiesta como una masa pleural lisa y lobulada que se infiltra en el espacio pleural y las cisuras intercostales. A medida que el tumor crece, típicamente envuelve el pulmón, causando un desplazamiento ipsilateral del mediastino con estrechamiento de los espacios intercostales.

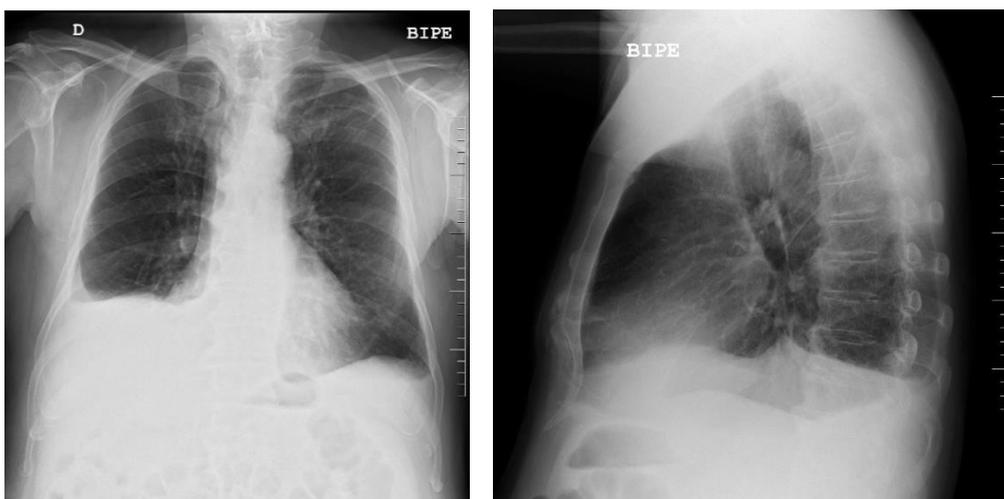


Imagen 12 y 13: Radiografía de tórax en proyección postero-anterior (izquierda) y lateral (derecha) de un paciente del estudio que debutó con un derrame pleural derecho.

- **TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA**

La tomografía axial computarizada de tórax se debe de realizar con contraste. Esta técnica constituye la modalidad primaria para determinar el tamaño tumoral (T), confirmar la presencia de derrame pleural y evaluar la posible invasión de estructuras cercanas. Los hallazgos radiológicos más típicos son la presencia de derrame pleural y engrosamiento nodular pleural, generalmente con predominio en la zona inferior del pulmón. Sin embargo, estos datos pueden no estar presentes en fases muy incipientes de la enfermedad neoplásica.

Es importante destacar que a menudo no se puede distinguir el patrón de mesotelioma maligno con el de enfermedad metastásica en la pleura (25). Por lo tanto, el diagnóstico definitivo requiere biopsia.



Imagen 14: Se trata de un plano coronal de un TAC en el que se muestra el engrosamiento pleural circunferencial difuso alrededor del pulmón izquierdo. Además, se observa un derrame pleural moderado, así como atelectasia completa del lóbulo inferior izquierdo. Estos hallazgos indican una ocupación significativa del espacio pleural y compromiso pulmonar, lo que es habitual en el mesotelioma pleural avanzado.

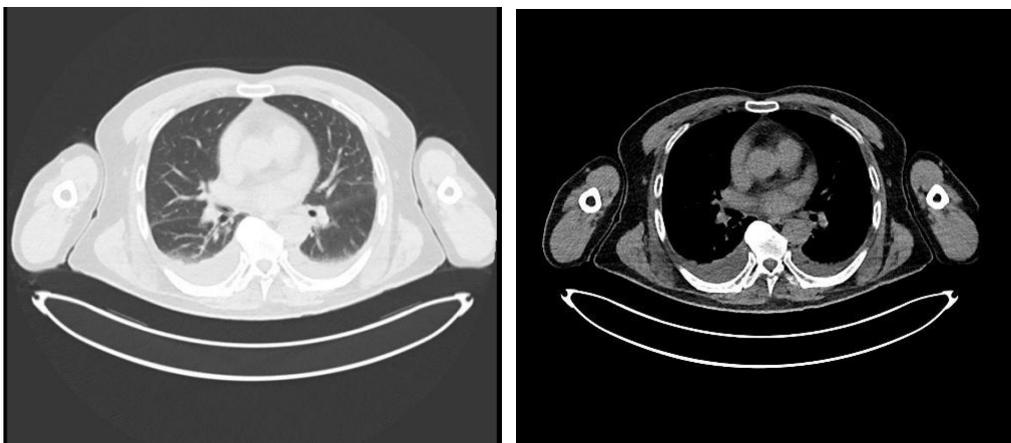


Imagen 15 y 16: Se muestran imágenes de TAC donde se observa derrame pleural bilateral. La imagen de la izquierda muestra una ventana ósea y la situada a la derecha una ventana partes blandas.

- **RESONANCIA MAGNÉTICA**

La RM puede ofrecer detalles adicionales sobre la extensión del tumor y su proximidad a las estructuras cercanas, aunque generalmente se utiliza con menos frecuencia que la TAC.

- **PET-TAC**

Es una prueba diagnóstica con gran utilidad para valorar la afectación ganglionar y mediastínica, así como una posible afectación pleural contralateral o peritoneal. Además, permite detectar la presencia de posibles metástasis a distancia (26).

El radiotrazador empleado es la Flúor-18-Fluorodesoxiglucosa (F-18 FDG) ya que los focos de mesotelioma pleural maligno en PET tienden a mostrar una alta captación de este. No obstante, la resolución espacial limitada de la imagen PET limita su eficacia como única modalidad de imagen, por esa razón se recurre a la imagen integrada PET-TAC, que permite combinar datos anatómicos y funcionales. Es útil para evaluar la actividad metabólica del tejido tumoral, lo que puede ayudar en la estadificación de la enfermedad y evaluación de la respuesta al tratamiento (27).



Imagen 17. Se observa una moderada intensidad metabólica en la pleura, sugestiva de mesotelioma pleural maligno.

4.7.3 ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

El análisis anatomopatológico de una biopsia pleural es el estándar diagnóstico en el caso del mesotelioma. En primer lugar, es preciso confirmar la malignidad de la proliferación mesotelial, ya que numerosos procesos inflamatorios, infecciosos o reactivos pueden mostrar una intensa hiperplasia mesotelial que puede confundirse con un mesotelioma (28).

La característica fundamental que permite dicho diagnóstico es la presencia de infiltración por parte de las células mesoteliales en planos profundos de la pleura parietal o del

parénquima pulmonar. Por tanto, la biopsia debe contener planos profundos para poder evaluar adecuadamente dicha infiltración.

Por el mismo motivo una muestra de citología a partir de un derrame pleural no es suficiente para poder diagnosticar con seguridad un mesotelioma al no contener tejido para valorar la posible infiltración (29).

Los marcadores inmunohistoquímicos que se utilizan son en primer lugar aquellos que permiten establecer la estirpe mesotelial de la proliferación. Estos son fundamentalmente la Calretinina, WT1, Citoqueratina 5/6 y D240 (podoplanina). Es preciso también destacar aquí que el panel utilizado debe incluir marcadores de otros tumores epiteliales que pueden afectar de manera secundaria la pleura con la apariencia clínica de un mesotelioma (30).

4.7.4 OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

- **VATS (“*video-assisted thoracoscopic surgery*”)**

La toracoscopia es una técnica quirúrgica mínimamente invasiva que se emplea en el diagnóstico y manejo de varias enfermedades pulmonares, así como patologías que afectan a la pleura, entre ellas el mesotelioma pleural maligno. El empleo de la VATS permite una estadificación más precisa del tumor (especialmente en la región del mediastino) y, en casos seleccionados, realizar pleurectomía/decorticación. Esta técnica diagnóstica requiere de anestesia general e intubación traqueal (31).

4.8 ESTADIAJE

La estadificación del mesotelioma difuso suele basarse en el sistema TNM, que evalúa el tamaño del tumor (T), la presencia de ganglios linfáticos afectados (N) y la presencia de metástasis (M).

Sin embargo, las técnicas diagnósticas utilizadas en la actualidad para asegurar el tamaño tumoral (T) así como la afectación ganglionar (N) en ocasiones no permiten establecer un estadiaje preciso. La estadificación postquirúrgica permite precisar la obtenida en el diagnóstico. En la actualidad, se aconseja seguir la estadificación establecida por la UICC (“*Union Internationale contre le Cancer*”) (32).

ESTADIO	Extensión tumoral
T1	Infiltración unilateral de la pleura parietal.
T1a	Infiltración de la pleura parietal, con o sin afectación de la pleura mediastínica o diafragmática, pero sin afectación visible de la pleura visceral.
T1b	Infiltración de la pleura parietal y afectación focal de la visceral.
T2	Infiltración unilateral de la pleura parietal o visceral, con invasión del pulmón subyacente o del músculo del diafragma.
T3	Afectación unilateral de cualquier zona de la pleura y con invasión de al menos una de las siguientes estructuras: fascia endotorácica, grasa mediastínica, partes blandas de la pared torácica (focal), o invasión no transmural del pericardio.
T4	Afectación de cualquier zona de la pleura y con invasión de al menos una de las siguientes estructuras: cara interna del pericardio (con o sin derrame), peritoneo, estructuras mediastínicas, pleura contralateral, columna vertebral, invasión difusa de la pared torácica (con o sin destrucción costal).
N0	Ausencia de afectación ganglionar.
N1	Afectación de ganglios broncopulmonares o hiliares ipsilaterales.
N2	Afectación ipsilateral de ganglios mediastínicos, de la a. mamaria interna y/o peridiafragmáticos.
N3	Afectación contralateral de cualquiera de las estaciones ganglionares mediastínicas y/o mamaria interna y/o supraclavicular.
M0	Ausencia de metástasis extratorácicas.
M1	Metástasis extratorácicas, hematógenas o en ganglios no regionales.

Estadificación TNM del mesotelioma pleural maligno establecida por la UICC

- **Estadio I:**
 - **IA:** T1aN0.
 - **IB:** T1bN0.
- **Estadio II:** T2N0.
- **Estadio III:** Cualquier T3, N1 o N2.
- **Estadio IV:** Cualquier T4, N3 o M1.

4.9 PRONÓSTICO

El pronóstico del MP generalmente es desfavorable, ya que se trata de un tipo de cáncer agresivo y en una gran parte de los casos se diagnostica en etapas avanzadas de la enfermedad por cursar de manera asintomática en los estadios iniciales.

La supervivencia a largo plazo en pacientes con mesotelioma es pobre, con tiempos medios de supervivencia de 19, 13 y 8 meses en pacientes con tumores epiteliales, bifásicos y sarcomatoides, respectivamente.

Factores como edad joven al diagnóstico, presencia de subtipo histológico epitelial (en comparación con los tipos sarcomatoide o bifásico) y diagnóstico realizado en etapas tempranas según la clasificación TNM, son señales de una supervivencia más prolongada (33).

4.10 TRATAMIENTO

Desde una perspectiva terapéutica, el manejo del mesotelioma difuso implica un enfoque multidisciplinario que puede incluir intervenciones quirúrgicas, tratamientos con agentes quimioterapéuticos, radioterapia y en algunos casos, terapias dirigidas. Sin embargo, las opciones curativas son limitadas y el pronóstico generalmente reservado, dada la agresividad de la enfermedad (34).

En varias guías de tratamiento se opta por ciclos de quimioterapia neoadyuvante, seguidos de una intervención quirúrgica. Sin embargo, las pautas clínicas más actualizadas aconsejan evitar la intervención quirúrgica si se observa progresión de la enfermedad después de la quimioterapia neoadyuvante (35). Entre las modalidades de tratamiento se encuentran las siguientes:

4.10.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El objetivo principal de la cirugía en la enfermedad tumoral es eliminar el tumor en su totalidad, con el fin de mejorar la supervivencia del paciente. Aquellos pacientes en los que se logra una eliminación completa del tumor tienen una mejor perspectiva de supervivencia en comparación con aquellos en los que quedan restos tumorales tras la intervención.

Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que alcanzar una resección completa del tumor, ya sea macroscópica o microscópicamente, es difícil en el caso de este tipo de tumor, independientemente de la técnica quirúrgica utilizada. Por lo tanto, se acepta que los objetivos de la cirugía consisten en controlar localmente la enfermedad, así como drenar el derrame pleural. De esta forma se permite liberar el pulmón atrapado por el tumor y mejorar los problemas de ventilación/perfusión y por tanto la sintomatología y

la calidad de vida del paciente. También permite aliviar el dolor causado por la invasión de la pared torácica.

Estas consideraciones son especialmente importantes en el caso del mesotelioma de tipo epitelioide, ya que aquellos con componentes sarcomatosos o bifásicos tienen un pronóstico más desfavorable y, por lo tanto, son menos adecuados para cualquier tipo de cirugía. Entre las técnicas quirúrgicas empleadas destacan:

- **NEUMONECTOMÍA EXTRAPLEURAL**

Se trata una intervención quirúrgica en la que se procede a la extirpación del pulmón afectado junto con la pleura visceral y parietal, diafragma, pericardio ipsilateral, así como los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares afectados. Es una técnica con alta morbilidad ya que posteriormente a la realización de esta pueden aparecer varias complicaciones, que abarcan desde problemas cardíacos y respiratorios, (siendo estos últimos especialmente importantes debido a la condición de tener un solo pulmón tras la intervención), hasta la posibilidad de desarrollar fístula broncopleurales, empiema y sangrado, entre otras (36).

- **PLEURECTOMÍA /DECORTICACIÓN**

Esta intervención consiste en realizar la extirpación selectiva de las zonas de la pleura visceral y parietal afectadas. Aunque la pleurectomía/decorticación (P/D) conlleva un mayor riesgo de recurrencia local en comparación con la neumonectomía extrapleurales (NEP), se asocia con menos complicaciones (37). Este enfoque se centra en aliviar la compresión del tumor en el pulmón y la pared torácica. Los pacientes con presencia difusa macroscópica del tumor en la pleura parietal, pero solo focal en la pleura visceral, son los candidatos ideales para esta cirugía. La P/D puede realizarse a través de VATS, lo que tiene la ventaja de reducir la morbilidad asociada con la toracotomía y la posibilidad de realizar pleurodesis simultáneamente si la resección no puede completarse (38).

La NEP implica un enfoque más radical, pero en los últimos años se ha cuestionado su superioridad sobre la P/D. Un estudio realizado en Reino Unido en el año 2011 (estudio Mesothelioma and Radical Surgery [MARS]) no demostró la superioridad de una sobre la otra. A pesar de esto, algunos expertos sugieren la idea de resecar la mayor cantidad posible del tumor mientras se preserve el pulmón subyacente. Se considera cada vez más importante combinar la cirugía con quimioterapia y radioterapia, como parte de un enfoque de terapia multimodal.

4.10.2 QUIMIOTERAPIA

Se ha demostrado que la combinación de varios agentes quimioterápicos produce mejores resultados que la monoterapia. La combinación más prevalente consiste en Pemetrexed asociado a Cisplatino (39).

El pemetrexed es un agente quimioterapéutico que pertenece a la clase de fármacos conocidos como antifolatos. Su acción consiste en bloquear la acción de la enzima timidilato-sintetasa, la cual es esencial en la síntesis del ADN de las células cancerosas. Al inhibir esta enzima se impide que las células cancerosas puedan crecer y dividirse de manera efectiva, lo que finalmente conlleva la muerte celular (40).

El cisplatino es un agente alquilante de platino. Actúa uniéndose al ADN de las células cancerosas y provocando daños en su estructura, lo que interrumpe su capacidad para replicarse y crecer (41).

Esta combinación ha mostrado cierta efectividad en el tratamiento de esta enfermedad y es ampliamente prescrita como terapia estándar.

4.10.3 RADIOTERAPIA

La aplicación de radioterapia en el hemitórax afecto tiene importantes limitaciones debido a la proximidad de órganos significativos. Sin embargo, no hay evidencia convincente de que la radioterapia por sí sola prolongue la supervivencia de los pacientes con mesotelioma (42).

Por otro lado, la radioterapia paliativa desempeña un papel importante en el control del dolor causado por la infiltración tumoral de la pared torácica (43).

4.10.4 INMUNOTERAPIA Y TERAPIAS DIRIGIDAS

La inmunoterapia se trata de una opción de tratamiento prometedora en muchos tumores. Uno de los enfoques más comunes en la inmunoterapia es el uso de inhibidores del check-point, como los inhibidores de PD-1/PD-L1 y CTLA-4. Estos medicamentos funcionan al desbloquear los frenos del sistema inmunológico, permitiendo que las células inmunes ataquen y destruyan las células cancerosas.

En el caso del mesotelioma pleural maligno, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos para evaluar la eficacia de los inhibidores de PD-1/PD-L1, como pembrolizumab y nivolumab, así como los inhibidores de CTLA-4, como ipilimumab, sin que de momento exista aprobación por las agencias internacionales para su uso rutinario (44).

4.10.5 PLEURODESIS

El manejo del derrame pleural es una prioridad en la mayoría de los pacientes diagnosticados con mesotelioma pleural maligno. En este contexto, la pleurodesis con talco se presenta como una opción terapéutica viable y efectiva.

La pleurodesis es el procedimiento médico durante el cual se utilizan sustancias químicas o irritantes para inflamar y adherir las capas de la pleura con el objetivo de prevenir la acumulación de líquido en el espacio pleural. La inflamación inducida por estas sustancias provoca la cicatrización de la pleura, creando adherencias que impiden la acumulación de líquido en el espacio pleural (45).

5. HIPÓTESIS

El mesotelioma pleural difuso es un tumor poco frecuente en nuestro medio. Desconocemos asimismo la posible relación con la exposición a fibras de asbesto en nuestra Comunidad autónoma y la respuesta a los tratamientos en pacientes de nuestro entorno.

Nuestra hipótesis de trabajo pasa por establecer si en los casos de mesotelioma difuso pleural en Cantabria se han recogido adecuadamente en la historia clínica los datos de posible exposición laboral/ambiental a fibras de asbesto y por recoger los datos epidemiológicos, de terapia y respuesta en la vida real al tratamiento estándar. Con todo ello se podría reevaluar el enfoque tanto diagnóstico como terapéutico de estos pacientes y facilitar los trámites de compensación por una enfermedad que se encuentra recogida como profesional.

6. MATERIAL Y MÉTODO

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de una revisión de la bibliografía actual sobre los antecedentes profesionales, forma de presentación, diagnóstico, tratamiento recibido y evolución clínica del mesotelioma maligno difuso, así como un estudio descriptivo y retrospectivo en el que se analizan los datos de todos los pacientes diagnosticados de esta enfermedad durante los últimos cinco años en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. La población a estudio está constituida por los casos recogidos desde el 1 de enero de 2019 hasta el 1 de enero de 2024, consta de 49 pacientes.

6.2 OBJETIVOS

- Establecer la relación causal que existe entre la aparición de mesotelioma difuso con la exposición previa al asbesto en Cantabria.
- Valorar el pronóstico de la enfermedad estableciendo la media de supervivencia libre de progresión de enfermedad en la muestra estudiada.
- Estimar la eficacia del tratamiento.
- Determinar si la recogida de antecedentes profesionales de riesgo en la historia clínica en la primera consulta está siendo realizada de manera eficaz comprobando si estos han sido detallados durante la entrevista clínica en los informes revisados, principalmente del Servicio de Oncología, Neumología y Cirugía torácica.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Paciente de cualquier edad y sexo que haya padecido mesotelioma difuso diagnosticado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre el 1 de enero de 2019 hasta el 1 de enero de 2024.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Han sido excluidos del estudio aquellos pacientes que pese a haber sido diagnosticados en el HUMV, han realizado su seguimiento en la sanidad privada o bien en otro hospital de la sanidad pública de otra localización que no se encuentre en Santander.

6.5 RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

La obtención de los datos se procedió mediante los registros documentados por el Servicio de Anatomía Patológica, así como los informes de consultas y los evolutivos del Servicio de Oncología Médica, Neumología y Cirugía General del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

6.6 VARIABLES ESTUDIADAS

Para llevar a cabo el estudio se registró la edad, sexo, método diagnóstico empleado, si existió contacto previo con amianto, supervivencia libre de progresión de enfermedad, si recibieron tratamiento quimioterápico, así como el estado de cada paciente (vivo/muerto).

7. RESULTADO Y DISCUSIÓN

Se incluyeron en el estudio un total de 49 pacientes, los cuales han presentado mesotelioma pleural maligno y han sido diagnosticados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en los últimos cinco años.

La incidencia 2019-2024 en Cantabria de MP es 49 casos para una población de 581641 habitantes (a 2019) 8 casos por 100.000 habitantes en el plazo examinado (1,68 casos por 100.000 habitantes por año). Es preciso destacar que la población del área sanitaria II no está recogida en esta estadística ya que se diagnostica en el hospital de Sierrallana.

Según datos de Globocan la incidencia mundial se encuentra en 0,30 por 100.000 personas. En España, se diagnosticaron 617 casos en 2023.

Se analizaron las siguientes variables:

7.1 SEXO

De los pacientes estudiados 35 eran hombres (71,43%) y 14 eran mujeres (28,57%).



Gráfico 1. Representación del sexo de los pacientes estudiados.

7.2 EDAD AL DIAGNÓSTICO

La media de edad al diagnóstico de los pacientes estudiados fue de **72,02 años**. En los hombres de **73,572** mientras que en las mujeres de **70,143**.

	Género	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Edad	Hombre	73,572	10,495	0,008566
	Mujer	70,143	11,515	0,058749

Tabla 1. Género frente a la media de la edad al diagnóstico.

7.3 MÉTODO DIAGNÓSTICO

Los métodos diagnósticos utilizados fueron en 35 pacientes mediante biopsia pleural (72%), en 4 mediante biopsia de lóbulo pulmonar (8%), en 3 mediante biopsia de ganglio linfático (6%) y en 7 mediante estudio citológico (14%).

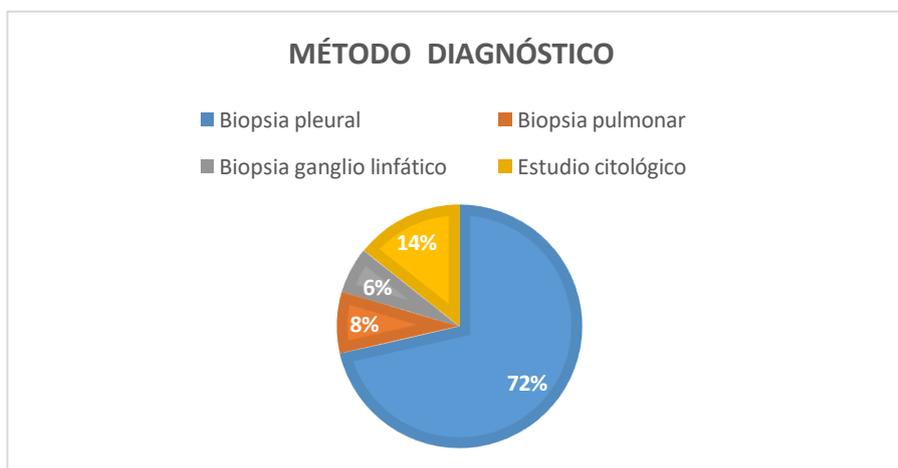


Gráfico 2. Representación de los distintos métodos diagnósticos empleados en los pacientes estudiados.

7.4 CONTACTO CON FACTORES DE RIESGO

Durante la recogida de la información, se revisó si cada paciente había tenido contacto previo con sustancias de riesgo, principalmente el asbesto.



Gráfico 3. Representación de la exposición previa al asbesto documentado en los pacientes estudiados.

De los 49 pacientes revisados sólo en 8 de ellos (16%) se recogía en la historia clínica un contacto previo con asbesto documentado en la historia clínica, todos ellos por causa profesional.

Llama la atención que todos los pacientes que han tenido contacto con asbesto son hombres (100%). Ninguna mujer de nuestro estudio ha tenido contacto previo con este carcinógeno ya que este se lleva a cabo en oficios que suelen desempeñarse por el género masculino.

	Contacto	No contacto	Total
Género Masculino	8	27	35
Género Femenino	0	14	14
Total	8	41	49

Tabla 2. Género frente a exposición a asbesto.

7.5 TRATAMIENTO

La línea de tratamiento sistémico utilizado en todos pacientes tratados fue una terapia combinada de Cisplatino junto con Pemetrexed. Se trata de una estrategia común en el manejo de esta enfermedad, ya que la combinación de ambos ha demostrado mejorar la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes.

De los 49 pacientes estudiados 26 (53%) de ellos fueron tratados con quimioterapia (Cisplatino/Pemetrexed). Los 23 (47%) pacientes restantes fueron subsidiarios de tratamiento paliativo sintomático bien por el estadio avanzado de la enfermedad oncológica en el momento diagnóstico o bien por incapacidad de tolerar el tratamiento quimioterápico (puntuación en la escala ECOG >3 -4 o un Índice de Karnofsky =< 70).

Un paciente recibió radioterapia paliativa.

Uno de los pacientes del estudio recibió quimioterapia con Cisplatino -Pemetrexed, asociado a Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear la acción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) inhibiendo la angiogénesis.

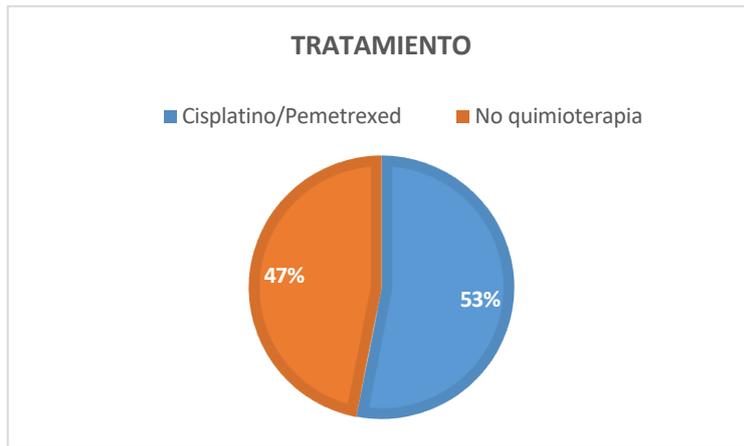


Gráfico 4. Representación del tipo de tratamiento que recibieron los pacientes estudiados.

7.6 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) consiste en el período de tiempo durante el cual un paciente diagnosticado de cáncer no experimenta progresión de la enfermedad oncológica después de completar el tratamiento inicial permaneciendo así en enfermedad estable (EE). La supervivencia libre de enfermedad es un importante indicador de la respuesta al tratamiento y del pronóstico a largo plazo para pacientes con cáncer.

La media de la SLE de los pacientes estudiados es **8,3469 meses**.

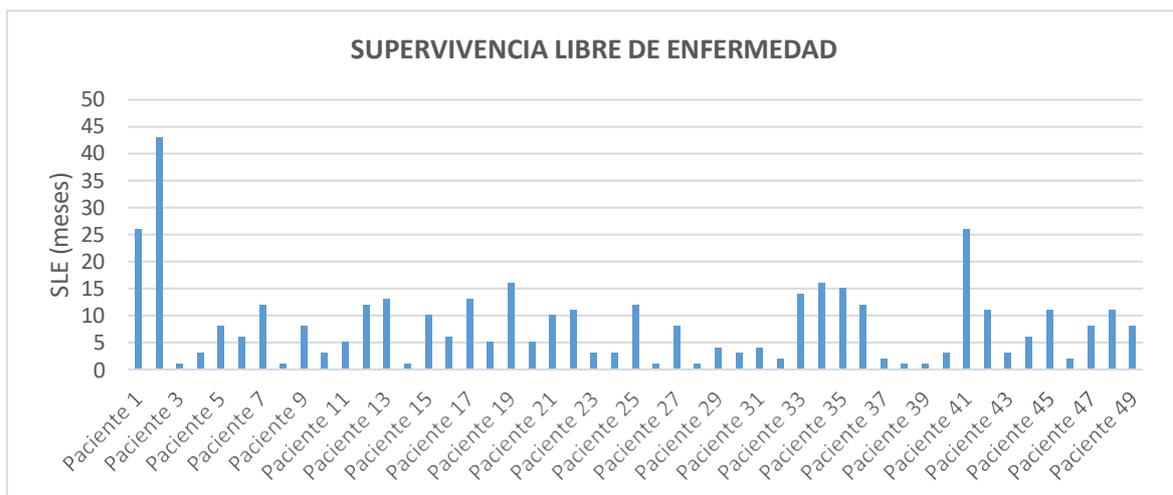


Gráfico 5. Representación de la SLE de los pacientes estudiados.

Posteriormente se comparó la supervivencia libre de enfermedad entre los individuos tratados con quimioterapia frente a aquellos que no recibieron este tratamiento, obteniéndose los siguientes resultados:

- La SLE de los pacientes que recibieron quimioterapia fue de **10,72 meses**.
- La SLE de los pacientes que no recibieron quimioterapia fue de **5,875 meses**.

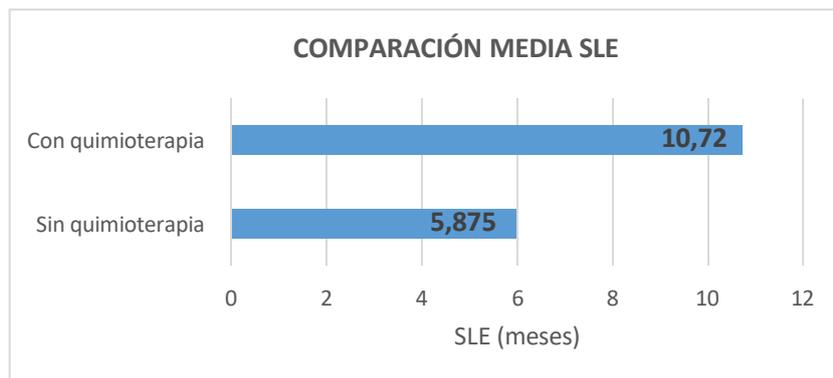


Gráfico 6. Comparación de la media de la SLE de los pacientes que recibieron quimioterapia frente a los que no la recibieron.

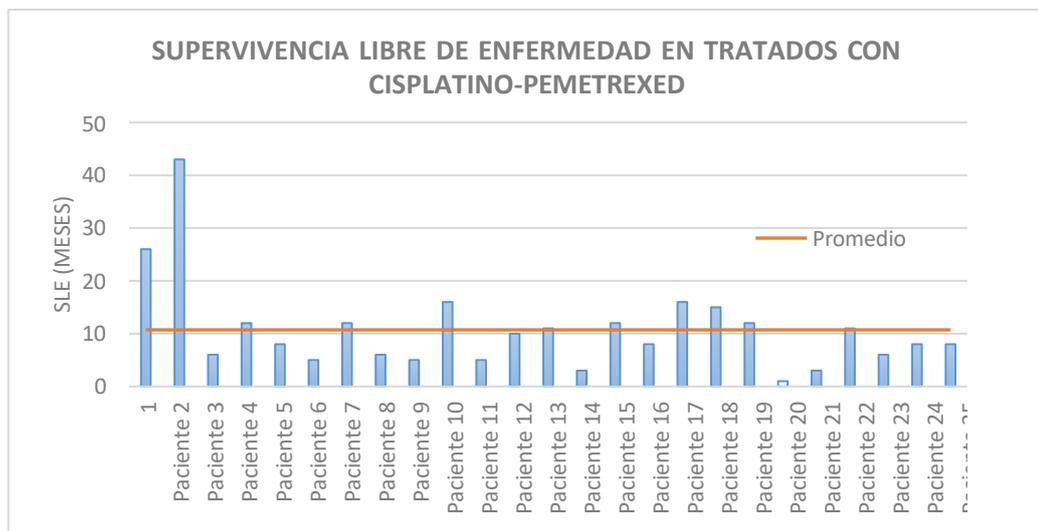


Gráfico 7. Representación de la SLE de los pacientes que recibieron Cisplatino-Pemetrexed.

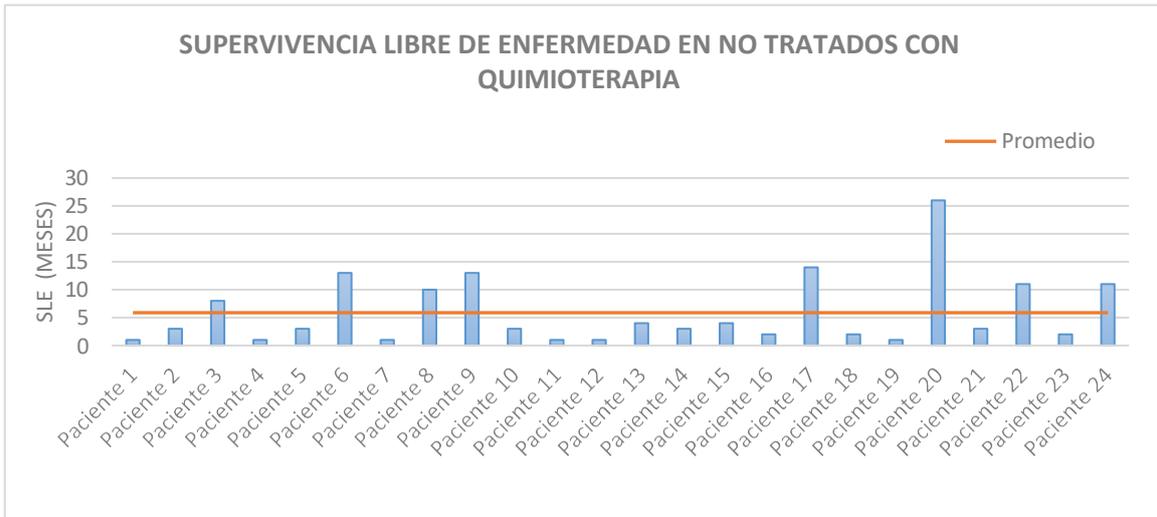


Gráfico 8. Representación de la SLE de los pacientes que no recibieron quimioterapia.

7.7 ESTADO DEL PACIENTE

En la actualidad 14 están vivos mientras que 35 fallecieron a causa de la enfermedad. De los 14 que han sobrevivido a la enfermedad 10 son hombres y 4 son mujeres. De los 35 pacientes fallecidos 25 eran hombres y 10 eran mujeres. El hecho de que solo 14 de los 49 pacientes del estudio realizado continúen vivos en la actualidad resalta la alta letalidad de esta enfermedad.

	Vivos	Fallecidos	Total
Hombres	10	25	35
Mujeres	4	10	14
Total	14	35	49

Tabla 3. Género frente al estado del paciente.

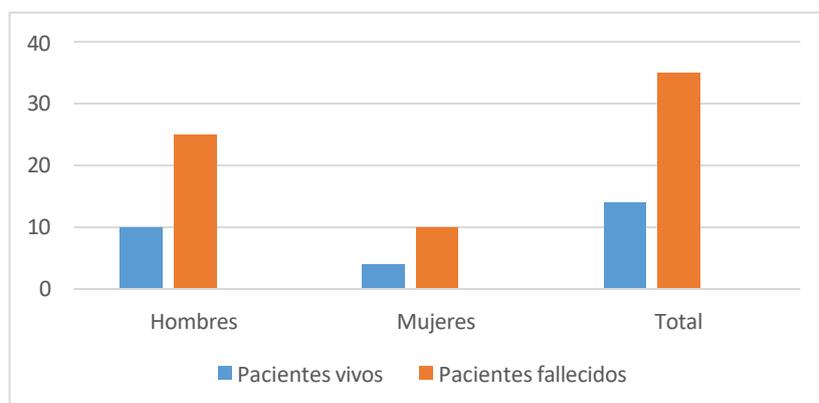


Gráfico 9: Representación del estado de los pacientes estudiados frente al sexo.

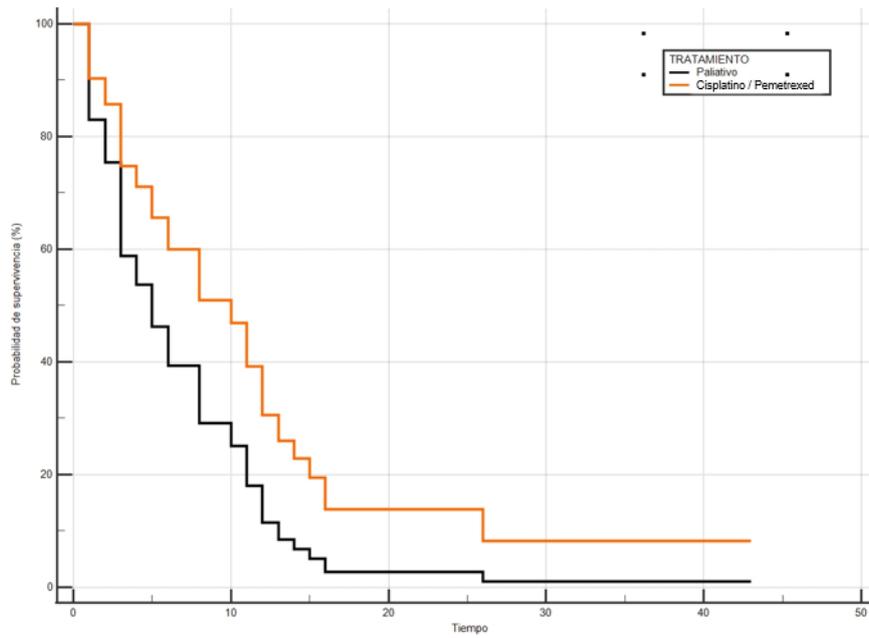
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

8.1 COX PROPORTIONAL HAZARDS MODEL

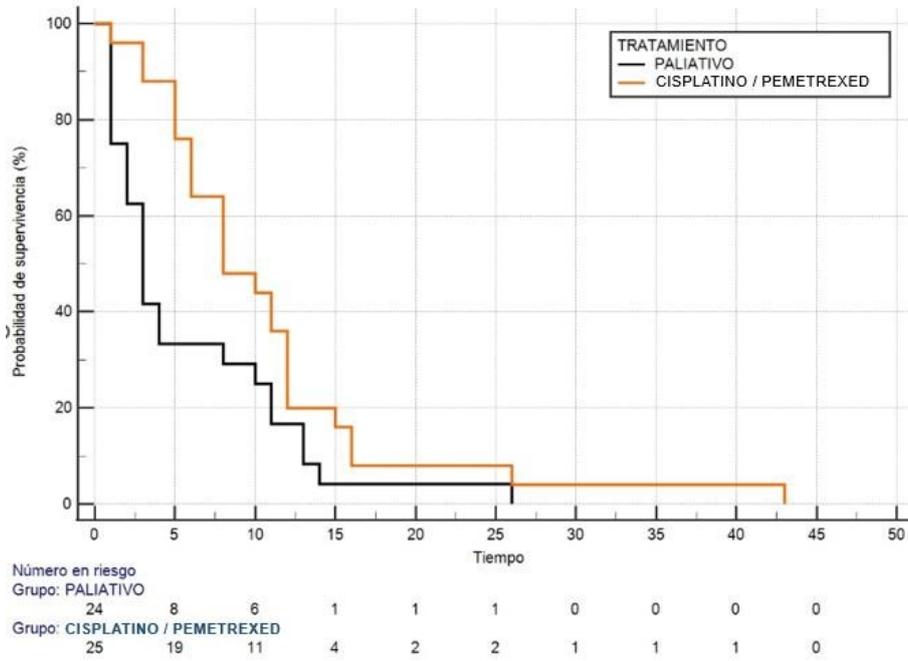
Se ha realizado el análisis de supervivencia mediante la Regresión de Cox (Anexo 1) con el objetivo de valorar cómo afecta el tratamiento quimioterápico a la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes diagnosticados de mesotelioma pleural difuso (MP). El resultado obtenido fue estadísticamente significativo ($p= 0,0398$) y demuestra que recibir Cisplatino-Pemetrexed aumenta la SLE de los pacientes con esta enfermedad (HR=0,5474, IC 95% 0,3081 – 0,9724).

8.2 KAPLAN-MEIER SURVIVAL ANALYSIS

Mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (Anexo 2) hubo diferencias estadísticamente significativas (Log-rank test, $p = 0,0240$) en la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes tratados con Cisplatino- Pemetrexed frente a los que no recibieron este tratamiento quimioterápico (HR=0,4739, IC 95% 0,2478 - 0,9062 y HR=2,1102, IC 95% 1,1035 - 4,0353, respectivamente).



Anexo 1: Regresión de Cox probabilidad de supervivencia (%) / tiempo (meses)



Anexo 2: Curva de Kaplan-Meier probabilidad de supervivencia (%) / tiempo (meses)

9. CONCLUSIÓN

La incidencia de mesotelioma en Cantabria parece elevada con respecto a otras regiones de España (1,68 casos por 100.000 habitantes año frente a 0,3).

A pesar de que popularmente se ha relacionado el MP con la exposición previa a asbesto, el hecho de que una proporción significativa de los pacientes estudiados (84%) no haya tenido contacto con este carcinógeno previamente puede indicar que existen otros factores de riesgo o causas potenciales para el desarrollo de la enfermedad en estos casos. Esto podría incluir exposiciones a otros agentes carcinógenos, como asbesto en formas no reconocidas, radiación, otros minerales fibrosos, así como factores genéticos y ambientales.

Sin embargo, durante la recogida de los datos para llevar a cabo el estudio, a la hora de buscar en los antecedentes personales y exposición a tóxicos del paciente, en un porcentaje considerable de ellos no se encontraba esta información. Es decir, solo aparecía si el paciente había tenido contacto, lo cual deja en duda si se le ha preguntado y la respuesta ha sido negativa o bien si se ha obviado esta información. Por lo tanto, el bajo porcentaje de individuos que tuvieron contacto previo (16%) podría en cierta parte deberse a que la recogida de información en las historias clínicas no se haya llevado de manera eficiente.

Es especialmente notable que todos los pacientes con antecedentes de exposición al asbesto sean hombres y que no haya mujeres con exposición conocida en el estudio. Esto sugiere una relación clara entre el género masculino y el ámbito laboral donde se produce la exposición al asbesto. Es importante tener en cuenta los peligros para la salud asociados con el trabajo, así como de establecer y mantener las precauciones en el entorno laboral con el fin de reducir al mínimo la exposición tanto al asbesto como a otros agentes cancerígenos.

El análisis estadístico realizado demuestra que el tratamiento quimioterápico combinado de Cisplatino-Pemetrexed mejora la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes que padecen mesotelioma pleural difuso. La media de SLE de los pacientes tratados con quimioterapia fue 10,72 meses mientras que la SLE de los que no recibieron este tratamiento fue de 5,785 meses.

La media de la supervivencia libre de enfermedad obtenida ha sido de aproximadamente 8,347 meses. Este dato revela la gran agresividad de este tipo de tumor.

10. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quería expresar mi agradecimiento a los directores de mi trabajo de fin de grado, el Dr. José Javier Gómez Román y Javier Freire Salinas por su especial atención y dedicación, así como su apoyo en la elaboración de este trabajo. Su experiencia y carácter docente me han sido de gran ayuda.

Además, me gustaría agradecer a Pedro Muñoz Castro por su colaboración en el análisis estadístico del estudio, así como su gran amabilidad y disposición.

Estoy profundamente agradecida a mis padres y mi hermana por apoyarme incondicionalmente a lo largo de toda mi carrera y ser mi pilar fundamental durante estos años. Sois mi ejemplo a seguir.

Por último, gracias a mis amigas, por haberos convertido durante estos seis años en mi familia y ser lo más bonito que me ha dado mi etapa en Santander.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Francés J. Cáncer de pleura. Mesotelioma. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 1 de noviembre de 2014;11(67):3995-4000.
2. García Atienza EM, Val Jiménez CL, Navarro Ruiz S, López-Torres Hidalgo J. Mesotelioma pleural maligno. MEDIPAL. 1 de enero de 2017;24(1):47-50.
3. Esteban Porcar A, García Gómez M, Santana Yllobre L, Gómez Pajares F, Esteban Buedo V, Usó Talamantes R. Reconocimiento del mesotelioma de pleura como enfermedad profesional en la Comunidad Valenciana de 2012 a 2018. Rev Esp Salud Publica. 97:e202309074.
4. Hajj GNM, Cavarson CH, Pinto CAL, Venturi G, Navarro JR, Lima VCC de. Malignant pleural mesothelioma: an update. J Bras Pneumol. 2021;47(6):e20210129.
5. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD, World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. febrero de 2016;11(2):142-54.
6. Meyerhoff RR, Yang CFJ, Speicher PJ, Gulack BC, Hartwig MG, D'Amico TA, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. J Surg Res. 1 de junio de 2015;196(1):23-32.
7. Hammar SP. Macroscopic, histologic, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural features of mesothelioma. Ultrastruct Pathol. 2006;30(1):3-17.
8. Tumores torácicos - Mesotelioma - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 14 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumores-toracicos-mesotelioma?start=1>
9. Portal INSST [Internet]. [citado 14 de mayo de 2024]. Amianto - INSST - Portal INSST - INSST. Disponible en: <https://www.insst.es/materias/riesgos/riesgos-quimicos/amianto>
10. Bhandari J, Thada PK, Sedhai YR. Asbestosis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 19 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555985/>
11. Schmolz G. [The carcinogenic effect of asbestos]. Offentl Gesundheitswes. octubre de 1989;51(10):614-20.
12. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, Churg A, Popper H, Cagle P, et al. Pathology of asbestosis- An update of the diagnostic criteria: Report of the asbestosis committee of the college of american pathologists and pulmonary pathology society. Arch Pathol Lab Med. marzo de 2010;134(3):462-80.
13. Fujimura N. Pathology and pathophysiology of pneumoconiosis. Curr Opin Pulm Med. marzo de 2000;6(2):140-4.

14. Vainio H, Boffetta P. Mechanisms of the combined effect of asbestos and smoking in the etiology of lung cancer. *Scand J Work Environ Health*. agosto de 1994;20(4):235-42.
15. O'Reilly KMA, Mclaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ. Asbestos-related lung disease. *Am Fam Physician*. 1 de marzo de 2007;75(5):683-8.
16. Diego Roza C, Cruz Carmona MJ, Fernández Álvarez R, Ferrer Sancho J, Marín Martínez B, Martínez González C, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico y manejo de la enfermedad pleural y pulmonar por asbesto. *Arch Bronconeumol*. 1 de agosto de 2017;53(8):437-42.
17. Omland Ø, Meyer HW, Lauridsen HL, Bønløkke JH, Sherson DL. [Work-up of asbestosis and estimation of asbestos exposure in an occupational context]. *Ugeskr Laeger*. 28 de mayo de 2018;180(22):V10170739.
18. Vehmas T, Hiltunen A, Kivisaari L, Leino-Arjas P. Atherosclerotic and pleural calcifications are related among asbestos-exposed workers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. octubre de 2008;15(5):599-601.
19. Geffter WB, Epstein DM, Miller WT. Radiographic evaluation of asbestos-related chest disorders. *Crit Rev Diagn Imaging*. 1984;21(2):133-81.
20. Polverosi R, Vigo M, Citton O. [Pleural and parenchymal lung diseases from asbestos exposure. CT diagnosis]. *Radiol Med*. noviembre de 2000;100(5):326-31.
21. Miller A, Warshaw R, Nezamis J. Diffusing capacity and forced vital capacity in 5,003 asbestos-exposed workers: relationships to interstitial fibrosis (ILO profusion score) and pleural thickening. *Am J Ind Med*. diciembre de 2013;56(12):1383-93.
22. Diego Roza C, Cruz Carmona MJ, Fernández Álvarez R, Ferrer Sancho J, Marín Martínez B, Martínez González C, et al. Recommendations for the Diagnosis and Management of Asbestos-Related Pleural and Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol*. agosto de 2017;53(8):437-42.
23. Porcel JM. Pleural mesothelioma. *Med Clin (Barc)*. 9 de septiembre de 2022;159(5):240-7.
24. Gopar-Nieto R, Cabello-López A, Juárez-Pérez CA, Haro-García LC, Jiménez-Ramírez C, Aguilar-Madrid G. Actualización sobre la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del mesotelioma maligno pleural*. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2016;54(6):770-6.
25. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *European Journal of Radiology*. 1 de enero de 2002;41(1):1-9.
26. P. FR. ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN EL MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO. *Revista Médica Clínica Las Condes*. mayo de 2015;26(3):325-37.

27. Söyler Y, Özmen Ö, Kabalak PA, Ertürk H, Uğurman F, Yılmaz Ü. La eficacia de 18F-FDG PET/CT en. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. 1 de enero de 2023;42(1):3-9.
28. Serio G, Caniglia DM, Pennella A, Giardina C, Dalena AM, Serio R, et al. [Malignant mesothelioma of the pleura. Morphometric study]. *Pathologica*. abril de 1997;89(2):122-7.
29. Eccher A, Girolami I, Lucenteforte E, Troncone G, Scarpa A, Pantanowitz L. Diagnostic mesothelioma biomarkers in effusion cytology. *Cancer Cytopathol*. julio de 2021;129(7):506-16.
30. Poleri C, Haab G, Falcoff N, Guman G, Dalurzo L, Martín M, et al. Multicenter study of diffuse pleural mesothelioma. Histopathological and immunohistochemical features. *Medicina*. 1 de mayo de 2022;82:210-6.
31. Gómez Herrero H, Álvarez Galván B. Análisis de las técnicas invasivas diagnósticas para la confirmación anatomopatológica del mesotelioma pleural. *Radiología*. 1 de abril de 2024;66:S3-9.
32. Malignant pleural mesothelioma: The standard of care and challenges for future management. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1 de mayo de 2011;78(2):92-111.
33. Koyuncu A, Koksall D, Ozmen O, Demirag F, Bayiz H, Aydogdu K, et al. Prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: a retrospective study of 60 Turkish patients. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(1):216-22.
34. Tratamiento del mesotelioma maligno [Internet]. 2005 [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/mesotelioma/paciente/tratamiento-mesotelioma-pdq>
35. Barbieri PG, Somigliana AB, Lombardi S, Festa R, Girelli R, Sarnico M. [Pleural mesothelioma in doll manufacture: possible asbestos exposure]. *Med Lav*. 21 de abril de 2017;108(2):111-7.
36. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. julio de 1991;102(1):1-9.
37. Nief CA, No HJ, Louie CY, Vitzthum L, Das M. Regression of Malignant Pleural Mesothelioma in Absence of Chemotherapy or Surgery: A Case Series. *Clinical Lung Cancer*. 1 de enero de 2023;24(1):76-81.
38. Lee DS, Carollo A, Alpert N, Taioli E, Flores R. VATS Pleurectomy Decortication Is a Reasonable Alternative for Higher Risk Patients in the Management of Malignant Pleural Mesothelioma: An Analysis of Short-Term Outcomes. *Cancers (Basel)*. 3 de marzo de 2021;13(5):1068.

39. Rivera-Rivera S, Martínez-Prieto M, Flores-de-la-Torre CB. Perspectiva histórica de la quimioterapia en mesotelioma pleural maligno. GAMO. 1 de enero de 2009;8(1):33-6.
40. Adjei AA. Pharmacology and mechanism of action of pemetrexed. Clin Lung Cancer. abril de 2004;5 Suppl 2:S51-55.
41. Benedí J, Gómez Del Río MÁ. Fármacos antineoplásicos (I). Farmacia Profesional. 1 de febrero de 2006;20(2):60-5.
42. Rosenzweig KE, Giraud P. Radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Cancer Radiother. febrero de 2017;21(1):73-6.
43. García Atienza EM, Val Jiménez CL, Navarro Ruiz S, López-Torres Hidalgo J. Mesotelioma pleural maligno. MEDIPAL. 1 de enero de 2017;24(1):47-50.
44. de Gooijer CJ, Borm FJ, Scherpereel A, Baas P. Immunotherapy in Malignant Pleural Mesothelioma. Front Oncol. 21 de febrero de 2020;10:187.
45. Rodríguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Mechanisms of pleurodesis. Respiration. 2012;83(2):91-8.

12. ANEXOS

12.1 COX PROPORTIONAL-HAZARDS REGRESSION

Survival time	TIEMPO_LE SLE tratados con Cisplatino/Pemetrexed
Endpoint	SLE

Method	Enter
--------	-------

- Cases summary**

Number of events ^a	49	100,00%
Number censored ^b	0	0,00%
Total number of cases	49	100,00%

^a SLE = 1

^b SLE = 0

- Overall Model Fit**

Null model -2 Log Likelihood	296,087
Full model -2 Log Likelihood	291,918
Chi-squared	4,169
DF	1
Significance level	P = 0,0412

- Coefficients and Standard Errors**

Covariate	b	SE	Wald	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
TRATAMIENTO=1	-0,6026	0,2932	4,2246	0,0398	0,5474	0,3081 to 0,9724

- **Baseline cumulative hazard function**

Time	Baseline	At mean of Covariates	
	Cumulative Hazard	Cumulative Hazard	Survival
1	0,186	0,137	0,872
2	0,282	0,207	0,813
3	0,531	0,390	0,677
4	0,622	0,457	0,633
5	0,771	0,567	0,567
6	0,934	0,687	0,503
8	1,233	0,906	0,404
10	1,380	1,015	0,362
11	1,713	1,259	0,284
12	2,161	1,589	0,204
13	2,458	1,807	0,164
14	2,695	1,982	0,138
15	2,984	2,194	0,111
16	3,611	2,655	0,070
26	4,566	3,358	0,035

- **Concordance**

Harrell's C-index	0,628
95% Confidence interval	0,557 to 0,698

12.2 KAPLAN-MEIER SURVIVAL ANALYSIS

Survival time	TIEMPO_LE SLE tratados con Cisplatino/Pemetrexed
Endpoint	SLE
Factor codes	TRATAMIENTO

- **Cases summary**

Factor	Number of events ^a		Number censored ^b		Total sample size
	N	%	N	%	
PALIATIVO	24	100,00	0	0,00	24
CISPLATINO / PEMETREXED	25	100,00	0	0,00	25
Overall	49	100,00	0	0,00	49

^a SLE = 1

^b SLE = 0

- **Mean and median survival**

Factor	Mean	SE	95% CI for the mean	Median	95% CI for the median
PALIATIVO	5,875	1,264	3,397 to 8,353	3,000	2,000 to 8,000
CISPLATINO / PEMETREXED	10,720	1,715	7,358 to 14,082	8,000	6,000 to 12,000
Overall	8,347	1,117	6,157 to 10,536	6,000	4,000 to 10,000

- **Survival table**

	Factor				Overall	
	PALIATIVO		CISPLATINO / PEMETREXED			
Survival time	Survival Proportion	Standard Error	Survival Proportion	Standard Error	Survival Proportion	Standard Error
1	0,750	0,0884	0,960	0,0392	0,857	0,0500
2	0,625	0,0988	-	-	0,796	0,0576
3	0,417	0,101	0,880	0,0650	0,653	0,0680
4	0,333	0,0962	-	-	0,612	0,0696
5	-	-	0,760	0,0854	0,551	0,0711
6	-	-	0,640	0,0960	0,490	0,0714
8	0,292	0,0928	0,480	0,0999	0,388	0,0696
10	0,250	0,0884	0,440	0,0993	0,347	0,0680
11	0,167	0,0761	0,360	0,0960	0,265	0,0631
12	-	-	0,200	0,0800	0,184	0,0553
13	0,0833	0,0564	-	-	0,143	0,0500
14	0,0417	0,0408	-	-	0,122	0,0468
15	-	-	0,160	0,0733	0,102	0,0432
16	-	-	0,0800	0,0543	0,0612	0,0342
26	0,000	0,000	0,0400	0,0392	0,0204	0,0202
43	-	-	0,000	0,000	0,000	0,000
Endpoint: Observed n	24,0		25,0			
Expected n	17,2		31,8			
Observed/Expected	1,3974		0,7855			

- **Comparison of survival curves (Logrank test)**

Chi-squared	5,0971
DF	1
Significance	P = 0,0240

- **Hazard ratios with 95% Confidence Interval**

Factor	PALIATIVO	CISPLATINO / PEMETREXED
PALIATIVO	-	0,4739 0,2478 to 0,9062
CISPLATINO / PEMETREXED	2,1102 1,1035 to 4,0353	-