



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"**

TÍTULO:

**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO Y MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA
EXPRESADOS EN PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL EN EL SERVICIO DE
NEUMOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

NEUMOLOGÍA

PRESENTA

Dra. Claudia Daniela Moyado Camargo

ASESORES:

Dr. Julio Rivera Ruíz.

Dr. Omar Gabriel Rodríguez Mayorga.

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: R-2024-3502-031

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE TESIS:

"DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO Y MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA EXPRESADOS EN PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA."

AUTORIZADA POR:



Dra. María Teresa Ramos Cervantes
Directora de educación e investigación en salud
UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza .



Dra. Zaira Romero López
Profesora Titular de la especialidad Neumología Adultos.
Médico especialista en Neumología.
Jefe del servicio de Neumología Adultos de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza.



Dr. Julio Rivera Ruiz
Asesor Principal de Tesis e Investigador Responsable.
Médico especialista en Neumología.
Médico adscrito al servicio de Neumología Adultos de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza.



Dra. Claudia Daniela Moyado Camargo
Tesista.
Médico Residente de Cuarto Año de la especialidad Neumología.
UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza.

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: R-2024-3502-031



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**,
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Viernes, 16 de febrero de 2024**

Doctor (a) Julio Rivera Ruiz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Diagnóstico histopatológico y marcadores de inmunohistoquímica expresados en pacientes con mesotelioma pleural maligno en el servicio de Neumología del Centro Médico Nacional La Raza**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2024-3502-031

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Ricardo Avilés Hernández
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INFORME TÉCNICO.

Evaluación de informe técnico de seguimiento de un protocolo

Título del protocolo

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO Y MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA EXPRESADOS EN PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

Investigador responsable

Rivera Ruiz Julio

Afiliación

DIVISION DE MEDICINA, HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Estatus: Dictaminado

Comité: 3502

Folio: F-2023-3502-124

Número de registro: R-2024-3502-031

Tema prioritario asignado (Secretario): Cáncer, Cáncer / Neoplasias malignas

Nivel de prevención asignado (Secretario): Prevención Secundaria

Informe técnico de seguimiento

Estado del informe: Dictaminado

Fecha de reunión: Sin fecha de reunión

Semestre: Primer Semestre

Dictamen: Aprobado

Resumen del protocolo

Marco teórico:

El mesotelioma pleural maligno es una neoplasia rara pero agresiva que está asociada con factores exposicionales, principalmente la exposición a asbesto en más del 80% de los casos. Es una enfermedad de los ancianos, siendo poco frecuente por debajo de los 50 años, con un fuerte aumento en la incidencia a partir de entonces y una mediana de edad al momento del diagnóstico de 76 años, es característico el tiempo prolongado de latencia, desde la exposición hasta la aparición de la enfermedad que puede ir de 20 a 50 años. Desde el punto de vista anatomopatológico, es un tumor que deriva de la superficie mesodérmica de la cavidad celómica embrionaria, que posteriormente dará lugar a la pleura, el pericardio, al peritoneo y a la túnica vaginalis del testículo. Se reconocen 3 subtipos histológicos de mesotelioma pleural maligno

INVESTIGADORES

Dr. Julio Rivera Ruiz

**Asesor Principal de Tesis e Investigador Responsable.
Médico especialista en Neumología.**

Médico adscrito al servicio de Neumología Adultos de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza.

Matrícula: 98367592

Contacto: juliorr0307@gmail.com Teléfono: 5557245900 ext. 23436

Dirección: Avenida Vallejo esquina Jacarandas, sin número, Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, CP 02990, Ciudad de México.

Dr. Omar Gabriel Rodríguez Mayorga

**Asesor de Tesis.
Médico especialista en Neumología.**

Médico Adscrito al servicio de Neumología Adultos de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza.

Matrícula: 97363073 Teléfono: 5557245900 ext. 23436

Contacto: Dromar_grm93@hotmail.com

Dirección: Avenida Vallejo esquina Jacarandas, sin número, Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, CP 02990, Ciudad de México.

Dra. Claudia Daniela Moyado Camargo

Médico Residente de Cuarto Año de la especialidad Neumología.

UMAЕ Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza.

Matrícula: 97366942

Contacto: Correo electrónico: danielamoyado@hotmail.com Teléfono: 5523246637

Dirección: Avenida Vallejo esquina Jacarandas, sin número, Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, CP 02990, Ciudad de México.

CONTENIDO.

<i>INFORME TÉCNICO.</i>	4
<i>LISTA DE ABREVIATURAS.</i>	7
<i>RESUMEN.</i>	8
<i>INTRODUCCIÓN</i>	10
<i>MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.</i>	10
<i>JUSTIFICACIÓN</i>	31
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i>	31
<i>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.</i>	32
<i>OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS</i>	32
<i>MATERIALES Y MÉTODOS.</i>	32
<i>VARIABLES Y DEFINICIONES.</i>	35
<i>RECURSOS</i>	38
<i>FACULTAD Y ASPECTOS ÉTICOS.</i>	39
<i>RESULTADOS</i>	41
<i>DISCUSIÓN</i>	44
<i>CONCLUSIONES</i>	45
<i>SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</i>	49
<i>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</i>	50
<i>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.</i>	51

LISTA DE ABREVIATURAS.

IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
OMS	Organización mundial de la salud
GLOBACAN	Global Cancer Observatory
UMAE	Unidad Médica de alta especialidad
CMN	Centro Médico Nacional
WT-1	Wilms Tumor-1
MPM	Mesotelioma pleural Maligno
VATS	Cirugía torácica video asistida
PET-CT	Tomografía por emisión de positrones
CK	Citoqueratinas
IHQ	Inmunohistoquímica

Diagnóstico histopatológico y marcadores de inmunohistoquímica expresados en pacientes con mesotelioma pleural maligno en el servicio de Neumología del Centro Médico Nacional La Raza.

RESUMEN.

Antecedentes. El mesotelioma pleural es una neoplasia rara pero agresiva que está asociada con factores exposicionales, principalmente la exposición a asbesto en más del 80% de los casos. Es una enfermedad de los ancianos con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 76 años, es característico el tiempo prolongado de latencia de 20 a 50 años. Desde el punto de vista anatomopatológico, es un tumor que deriva de la superficie mesodérmica de la cavidad celómica embrionaria. Se reconocen 3 subtipos histológicos de mesotelioma pleural maligno difuso: epiteloide, sarcomatoide y bifásico, siendo esto el principal factor pronóstico y un dato crucial para la decisión de las intervenciones terapéuticas. El servicio de Neumología del CMN La Raza, es un centro de referencia Nacional donde se realiza el abordaje diagnóstico de tumores de tórax por distintos métodos invasivos y no invasivos. Como parte del abordaje, es esencial el análisis inmunohistoquímico, para la adecuada diferenciación del origen de la neoplasia pleural, pero también como un factor determinante para el pronóstico, ya que hay evidencia de que la supervivencia se correlaciona con la cantidad del componente sarcomatoide y se ha confirmado que el subtipo histológico epiteloide puede ayudar en la selección de pacientes para enfoques de tratamiento multimodal. La caracterización de nuestros pacientes nos permitirá en un futuro la aplicación de nuevas opciones terapéuticas entre ellas la inmunoterapia y vías prometedoras como la proteína WT-1, que durante la década pasada ha emergido como una modalidad de tratamiento efectivo para esta neoplasia.

Objetivo: Identificar las estirpes histopatológicas y los marcadores de inmunohistoquímica expresados en los pacientes con diagnóstico confirmado de mesotelioma pleural maligno del servicio de Neumología Adultos en el Centro Médico Nacional La Raza del IMSS. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, en el cual se identificaron los subtipos histológicos más frecuentemente encontrados en los pacientes con diagnóstico de mesotelioma pleural y se describieron los marcadores de inmunohistoquímica expresados. Para este propósito, se revisaron expedientes de los pacientes que se encuentran en seguimiento por la clínica de Tumores del servicio de Neumología, así como los reportes de patología anexos. El estudio se desarrolló de mayo 2023 a febrero 2024. Se seleccionó una muestra por conveniencia del total de pacientes en seguimiento por la clínica de tumores de tórax que fueron atendidos en el período comprendido de junio 2022 a junio 2023. Para el análisis de los datos se realizará una estadística descriptiva. Se usó frecuencia y porcentaje en variables cualitativas, medias para cuantitativas paramétricas así como T de student para diferencia de medias. **Resultados:** Se seleccionó una n= 102 pacientes con diagnóstico de MPM, 66% hombres y 33% mujeres, el rango de edad fue variable con una media de de 66 años, similar a la media poblacional encontrada en la literatura. Se encontró un predominio del subtipo histológico epiteloide que representó el 94.2% del total de casos, 3.9% correspondió al subtipo sarcomatoide y 1% al bifásico. En el perfil de inmunohistoquímica se encontró una expresión de WT-1 en el 74.8% de los pacientes, CK-5-6 en el 58.8% de los pacientes, calretinina en el 56.3% y D240 en el 33%. En el subtipo histológico epiteloide **Conclusiones:** El género masculino fue el más afectado y representó 2/3 de los casos, la edad media en nuestra población fue de 66 años. El subtipo histológico epiteloide fue el más prevalente en nuestra población, el marcador WT1 fue el marcador más frecuentemente expresado.

Recursos e infraestructura:

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de Neumología Adultos del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, para su realización no se utilizaron recursos financieros de la institución o de los investigadores.

Experiencia del grupo:

- **Dr. Julio Rivera Ruiz. Investigador Responsable y asesor principal de Tesis.**

Médico especialista en Neumología, egresado del Centro Médico Nacional La Raza. Actualmente médico adscrito al servicio de Neumología adultos, encargado de la clínica de enfermedades intersticiales y experto en el abordaje diagnóstico y terapéutico de enfermedades respiratorias.

- **Dr. Omar Gabriel Rodríguez Mayorga. Asesor de Tesis.**

Médico especialista en Neumología, egresado del Centro Médico Nacional La Raza. Actualmente médico adscrito al servicio de Neumología Adultos y médico encargado de la Clínica de Tumores de Tórax del servicio de Neumología, Centro Médico Nacional La Raza.

Diagnóstico histopatológico y marcadores de inmunohistoquímica expresados en pacientes con mesotelioma pleural maligno en el servicio de Neumología del Centro Médico Nacional La Raza.

INTRODUCCIÓN

El mesotelioma pleural es una neoplasia rara pero agresiva que está asociada con factores exposicionales, principalmente la exposición a asbesto en más del 80% de los casos. Afecta más comúnmente a la pleura, pero también puede ocurrir en el pericardio, peritoneo y túnica vaginal en un grado mucho menor. ⁽¹⁾

Debido a los factores de riesgo, la exposición laboral al asbesto se ha regulado e incluso prohibido en varios países. Sin embargo, en muchos otros países, entre ellos México, se continúa extrayendo y usando asbesto, lo que resulta en un aumento continuo de la incidencia de mesotelioma, de igual forma, el largo tiempo de latencia que presentan estos pacientes, es determinante para encontrar nuevos casos. Otros factores que favorecen su aparición incluyen la exposición a radiación ionizante, la predisposición genética y la exposición a la erionita en algunas ubicaciones geográficas, en la que ésta es un contaminante del suelo, ésta neoplasia también puede desarrollarse de manera esporádica, sin embargo, es excepcional.

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.

El mesotelioma es un tumor que deriva de la superficie mesodérmica de la cavidad celómica embrionaria, que posteriormente dará lugar a la pleura, el pericardio, al peritoneo y a la túnica vaginalis del testículo. Este origen mesodérmico le confiere la potencialidad de desarrollar un componente epitelioide y otro sarcomatoso. ⁽²⁾

Antes de 1950, era un tumor extremadamente raro, sin embargo, el creciente uso de asbesto posterior a la segunda guerra mundial, llevó a la asociación causal de dicho carcinógeno con el desarrollo de mesotelioma en 1960. A pesar de que su uso fue abandonado y prohibido en muchos lugares del mundo en la década de 1980, es una neoplasia que se caracteriza por un tiempo de latencia prolongado desde la exposición a los agentes causales hasta su aparición, este tiempo puede ir de 15 hasta 60 años, por lo tanto la incidencia y la mortalidad por esta causa continúan en aumento.

Asbesto

El asbesto está formado por un grupo de silicatos hidratados, microcristalinos, fibrosos y en cadena, que se encuentran naturalmente en el ambiente. Su uso se remonta alrededor del año 2500 AC. Entre sus propiedades, presenta gran resistencia al calor, al fuego y a la fricción, lo que le confiere la propiedad de ser un excelente aislante. Empezó a ser utilizado ampliamente desde la revolución industrial. Se le ha usado en la industria automotriz, textil, de fricción, en la construcción y edificación de viviendas y edificios, así como en la de barcos y en elaboración de productos de cemento. ⁽³⁾

Son compuestos de silicato, consistentes en finas fibras de hilos, que por su forma se clasifican en serpentinas y anfíboles. Las primeras son fibras largas y curvas que incluyen al crisotilo o amianto blanco. Las segundas son fibras cortas, rectas y rígidas dentro de las

cuales se encuentran la amosita o asbesto marrón, la crocidolita o asbesto azul, la antofilita o asbesto amarillo, la tremolita y la actinolita.

- Crisotilo (amianto blanco): Representante de las llamadas fibras serpentinas (forma curva). Se usa de forma principal en la construcción.
- Crocidolita (Amianto azul): Son fibras de tipo anfíboles rectilíneas o elongadas, son las más largas y delgadas y las más resistentes a la biodegradación además que son las más cancerígenas, sus principales usos están en la fabricación de tubos o cubiertas de fibrocemento (uralita) y materiales ignífugo.
- Amosita (Amianto marrón): Es otro tipo de anfíboles de menor toxicidad usado como aislamiento térmico.
- Naturally occurring asbestos (asbesto natural): Este término hace referencia a la presencia de fibras de asbesto (porejemplo del tipo tremolita o de minerales asbestiformes en el suelo y rocas de determinadas áreas geográficas que pueden liberarse por erosión climática o por actividades humanas o bien ser utilizadas de forma inadvertida para la construcción de edificios.

Epidemiología

El mesotelioma es una enfermedad de los ancianos, siendo poco frecuente por debajo de los 50 años, con un fuerte aumento en la incidencia a partir de entonces y una mediana de edad al momento del diagnóstico de 76 años. ⁽⁴⁾

Según datos de su prevalencia en Europa esta se establece de 3.1 casos por cada 100,000 habitantes y según los datos obtenidos por GLOBOCAN (Global Cancer Observatory dependiente de la OMS) en el año 2020 se diagnosticaron 30,870 nuevos casos de mesotelioma en el mundo (44.2% en Europa y un 31.5% en Asia) en donde fallecieron por esta causa 26.278 sujetos. ⁽⁵⁾

La incidencia generalmente es mayor en hombres, en Estados Unidos se reporta de 0.7 y 0.3 por cada 100 000 habitantes , en Europa de 1.4 y 0.7 por cada 100 000 habitantes (hombres y mujeres respectivamente). ⁽⁴⁾

La tasa de incidencia ajustada de acuerdo a edad fue de 0.30/100,000 y la mortalidad de 0.25/100.000, este tipo de tumor afecta de forma predominante al sexo masculino (70%).

Epidemiología en México

En la actualidad el uso del asbesto no está prohibido en el país, por lo que sigue comercializándose, pudiendo ocasionar que la incidencia de este tumor siga aumentando. En México, el crisolito (o asbesto blanco) es el tipo de fibra más utilizado en la industria y representa la fuente de exposición más importante para los trabajadores mexicanos. México importa asbesto desde 1932, pero no fue hasta la década de 1970 que se instalaron en el país la mayoría de las industrias que emplean estas fibras. A pesar de que se ha informado por parte de varias organizaciones internacionales, así como por parte de la OMS del potencial carcinogénico del asbesto, en México aún se desconoce la proporción de casos de MPM que pueden atribuirse a exposición ambiental y ocupacional; esto ha contribuido así a la falta de reconocimiento de esta exposición como un riesgo laboral. Se ha pretendido estimar la carga ocupacional del cáncer causada por asbesto para promover su prohibición,

en este rubro no solo MPM es considerado, está bien descrita su asociación en cáncer de pulmón, ovario y laringe. En el caso de México, en un estudio realizado en Naciones de América Latina se estimó que el número de muertes en 5 años por mesotelioma y exposición al asbesto fue de 1075. ⁽⁶⁾ Como resultado de la exposición, sus costos de atención médica y pensiones para los trabajadores y sus familias son absorbidos por la Seguridad Social y el sistema nacional de salud. ⁽⁷⁾

En México, durante el periodo de 1979 a 2010 se han contabilizado 2663 muertes por MPM, según cifras oficiales. De estas, 62 % correspondieron a hombres y 38 % a mujeres, y la edad promedio de muerte fue de 49 años, con un rango de 33 a 85 años. A partir de 1998 se documentó la epidemia de MMP con 81 casos por año, mientras que para el año 2010 se presentaron 231 casos anuales, es decir, de 1998 al 2010 hubo 165 casos en promedio por año, a diferencia de 1979 a 1987, lapso en el que se registraron 26 casos en promedio. Sin embargo, existen estimaciones referentes a un subregistro de la mortalidad por MMP del 71 %, a lo que se sumarían 4502 muertes de 1979 al 2010 ⁽⁸⁾.

Cabe mencionar que otros minerales como la erionita, presente en el suelo de ciertas regiones geográficas se han relacionado con el desarrollo de MPM. En el mundo, se ha descrito en países como Turquía, en nuestro país se ha asociado al desarrollo de esta neoplasia en comunidades del estado de Guanajuato. ⁽⁹⁾

Antecedentes en el IMSS y otras instituciones de Salud en México.

En el IMSS tenemos el antecedente de varios estudios que se han realizado respecto a esta patología. Un estudio de casos y controles publicado en 2010 y realizado en 2 centros de referencia del IMSS: UMAE CMN La Raza y Hospital de Oncología Siglo XXI. Se incluyeron 472 trabajadores con seguridad social con 119 casos incidentes y 353 controles, los casos fueron corroborados por histopatología y perfil inmunohistoquímico. Se demostró la relación entre la exposición por los usos industriales de todas las formas de asbesto y el desarrollo de enfermedad y muertes por MPM. ⁽⁷⁾

Se ha considerado la evaluación de otros métodos diagnósticos como los marcadores séricos, en un estudio de casos y controles realizado en 3 instituciones de salud mexicanas recientemente. Se incluyeron 75 casos incidentales de MPM y 240 controles. Se obtuvieron muestras de marcadores séricos como calretinina, mesotelina y trombomodulina. Los dos primeros se encontraron como predictores significativos para realizar el diagnóstico de MPM, ⁽¹⁰⁾ lo último resulta de relevancia en nuestro medio donde métodos de patología molecular no se encuentran ampliamente disponibles.

En nuestro centro no contamos con estadística descriptiva reciente que incluya el tipo histológico más frecuente de MPM ni su perfil de inmunohistoquímica, sin embargo, se cuenta con el antecedente de un trabajo de tesis que incluye una revisión de casos en 10 años, en el periodo de 1990 a 2004, el cual se llevó a cabo en el servicio de cirugía cardiotorácica, en donde se describen 12 casos con diagnóstico de mesotelioma pleural,

de los cuáles el 75% se reportan como masculinos y el 25% femeninos, con un rango de edad de los 50 a los 70 años, el tipo epitelial reportado como el más frecuente con 75% de los casos, seguido del mixto con 16.67% y finalmente el sarcomatoide con 8.33%. ⁽¹¹⁾

Se cuenta además, con revisiones de casos en otros centros, como en el Hospital General de México, en donde se estudiaron 61 casos de mesotelioma maligno de enero de 1999 a diciembre del 2009, la edad promedio de los pacientes con mesotelioma maligno fue de 56 ± 13 años, con mayor frecuencia en hombres de 61 a 70 años, seguido del grupo de 51 a 60 años, el 67.2% fueron del sexo masculino y 33% en el femenino. ⁽¹²⁾

El servicio de Neumología del CMN La Raza, es un centro de referencia Nacional donde se realiza el abordaje diagnóstico de tumores de tórax por distintos métodos invasivos y no invasivos. El envío de las muestras histológicas se realiza al servicio de patología del Hospital de Especialidades CMN La Raza donde se realiza en primera instancia el análisis morfológico por patólogos expertos y posteriormente se solicita el perfil inmunohistoquímico de manera subrogada a otras instituciones, con su posterior interpretación por los patólogos del IMSS. Los reportes de histopatología con la información correspondiente se encuentran disponibles en el sistema electrónico institucional, los cuales serán revisados para los propósitos de este trabajo.

Etiología

Exposición al asbesto: Es la causa más común del mesotelioma pleural maligno ⁽¹⁾, dicha exposición puede ser ocupacional, sin embargo también se ha demostrado la exposición paraocupacional, por ejemplo, mujeres que lavan la ropa de trabajadores expuestos, así como exposición ambiental.

Idiopático o espontáneo: 1 por cada 1.0000000 de habitantes.

Fibras minerales diferentes al asbesto:

- Erionita, mineral hallado en el suelo en algunas áreas geográficas principalmente Turquía.
- Tremolita forma de asbesto encontrado en el noreste de Grecia.

Virus Simiano (SV40): Su rol en la patogénesis del mesotelioma resulta controversial. Dicho virus fue hallado en la década de 1950 como contaminante de las vacunas de poliomielitis en el Reino Unido, y a pesar de haberse considerado previamente como un factor de riesgo para el desarrollo de mesotelioma, estudios más recientes no han encontrado relación. ⁽¹³⁾

Fisiopatología

Las fibras de asbesto ingresan al organismo por inhalación. El sitio del sistema respiratorio donde ingresarán depende de su diámetro aerodinámico, longitud y configuración espacial. Las fibras de diámetros mayores, (1.2 micras), se depositan en la vía aérea superior y son eliminadas posteriormente mediante el sistema mucociliar. Las partículas de diámetros menores llegan hasta los espacios alveolares donde son fagocitadas por los macrófagos,

pudiendo ser posteriormente eliminadas por vía linfática o causar efectos fibrosantes u oncogénicos. ⁽³⁾

Estas fibras son biopersistentes, principalmente las fibras anfibólicas por la baja solubilidad que presentan, por esta razón el período de latencia es prolongado, dependiendo la literatura va de 20 a 60 años, cuanto mayor sea el tiempo que permanecen en los tejidos, mayor daño se produce.

Los mecanismos por los cuales las fibras de asbesto llegan a diferentes niveles en el organismo son el paracelular y por translocación. ⁽³⁾

Paracelular	Se produce por acción de la bomba Na ⁺ /K ⁺ ATPasa, que incrementa la presión intersticial e invierte los gradientes de presiones transendoteliales y transepiteliales, lo cual permite el paso del asbesto al intersticio.
Translocación Primaria	Las fibras de asbesto son drenadas a los linfáticos pulmonares cercanos.
Translocación Secundaria	Aumenta la presión intersticial pulmonar debido a la inflamación en esa zona. Esto ocasiona un cambio en el gradiente de presión a través de los capilares pulmonares y la pleural visceral, haciendo que las fibras lleguen a los capilares y la pleural visceral.

Toxicidad del asbesto

La toxicidad de la fibra mineral está relacionada no solo a su composición química sino también a la reactividad de su superficie, cristalinidad y la presencia de metales de transición.

Se ha propuesto el “mecanismo de interacción mecánica”, una hipótesis que establece que las fibras de asbesto fagocitadas por los macrófagos interaccionan a nivel celular, de manera mecánica con el uso mitótico causando cambios cromosómicos, que llevan finalmente a la carcinogénesis. Sin embargo se ha observado que en el ser humano las células mesoteliales son destruidas de forma inevitable dentro de los 2-10 días posteriores a la exposición al asbesto por lo que el mecanismo de interacción mecánica resulta paradójica, ya que la destrucción de las células mesoteliales es previa a que estas se transforman en malignas. Debido al periodo de latencia de entre 30-50 años se ha aceptado que existe un proceso inflamatorio crónico a largo plazo inducido por el asbesto el cual se considera como la principal causa de la carcinogénesis. ⁽¹⁴⁾

Fagocitosis frustrada e inflamación continua.

Los macrófagos alveolares fagocitan partículas como polvo y microorganismos y los remueven de la superficie alveolar, de igual forma, estas células intentan eliminar las fibras de asbesto depositadas en los alvéolos por esta vía. Se ha observado que las fibras relativamente pequeñas, a pesar de llegar a niveles más distales de la vía aérea, y al espacio alveolar, son completamente encapsuladas y removidas por los fagosomas, por lo tanto, las fibras menores a 5 micras no causan inflamación crónica a este nivel. En contraste, fibras mayores a 5 micras, son fagocitadas de manera incompleta por los macrófagos, resultando en “fagocitosis frustrada”, y al no retirarse por completo de la vía

aérea, pueden permanecer a nivel pulmonar por largos periodos. Las fibras largas de asbesto son reconocidas por su asociación con carcinogénesis, causando inflamación crónica, ejerciendo un efecto pleiotrópico y transformación maligna. De acuerdo a lo anterior, la toxicidad del asbesto depende de la forma y tamaño de sus fibras. La definición de asbesto de la Organización mundial de la Salud, depende no solo de sus propiedades minerales, sino también de las dimensiones de las fibras (longitud $\geq 5 \mu\text{m}$, ancho $\leq 3 \mu\text{m}$ y relación de aspecto ≥ 3).⁽¹⁴⁾

Genética.

Se ha demostrado que el mesotelioma, a nivel genético es causado principalmente por la pérdida de la función de ciertos genes supresores de tumores.⁽¹⁾ A pesar de saber que la exposición al asbesto se asocia en la mayoría de los casos, el mesotelioma pleural maligno tiene una carga de mutación tumoral más baja que la que se ha observado la mayoría de los tumores sólidos. En lugar de mutaciones de un solo nucleótido, las alteraciones del número de copias parecen predominar en el panorama genómico en este tumor maligno. Los genes más comúnmente afectados por mutaciones o alteraciones en el número de copias incluyen NF2, BAP 1, CDKN2A. También existen reportes de fusiones en EWSR1 y ALK en mesotelioma peritoneal.

El gen BAP1 (Proteína 1 asociada a BRCA-1) es el más comúnmente afectado, se encuentra en el cromosoma 3p21 y sus alteraciones pueden ser somáticas o de línea germinal. Se ha sugerido que este gen está afectado principalmente por un proceso conocido como cromoptisis, en el cual hay rotura y daño de un segmento cromosómico o un cromosoma completo, con posterior reparación de la estructura pero con múltiples nuevos reordenamientos que están fuera de secuencia de los cambios normales y oscilantes en el número de copias. Las alteraciones a nivel de este gen también están asociadas con el Síndrome de cáncer hereditario el cual predispone al desarrollo de distintas neoplasias, entre ellas mesotelioma y melanoma uveal.

En resumen, el panorama genómico del mesotelioma involucra primordialmente la inactivación de genes supresores de tumores a través de variantes estructurales, mutaciones o ambos.⁽¹⁵⁾

Diagnóstico

Cuadro Clínico.

Presenta inicialmente cuadro clínico caracterizado por disnea, asociada al desarrollo de derrame pleural, así como dolor torácico sin relación clara con los movimientos respiratorios. Con la progresión de la enfermedad puede presentarse anorexia, pérdida de peso, diaforesis, astenia, adinamia. Es raro que en etapas tempranas se presente pérdida de peso u otra sintomatología, en etapas más avanzadas se observa retracción del hemitórax afectado y aumento importante del dolor torácico, el cual se hace más intenso y persistente.⁽²⁾

Técnicas por imagen

Radiografía de tórax. Constituye el primer paso en el abordaje por imagen, puede proporcionar información sobre la persistencia de derrame pleural, engrosamiento pleural difuso u otras lesiones.

Hallazgos por ultrasonografía: El ultrasonido torácico puede ayudar a identificar la presencia de derrame pleural y ser una guía empleada en el drenaje y la toma de biopsias pleurales en donde se encuentran como hallazgos:

- Engrosamiento pleural > 1 cm.
 - Presencia de nodulaciones pleurales.
 - Engrosamiento de pleura diafragmática > 7mm.
- Este tipo de hallazgos a nivel ultrasonográfico tiene un valor predictivo del 100% para la presencia de patología maligna a nivel pleura

Tomografía Computarizada: Es el estándar para hacer el diagnóstico y monitorear los resultados del tratamiento. Se recomienda la realización de tomografía computarizada de tórax y abdomen como método de investigación inicial, el protocolo estándar debe incluir al menos la visualización del hígado y glándulas suprarrenales, si se sospecha de proceso maligno a nivel abdominal debe incluirse abdomen y pelvis. Los cambios que pueden observarse por este método de imagen son la presencia de placas pleurales, engrosamiento pleural difuso y derrame pleural unilateral, la presencia de calcificaciones pleurales bilaterales no es común en mesotelioma. Resulta complicado diferenciar los procesos pleurales benignos, existen datos por imagen que pueden ser más sugestivos de neoplasia. ⁽¹³⁾

Los signos por tomografía más sugerentes de mesotelioma pleural así como su sensibilidad y especificidad son los siguientes: ⁽¹³⁾

Signo Tomográfico	Sensibilidad	Especificidad.
Engrosamiento pleural circunferencial	41%	100%
Engrosamiento pleural nodular	51%	94%
Engrosamiento mayor de 1 cm	36%	94%
Involucro de la pleural mediastinal	56%	88%

Puede observarse atrapamiento pulmonar, frecuentemente puede causar el colapso del lóbulo inferior en el hemitórax afectado. Es común encontrar reducción significativa del volumen pulmonar, lo cual se observa hasta en 73% de los casos.

PET-CT (Tomografía por emisión de positrones): Es un método de imagen que ha demostrado agregar valor al diagnóstico inicial cuando el estudio por tomografía no tiene hallazgos típicos o concluyentes, sin embargo, los resultados obtenidos por PET-CT, deben interpretarse con precaución, ya que las áreas evidenciadas de actividad metabólica alta pueden ser secundarias a procesos infecciosos o inflamatorios a nivel pleural. A pesar de

los diagnósticos diferenciales que deben tomarse en cuenta, la PET-CT tiene una sensibilidad del 96.8% y especificidad de 88.5% en distinguir patología pleural benigna de maligna. Puede ayudar a realizar biopsia pleural en un sitio óptimo que permita obtener el diagnóstico histopatológico. Resulta un estudio crucial para definir la extensión de la enfermedad, especialmente en pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico de resección, ya que ha incrementado la exactitud en el diagnóstico de metástasis de ganglios mediastinales, por lo que es un método útil en la estadificación y en la evaluación preoperatoria. Esto último resulta de relevancia ya que aproximadamente el 10% de los pacientes candidatos a tratamiento definitivo, se encuentran con presencia de enfermedad extratorácica. Por otra parte, se ha visto su utilidad en la evaluación en la respuesta al tratamiento, tanto de quimioterapia, como quimio-radioterapia. ^(4,17)

Resonancia magnética con gadolinio: Método de imagen útil para la investigación de la invasión a la pared torácica o diafragma, no es utilizado de manera rutinaria en el abordaje, sin embargo, en pacientes con enfermedad potencialmente resecable puede ser de utilidad al proporcionar información adicional para estadificación. Resulta el método de elección en pacientes en quienes el uso de contrastes yodados esté contraindicado. ^(13,15)

Marcadores Séricos.

Debido a la dificultad para realizar el diagnóstico de mesotelioma en etapas tempranas, se han estudiado algunos marcadores séricos que podrían resultar de utilidad. ⁽¹⁵⁾

Osteopontina: Glicoproteína que se encuentra sobreexpresada en carcinomas de distintos tejidos como pulmón, mama, colon, estómago, ovario y en melanoma. Los niveles incrementados se correlacionan con progresión, invasión y metástasis. En mesotelioma se ha reportado una sensibilidad de 77% y especificidad de 85%.

Mesotelina: Es una glicoproteína de membrana, que se encuentra expresada por las células mesoteliales y sobreexpresada en tumores malignos, especialmente mesotelioma. Está más asociada con la estirpe histológica epidermoide, siendo menos específica en la detección de otras estirpes. Existe un ensayo aprobado por la FDA y comercialmente disponible MESOMARK, que permite el monitoreo de la enfermedad en mesotelioma epitelioide y bifásico.

Factor Potenciador de Megacariocitos: El factor potenciador de megacariocitos (MPF) es secretado por células de varias líneas celulares de mesotelioma. En estudios recientes, el MPF se elevó en el 91 % de 56 pacientes con mesotelioma maligno en comparación con los controles, y los niveles volvieron a la normalidad después de la cirugía en pacientes con mesotelioma peritoneal. Esto podría hacer que MPF sea útil en el seguimiento de la respuesta al tratamiento en el mesotelioma.

Métodos diagnósticos invasivos.

El diagnóstico de mesotelioma pleural exige la realización de un estudio que asegure la toma de muestra suficiente para el diagnóstico e identificación del subtipo histológico, por

ello se considera como método de elección la realización de una toracoscopia en su variante médica o quirúrgica con visualización directa de las lesiones pleurales, en donde este método puede alcanzar tasas de sensibilidad por arriba del 95%, se considera el estándar de oro para el diagnóstico.⁽¹³⁾ Se realizan dos recomendaciones específicas: 1) la realización de la incisión deberá hacerse en un sitio en donde se planee una toracotomía futura, esto para disminuir el riesgo de diseminación de células mesoteliales. 2) Debe ser tomada de 3 sitios diferentes y debe ser suficiente tejido para la realización de estudios de inmunohistoquímica.

Existen otros métodos por los cuales puede obtenerse la muestra de histopatología, menos invasivos, y que pueden utilizarse en casos seleccionados.

Biopsia cerrada percutánea.

La realización de biopsias cerradas percutáneas con aguja de Abrahams resulta un abordaje menos invasivo, accesible y sencillo, al poder realizarse con anestesia local y en la cama del paciente. Esta técnica cuenta con una sensibilidad diagnóstica para malignidad que va desde 27 a 60%, siendo menor en el caso específico de mesotelioma pleural. Debido a lo anterior hay que considerar que su uso es cada vez menor, y debe utilizarse en el contexto clínico apropiado.⁽¹⁶⁾

Biopsia pleural guiada por imagen.

La sensibilidad de ésta técnica, ya sea guiado por ultrasonido o tomografía, resulta mayor comparado con las biopsias pleurales con aguja de Abrahams. Comparado con ésta última, algunas series han encontrado hasta 40% mayor sensibilidad en el diagnóstico de malignidad, con una sensibilidad de hasta 87%, además se requiere menor cantidad de veces en las que se realiza el corte de los tejidos, esto resulta de importancia en el contexto de mesotelioma pleural maligno, donde puede ocurrir su diseminación a través de los trayectos de toma de biopsia.⁽¹⁶⁾

Cirugía torácica video-asistida (VATS) y toracoscopia médica.

Estas técnicas tienen un rol primordial en el diagnóstico de mesotelioma pleural maligno, no sólo permite la toma de tejido para en análisis anatomopatológico, también permite evacuar derrame pleural maligno sintomático y en caso de estar indicado, realizar pleurodesis. Permite además la estadificación, ya que es posible la evaluación de la pleura visceral e identificar la invasión a la pleura diafragmática.⁽¹⁶⁾

Estudios complementarios (inmunotinción y marcadores específicos).

La inmunohistoquímica, permite la diferenciación de diferentes subtipos de MPM de otras neoplasias malignas o metástasis pleurales, utilizando varios conjuntos de anticuerpos, con una precisión diagnóstica relativamente alta.⁽¹⁷⁾ Una vez que se confirma la etiología maligna, se requiere una separación entre las lesiones sugerentes de mesotelioma contra patologías metastásicas principalmente la presencia de adenocarcinoma pulmonar con diseminación pleural.⁽¹⁷⁾

El perfil inmunohistoquímico desempeña un papel indispensable en el diagnóstico preciso del mesotelioma maligno, particularmente en casos morfológicamente difíciles y en muestras de biopsia y citología, donde la arquitectura del tumor es difícil o imposible de

evaluar. La aplicación de un panel de marcadores mesoteliales y epiteliales específicos permite la identificación correcta del linaje tumoral en la gran mayoría de los casos. Un inmunopanel que incluye dos marcadores mesoteliales (calretinina, CK5/6, WT-1 o D2-40) y dos marcadores epiteliales (MOC-31 y claudin-4) ofrece buena sensibilidad y especificidad, con los ajustes necesarios para el diagnóstico diferencial. Una vez que se establece el linaje mesotelial, los estudios específicos de malignidad pueden ayudar a verificar el diagnóstico de mesotelioma maligno. La pérdida de BAP1, la delección homocigótica de CDKN2A y la pérdida de MTAP son marcadores altamente específicos de malignidad en una lesión mesotelial y alcanzan una sensibilidad diagnóstica aceptable cuando se aplican como panel de diagnóstico. Los nuevos marcadores de malignidad, como la pérdida de 5 hmC y el aumento de la expresión de EZH2, son prometedores, pero aún no han logrado una adopción clínica generalizada. Algunos marcadores de diagnóstico también tienen importancia pronóstica y la inmunohistoquímica de PD-L1 puede predecir la respuesta del tumor a la inmunoterapia. La aplicación e interpretación de estos inmunomarcadores siempre debe guiarse por la historia clínica, los hallazgos radiológicos y, sobre todo, la histopatología. ⁽¹⁸⁾

F. Galateau Salle, et al, en su trabajo New Insights on Diagnostic Reproducibility of Biphasic Mesotheliomas: A Multi-Institutional Evaluation by the International Mesothelioma Panel From the MESOPATH Reference Center, encuentran sólo un acuerdo moderado entre patólogos con experiencia en mesotelioma en cuanto a la asignación del histotipo mixto. Áreas problemáticas en donde la inmunohistoquímica resulta de gran utilidad, con implicaciones pronósticas y terapéuticas muy significativas. ⁽¹⁹⁾

No existe una tinción inmunohistoquímica especial para el diagnóstico, sino que se requiere contar con una combinación de pruebas positivas y negativas. El mesotelioma pleural se caracteriza por ser positivo para calretinina, citoqueratinas 5/6, vimentina, mesotelina, WT1, trombosmodulina, GLUT-1, p53, EMA y D2-40, y es negativo para el antígeno carcinoembrionario, Napsin A, Ber-EP4, MOC31 y el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1).

Análisis inmunohistoquímico en mesotelioma pleural. ⁽¹⁹⁾

Marcadores Mesoteliales	Sensibilidad	Especificidad
Calretinina	>90%	90-95%
WT1	70-75%	100%
Citoqueratinas 5/6	75-100%	80-90%
D240		
EMAm	77%	77%
Mesotelina	88%	73%
Marcadores adenocarcinoma (marcadores epiteliales positivos)	Sensibilidad	Especificidad
B72.3	25-85%	95%
BerEP4	95-100%	74-87%

BG8	90-100%	93-97%
ACE moabs	80-100%	>95%

Además de estos marcadores, la claudina 4 ha surgido recientemente como uno de los marcadores más útiles para diferenciar el mesotelioma (claudina 4 negativa) de los adenocarcinomas (claudina 4 positiva), como las metástasis del cáncer de mama. Además, el mesotelioma sarcomatoide puede ser citoqueratina negativa en el 5% de los casos y en el 10% si hay elementos heterólogos; en esta situación, el diagnóstico sólo debe hacerse en el contexto de hallazgos clínicos, radiológicos y/o quirúrgicos apropiados. ⁽¹⁵⁾

Se requiere de la combinación de 2 marcadores positivos que apoyen el diagnóstico de mesotelioma y 2 marcadores para carcinoma pulmonar negativo.

A continuación se describen los marcadores mesoteliales.

WT-1. (Wilms Tumor-1)

El gen WT-1 está localizado en el cromosoma 11p13. Tiene un importante papel en el desarrollo del sistema genitourinario, especialmente en la glomerulogénesis. El producto del gen WT-1 es una proteína nuclear de 52-54 kDa, que contiene cuatro anillos de cinc y está constituida por 448 aminoácidos, su principal función es regular la transcripción y habitualmente actúa como gen supresor. Además está implicado en la regulación de factores de crecimiento. La actividad reguladora de WT-1 en la transcripción depende de su interacción con el p53, en ausencia de éste último, actúa como factor activador de la transcripción. Esta proteína puede detectarse mediante técnicas inmunohistoquímicas en muestras fijadas en formol e incluidas en parafina. ⁽²⁰⁾

La expresión de WT-1 está presente principalmente en tejidos mesenquimales. En tejidos adultos, se expresa a nivel de las células mesoteliales, en la pleura.

La mayoría de los mesoteliomas pleurales malignos (70-75%) presentan una intensa inmunorreactividad nuclear frente a la proteína WT-1, a diferencia de los adenocarcinomas de pulmón que no la muestran o es muy débil (20%). Estos tumores pueden ser indistinguibles morfológicamente por lo que el valor diagnóstico del gen WT-1 como marcador inmunohistoquímico está siendo cada vez mayor. Debido a lo anterior la inmunorreactividad nuclear del WT-1 puede considerarse un buen marcador de mesotelioma, además es útil para conocer el grado de diferenciación del tumor, la cual es más fuerte en los tumores de tipo epitelial que bifásicos o sarcomatoides, sin embargo no se ha encontrado correlación de su expresión con el pronóstico y supervivencia de los pacientes. ⁽²⁰⁾

Calretinina.

Proteína ligadora de calcio con función buffer, al prevenir el aumento excesivo de calcio intracelular. Se estudia mediante tinción inmunohistoquímica con antisuero anticalretinina, se consideran positivas las muestras con >5% de tinción moderada-fuerte.

Es un marcador que muestra una elevada sensibilidad y especificidad para las células del mesotelio tanto normal como maligno en líquidos serosos.

Para realizar el diagnóstico diferencial entre líquidos benignos y malignos la especificidad sube hasta 100% y la sensibilidad al 97%, al combinar calretinina y E-caherina.

La combinación de tinción negativa para calretitrina y positiva para marcadores epiteliales ha demostrado elevada sensibilidad y especificidad para adenocarcinomas. ⁽²¹⁾

Citoqueratinas.

Péptidos fibrosos componentes del citoesqueleto de casi todas las células epiteliales y de algunas no epiteliales. Se clasifican numéricamente según su peso molecular y punto isoeléctrico, se han identificado 19 subtipos.

En los epitelios normales la expresión de CK 5 se encuentra restringida a las células basales de los epitelios glandular, escamoso, mioepitelio y mesotelio; debido a esto y a la particularidad de que las células epiteliales mantienen su patrón de CK durante la malignización y la metástasis, es útil en la tipificación inmunohistoquímica del mesotelioma y en el diagnóstico diferencial con adenocarcinomas de pulmón. La CK 6 se expresa en epitelios escamosos proliferativos, frecuentemente junto con CK 16. La aplicación conjunta de anticuerpos contra CK 5 y 6 (CK 5/6) permite distinguir entre carcinomas de células escamosas poco diferenciadas y algunos adenocarcinomas. Algunos adenocarcinomas extrapulmonares también pueden expresar CK 5/6 (páncreas, ovario, endometrio). ⁽²¹⁾

En líquido pleural se ha observado alta sensibilidad y especificidad para mesotelioma, por lo tanto es uno de los marcadores aconsejados para la diferenciación de mesotelioma y metástasis a pleura de adenocarcinoma.

Anticuerpo monoclonal D2-40

Este anticuerpo reconoce un antígeno oncofetal presente en las células germinales fetales, es expresado en las células mesoteliales normales y reactivas, por lo que se ha considerado su utilidad en mesotelioma. Observamos una sensibilidad para la tinción en la membrana celular por encima del 85% para los mesoteliomas epiteliales. ⁽²¹⁾

Podoplanina

Mucoproteína que inicialmente fue identificada en células epiteliales de ratones y capilares linfáticos. tiene alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de mesotelioma de estirpe epitelial. Útil para su diferenciación de otras entidades como el adenocarcinoma pulmonar metastásico y tumores de estirpe sarcomatosa. ⁽²¹⁾

Marcadores de IHQ como potenciales marcadores pronósticos y predictivos.

Los pacientes con mesotelioma pleural de tipo epitelioide, con pérdida de BAP1 por IHQ y expresión retenida de p16 por IHQ tienen una supervivencia prolongada en análisis univariados y multivariados. La mutación o inactivación de *BAP1*, un gen supresor de tumores que codifica una hidrolasa carboxiterminal de ubiquitina nuclear, es un evento impulsor clave en el 15-79% de las MPM. Se ha demostrado que las MPM mutadas/inactivadas de *BAP1* que de manera consistente muestran pérdida de expresión de la proteína BAP1 por inmunohistoquímica (IHQ) parecen tener un mejor pronóstico. Por lo tanto, actualmente la determinación de BAP1 en IHQ se está utilizando ampliamente como herramienta de diagnóstico como de pronóstico en el entorno clínico de rutina. ⁽²²⁾

Los pacientes con mesotelioma con mutaciones de la línea germinal BAP1 tienen una supervivencia prolongada como se demostró en un estudio de cohortes que incluyó el análisis de 23 pacientes. La mediana de supervivencia actuarial para los pacientes con

MPM con mutaciones de la línea germinal *BAP1* fue de 5 años, en comparación con <1 año para la mediana de supervivencia vista en otros estudios. Sin embargo, no hay fenotipos clínicos aparentes distintos para MPM con mutaciones somáticas de *BAP1*, en esta situación el análisis por IHQ cobra relevancia. ⁽²³⁾

Inmunohistoquímica en la estirpe sarcomatoide.

Los análisis inmunohistoquímicos del mesotelioma sarcomatoide, el tipo menos común, son limitados y su distinción de otros tumores de la pared torácica, el pulmón y la pleura es a menudo problemática. En un estudio donde se evaluaron 24 pacientes con esta estirpe, se determinó que los marcadores inmunohistoquímicos para hacer dicha diferenciación fueron D2-40 y la podoplanina ⁽²⁴⁾, sin embargo se requieren de mayores estudios para definir su uso en otros tumores con células morfológicamente similares. Dado que, en dicho estudio solo un pequeño número de casos de mesotelioma sarcomatoide fueron positivos para la calretinina o la proteína WT-1, una tinción negativa no excluye el MPM sarcomatoide. ⁽²⁴⁾

Histopatología.

El subtipo histológico es uno de los factores pronósticos más importantes y un denominador para la decisión de la terapéutica.

Además, la clasificación de tumores de la OMS de 2015 clasificó el mesotelioma maligno en epiteliode, bifásico (BMM) y sarcomatoide (SMM) por su relevancia pronóstica y decisiones de tratamiento. Se sospecha que la supervivencia de BMM se correlaciona con la cantidad del componente sarcomatoide. Los criterios para un componente sarcomatoide y la variabilidad interobservador entre patólogos para identificar este componente no están bien descritos. En casos ambiguos, se propuso un subtipo “transicional” (TMM), pero no fue aceptado como subtipo específico en la clasificación de la OMS de 2015. ⁽²⁵⁾

Existen diferentes clases de mesotelioma, podemos agruparlas en: Mesotelioma in situ, Mesotelioma pleural localizado y mesotelioma pleural difuso. ⁽²⁶⁾

Mesotelioma in situ.

Es una lesión preinvasiva de proliferación superficial de una sola capa de células mesoteliales neoplásicas que se pueden localizar en la superficie de la serosa pleural (parietal o visceral) y peritoneal. Se puede sospechar en pacientes que presentan derrames pleurales no resueltos en el contexto de una exposición a asbesto fuerte con o sin placas pleurales, en muchas ocasiones no suele evidenciar (masas) en imagen o en toracoscopia. ⁽²⁶⁾

- Características macroscópicas: En la toracoscopia no se suele identificar masas y se suele visualizar una pleura normal, puede encontrarse una pleura con engrosamiento liso y pequeños nódulos.
- Características microscópicas: Suele mostrar una capa de células planas o cuboidales con o sin mínima atipia citológica, sin evidencia de invasión. Las células tienen características nucleares blandas y pueden tener un nucleolo prominente. Las mitosis suelen estar ausentes, se puede observar pequeñas proyecciones papilares o pequeños nódulos que pueden mostrar atipia citológica de moderada a severa.

Criterios diagnósticos y deseables:

- - Derrame pleural (No resuelto).
- - Sin evidencia de tumor en toracoscopia o en imagen.
- - Una sola capa de células mesoteliales (con o sin atipia) en la superficie pleural.
- - Sin características histológicas de crecimiento invasivo.
- - Pérdida de BAP-1 y/o MTAP por inmunohistoquímica y/o de elección homocigota de CDKN2A por FISH.
- - Discusión multidisciplinaria del diagnóstico.

Mesotelioma pleural localizado:

Se trata de una neoplasia maligna rara de origen en las células mesoteliales y que ocurre como masas circunscritas sin evidencia clínica o histológica de diseminación difusa de la serosa.

Subtipos: Mesotelioma epiteliode, mesotelioma sarcomatoide (incluido el desmoplásico) y mesotelioma bifásico). Localización: La mayoría de los casos (82.88%) ocurren como masas intratorácicas localizadas en la pleura, pared torácica o mediastino, sitios extratorácicos, pared abdominal, trompas de falopio, serosa gástrica, cápsula hepática, túnica albugínea y ligamento ancho.

Características clínicas: Estas pueden ser asintomáticas o presentarse como dolor torácico y disnea así como síntomas relacionados a la compresión de estructuras.

Epidemiología: Es un tumor raro y pobremente conocido con aproximadamente 160 casos reportados.

Características macroscópicas: Es una masa solitaria circunscrita adjunto a la superficie de la serosa pleural o de otra serosa.

Características microscópicas: Las características ultraestructurales e inmunofenotípicas del mesotelioma localizado son idénticas a las del mesotelioma difuso, aproximadamente 55% de los tumores son lesiones epitelioides, otros exhiben morfología bifásica o sarcomatoide.⁽²⁶⁾

Criterios diagnósticos y deseables:

- - Presentación de masa sólida localizada por imagen o hallazgo quirúrgico.
- - En la examinación se muestra la falta de invasión más allá de los bordes circunscritos.
- - Características histológicas de un mesotelioma difuso.
- - Evidencia inmunohistoquímica de origen mesotelial.
- - Discusión multidisciplinaria para confirmar el diagnóstico.

Mesotelioma pleural difuso:

Se trata de una tumoración maligna de células mesoteliales que muestran una afectación difusa de la pleura o pericardio.

Subtipos: Mesotelioma epiteliode, Mesotelioma sarcomatoide (incluido el desmoplásico) y mesotelioma bifásico. Características macroscópicas: Una vez invadido el mesotelioma pleural difuso temprano aparece macroscópicamente como múltiples nódulos pequeños dispersos en la pleura parietal, con menos frecuencia en la pleura visceral o como una masa pleural, generalmente con extensión limitada al parénquima pulmonar a medida que avanza la enfermedad los nódulos se unen y forman una corteza que recubre el pulmón subyacente, El crecimiento ocurre típicamente en la cisura interlobar y puede invadir el parénquima

pulmonar, el músculo esquelético de la pared torácica o la piel, Macroscópicamente el tumor es blanco grisáceo blando y con o sin áreas quísticas que contienen material mucoide. ⁽²⁶⁾

Mesotelioma epitelioide:

Descripción: Se compone de células epitelioides redondeadas, por lo general con una arquitectura cohesiva, pero también se puede observar células individuales dentro del estroma fibroso.

Patrones arquitectónicos: Tubulopapilar, trabecular, adenomatoide, sólido micropapilar.

Rasgos citológicos: Rabdoide, deciduoide, células pequeñas, célula clara, anillo de sello, linfocitosis, pleomórfico.

Rasgos estromales: Mixoide.

Patrones favorables: Tubulopapilar, trabecular, adenomatoide, linfocítico, De bajo grado y mixoide > 50%. Patrones no favorables: Sólido (>50%), Micropapilar, Rabdoide, Pleomorfo y alto grado nuclear. ⁽²⁶⁾

Mesotelioma sarcomatoide (Incluido patrón desmoplásico):

Se compone de células fusiformes alargadas (>2 veces más alargadas que anchas) dispuestas en láminas sólidas o dentro de un estroma fibroso).

Rasgos citológicos: Linfocítico, transicional y pleomórfico.

Rasgos estromales: Desmoplásico con diferenciación heterogénea.

Patrones favorables: Linfocítico.

Patrones desfavorables: Transicional. ⁽²⁶⁾

Mesotelioma bifásico:

Descripción: Se muestran tanto componentes epitelioides como sarcomatoides (en especímenes de resección definitiva a saber EPD y EPP >10% de cada componente requerido para el dx). Para muestras más pequeñas incluyendo especímenes de biopsia y citología, el dx de mesotelioma bifásico se puede realizar independientemente de los porcentajes de cada componente presente. ⁽²⁶⁾

Se han hecho recomendaciones recientes que sugieren algunas consideraciones en la clasificación patológica, de acuerdo a estas: deben reportarse los patrones arquitectónicos junto con las características estromales y citológicas que refinan el pronóstico, graduación de la clasificación del mesotelioma pleural epitelioide, así como reportar las características histológicas favorables y desfavorables y deben ser informados de forma rutinaria los datos moleculares clínicamente relevantes, como la expresión del ligando de muerte programada 1 (PDL-1), BAP1 y CDKN2A.

Aunado a lo anterior, en cuanto al subtipo histológico epitelioide, se ha confirmado que tiene un impacto en el pronóstico y puede ser útil en la selección de los pacientes para aproximaciones terapéuticas multimodales. ⁽²⁷⁾

Estadificación.

El sistema de estadificación TNM para mesotelioma pleural, fue revisado en 2016, dando como resultado la 8° edición. A manera de resumen, los cambios más relevantes con respecto a la edición previa son los siguientes: ⁽²⁸⁾

- En el componente T se incluye la combinación de T1a y T1b dentro de la categoría T1 para tumores tempranos con involucro únicamente unilateral.
- El grosor tumoral es reconocido por su correlación con la supervivencia promedio.
- En cuanto al componente N, los datos disponibles, sugieren que existe una diferencia significativa en la supervivencia, cuando la enfermedad se reporta con nódulos negativos (N0)
- No hay diferencia significativa en la supervivencia entre N1 y N2, resultando en una combinación de ambas categorías dentro de N1, mientras los nódulos linfáticos previamente clasificados como N3, ahora entran dentro de la categoría N2.
- No hubo cambios en el componente M.

Se muestra a continuación la actual clasificación TNM 8° edición: ⁽²⁹⁾

Componente T:

- ● TX: Tumor primario no valorable.
- ● T0: Sin evidencia de tumor primario.
- ● T1: Tumor que afecta la pleura parietal (incluyendo pleura mediastinal y diafragmática) con afectación o no de la pleura visceral.
- ● T2: Tumor que afecta cualquier superficie pleural ipsilateral (Parietal, mediastinal, diafragmática y visceral) con al menos una de los siguientes características.
 - ● Tumor en pleura visceral confluyente (incluida las cisuras).
 - ● Afectación de músculos diafragmáticos.
 - ● Invasión del parénquima pulmonar.
- ● T3: Tumor con afectación de todas las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastinal, diafragmática y visceral) con al menos una de las siguientes características:
 - ● Invasión de fascia endotorácica.
 - ● Extensión a grasa mediastinal.
 - ● Foco solitario completamente resecable que invade el tejido blando de la pared torácica.
- ● T4: Tumor con afectación de todas las superficies pleurales ipsilaterales con al menos una de las siguientes características:
 - ● Invasión difusa o multifocal de tejidos blandos de la pared torácica.
 - ● Cualquier afectación de las costillas.
 - ● Invasión peritoneal a través de diafragma.

- ● Invasión de cualquier órgano mediastinal.
- ● Extensión directa de la pleura contralateral.
- ● Invasión de la columna vertebral o de plexo braquial.
- ● Invasión transmural del pericardio (con o sin derrame pericárdico) o invasión de miocardio.
- Componente N:
 - ● NX: Ganglios linfáticos regionales no evaluados.
 - ● NO: Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
 - ● N1: Metástasis en ganglios linfáticos broncopulmonares (11,12,13 y 14) Hiliares (10) o ganglios mediastinales (mmaria interna, peridiafragamaticas, almohadilla de grasas pericárdica o ganglios intercostales).
 - ● N2: Metástasis en ganglios contralaterales (broncopulmonares, hiliares o mediastinales o ganglios ipsilaterales o contralaterales supraclaviculares).

Componente M:

- ● MX: Presencia de metástasis a distancia no valorable.
- ● M0: Sin evidencia de metástasis a distancia.
- ● M1: Evidencia de metástasis a distancia (Fuera del hemitórax ipsilateral).

Estadios clínicos	TNM 8° edición ⁽²⁰⁾
Estadio IA	T1, N0, M0
Estadio IB	T2-T3, N0, M0
Estadio II	T1-T2, N1, M0
Estadio IIIA	T3,N1,M0
Estadio IIIB	T1-T3, N2,M0
Estadio IV	T4,N0-N2,M0 o Cualquier T, Cualquier N, M1.

Escalas y marcadores pronósticos.

En el caso de mesotelioma pleural, los factores pronósticos más estudiados incluyen: edad, sexo , subtipo histológico, estatus funcional, síntomas y algunos valores de laboratorio. ⁽³⁰⁾

Tratamiento

Terapia sistémica.

Terapia combinada con platinos: cisplatino o carboplatino y antifolatos: pemetrexed.

Este regimen ha demostrado tener una mejor sobrevida comparado con la terapia basada en platinos únicamente (12.1 vs 9.3 meses) con un tiempo medio de progresión mayor (5.7 vs 3.9 meses), los mejores resultados se han observado en el subtipo epitelioide.

La adición al tratamiento del anticuerpo monoclonal bevacizumab al esquema de primera línea ha incrementado la sobrevida media hasta 2.7 meses, y ha sido ahora recomendado como una posible primera línea de tratamiento en combinación con cisplatino y pemetrexed en el contexto de mesotelioma irresecable.

En cuanto al tratamiento de segunda línea, la quimioterapia paliativa u otros agentes experimentales pueden considerarse en el caso de pacientes que presentan progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento de primera línea y en pacientes con un estado funcional aceptable. En este caso puede considerarse repetir la terapia a base de platinos o la quimioterapia de agente único con gemcitabina, vinorelbina, alcaloides de la vinca o antraciclinas, estas terapias han demostrado una mayor supervivencia en contraste con los cuidados paliativos. ⁽²⁹⁾

Inmunoterapia.

El (MPM) sigue siendo difícil de tratar con un solo régimen de quimioterapia aprobado por la FDA (cisplatino y pemetrexed) para pacientes con enfermedad avanzada. Para los pacientes con enfermedad en etapa temprana, la terapia multimodal es un enfoque preferido que incluye cirugía citorréductora (como pleurectomía/decorticación extendida), quimioterapia basada en pemetrexed y, en algunos casos, radiación torácica.

El mecanismo de acción de la inmunoterapia, se basa en utilizar el sistema inmunitario adaptativo para buscar y atacar las células cancerosas. ⁽³¹⁾ Sin embargo, para hacerlo, las células inmunitarias citotóxicas deben infiltrarse en el microambiente tumoral, que es abrumadoramente inmunosupresor en el mesotelioma pleural. Durante la década pasada, la inmunoterapia ha emergido como una modalidad de tratamiento efectivo para esta neoplasia. La terapia de primera línea en combinación con anticuerpos monoclonales como ipilimumab y nivolumab, ha sido el primer estándar de tratamiento, aprobado desde 2004. El microambiente tumoral en el mesotelioma pleural maligno comprende macrófagos asociados al tumor (20-20% del infiltrado celular inmune), células supresoras mieloides (0-31%), y células T reguladoras CD4+. Los macrófagos asociados al tumor son potentes supresores de linfocitos T citotóxicos, y expresan comúnmente PDL-1, su presencia se asocia frecuentemente a una pobre mediana de supervivencia. ⁽³¹⁾

En el mesotelioma pleural maligno la infiltración tumoral por linfocitos T citotóxicos puede estimularse mediante, al menos 3 mecanismos:

- Expresión tumoral de PDL-1, lo cual puede ser indicativo de un microambiente tumoral inflamatorio generalizado, enriquecido con células de múltiples linajes de leucocitos.
- Tratamiento previo con regímenes basados en platino u otros agentes que agotan las células supresoras intratumorales y sistémicas mieloides, promoviendo así de manera sinérgica la infiltración de linfocitos T citotóxicos, al mismo tiempo que eliminan su supresión.
- Patrones complejos de evolución clonal.

Múltiples inhibidores de puntos de control inmunitarios se expresan en las células del mesotelioma pleural maligno (MPM). La expresión de VISTA en MPM es más alta en comparación con otros tumores sólidos y se expresa selectivamente en el subtipo epitelioide. La inmunofenotipificación de los puntos de control inmunitarios en MPM ha revelado un sesgo hacia una mayor expresión en mesotelioma pleural de tipo sarcomatoide, incluidos PDL1, CTLA4, IDO1, CD80, PDL2, TNFSF4 y TNFRSF4. ⁽³¹⁾

En un ensayo reciente de fase II, se ha observado un mejor resultado en los pacientes que recibieron una vacuna WT1 (galinpepimut-S) junto con el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y el montanida inmunoadyuvante en un entorno multimodal que incluye cirugía radical. Los resultados fueron prometedores con un SLP a 1 año de 45 frente al 33 %, una mediana de SLP de 10,1 frente a 7,4 meses y una mediana de SR de 22,8 frente a 18,3 meses en la vacuna y el grupo de control, respectivamente. ⁽³²⁾

Una vía prometedora implica explotar la proteína del tumor de Wilms-1 en MPM. En tejidos adultos normales, la expresión de WT1 es limitada, pero WT1 está altamente sobreexpresado en MPM, así como en varios otros tumores hematológicos y sólidos, lo que lo convierte en un candidato ideal para una vacuna contra el cáncer selectiva de tumores en neoplasias malignas que expresan WT1. Aunque WT1 es una proteína nuclear y citoplasmática que funciona como un factor de transcripción que regula genes implicados en la proliferación celular, diferenciación, apoptosis, desarrollo de órganos y determinación del sexo, la proteína es procesada por el proteosoma y los péptidos derivados se presentan en la superficie celular formando un objetivo atractivo para la inmunoterapia. WT1 fue clasificado como el principal antígeno canceroso por un grupo de trabajo organizado por el Instituto Nacional del Cáncer en 2009. ⁽³³⁾

Tratamiento Quirúrgico

La cirugía radical en mesotelioma pleural maligno se define como una resección macroscópica completa, que puede lograrse mediante: ⁽¹⁵⁾

- Neumonectomía extrapleural: Este procedimiento consiste en una resección en bloque de la pleura, el pulmón, el pericardio y el diafragma combinada con una disección sistemática de los ganglios linfáticos mediastínicos.
- Pleurectomía/decorticación (ampliada) y linfadenectomía mediastínica sistemática.: Es una resección de la pleura parietal y visceral total, respetando el pericardio y el hemidiafragma.
- Pleurectomía/decorticación extendida: Procedimiento que incluye la resección del pericardio y el hemidiafragma, cuando sea necesario, y con el fin de eliminar la enfermedad a la visualización macroscópica.

La inducción con quimioterapia y posteriormente la realización de neumonectomía extrapleural ha demostrado ser un abordaje terapéutico exitoso, con tasas aceptables de morbilidad y mortalidad, sin embargo se ha propuesto en pacientes muy bien seleccionados, elegibles en estadios T1-3,N0-1,M0.

En cuanto a pleurectomía/decorticación se ha reportado con una mortalidad perioperatoria de 2.9 vs 6 '8 y morbilidad de 27.9 vs 62% comparado con la neumonectomía extrapleural.

La cirugía es un tratamiento apropiado en pacientes cuidadosamente seleccionados, generalmente se prefiere el abordaje mediante pleurectomía/decorticación por su menor tasa de morbilidad postoperatoria, preservación de la calidad de vida, además de realizarse en centros de excelencia como parte del tratamiento multimodal.

Los pacientes con estirpe sarcomatoide, o predominantemente sarcomatoide, estadio N2 y/o etapa IV, no deben considerarse como candidatos para tratamiento quirúrgico radical.

Tratamiento multimodal.

La terapia multimodal que incluye el abordaje quirúrgico (neumonecrotomía extrapleural) con quimioterapia adyuvante y radioterapia adyuvante ha sido reconocido como una aproximación terapéutica intensiva y agresiva con una mediana de supervivencia de 12.8 a 46.9 meses, supervivencia libre de enfermedad de 10 a 16.3 meses, mortalidad perioperatoria de 0 a 12.5% y una mediana de morbilidad perioperatoria de 50 a 82.6%.⁽³²⁾

Existen otras terapias multimodales en enfermedad resecable (T1-3, N0, M0) propuesta por el Grupo de Toronto en el protocolo de Cirugía para el mesotelioma después de la radioterapia (SMART), un lineamiento que consiste en radioterapia de intensidad modulada neoadyuvante seguida de EPP y QT adyuvante, demostró resultados factibles particularmente en los subtipos epitelioideos en comparación con el tratamiento multimodal comentado previamente.

Se han realizado otros protocolos para determinar la mayor dosis que puede administrarse para radiación hemitorácica permitiendo un abordaje quirúrgico menos invasivo.

En el manejo multimodal, los agentes quimioterapéuticos administrados por vía intrapleural en términos de quimioterapia intratorácica hipertérmica, así como la terapia fotodinámica han sido estudiados por su papel potencial en el aumento del efecto locorregional de la cirugía.

Cirugía Paliativa.

En cuanto al manejo paliativo de los pacientes con mesotelioma, para los pacientes que sean elegibles, se ha sugerido la realización de pleurodesis con talco a través de toracoscopia o drenaje torácico con suspensión de talco, en lugar de la pleurectomía parcial mediante toracoscopia, ya que este último no aumenta la supervivencia, en contraste, la pleurodesis con talco tiene menos complicaciones y una recuperación más temprana.

La colocación de catéter pleural también puede considerarse una opción en el tratamiento paliativo de los pacientes, sin embargo, se ha reportado como potencial complicación de esta técnica, la metástasis de mesotelioma en el trayecto de los catéteres pleurales permanentes.⁽³⁰⁾

Radioterapia.

La radiación hemitorácica se ha utilizado en dos perspectivas, que involucran la aplicación de radioterapia de intensidad modulada en el preoperatorio (Protocolo SMART) y en el posoperatorio (Protocolo IMPRINT). La radioterapia pleural de intensidad modulada en el hemitórax después de la quimioterapia y la pleurectomía-decorticación con preservación pulmonar han demostrado ser un abordaje seguro con una tasa aceptable de neumonitis por radiación.

Con respecto al patrón de recurrencia después del tratamiento quirúrgico, solo la radioterapia pleural de intensidad modulada ha mostrado mejoras en el control de la recurrencia locorregional y la mayoría de las recurrencias posterior a su aplicación ocurrieron contralateral o distalmente, mientras que la cirugía y la quimioterapia

local intraoperatoria mostraron tasas significativamente más altas para la recurrencia ipsilateral y local. ⁽³⁰⁾

JUSTIFICACIÓN

El mesotelioma pleural es una neoplasia rara en el mundo, con mal pronóstico y que está asociada hasta 80% a la exposición al asbesto, principalmente derivada de exposición laboral y por lo tanto, altamente prevenible. Es una neoplasia en la que, posterior a la exposición a los agentes etiológicos, se observa un período de latencia prolongado para su aparición. A pesar de la baja incidencia de esta neoplasia a nivel mundial, en México, continúa utilizándose dicho mineral para varios propósitos, por lo que no es inusual encontrar dicho diagnóstico en nuestra población, aunado a esto, tampoco está prohibida su comercialización. A pesar de lo anterior, en México existen pocos estudios que describen las características de esta patología, en el IMSS contamos con un gran estudio de casos y controles que demostró la relación entre la exposición laboral y el desarrollo de enfermedad y muerte por MPM. En nuestro centro específicamente no se cuenta con estadística descriptiva reciente acerca de esta patología. El mal pronóstico, el diagnóstico generalmente tardío y en estadíos avanzados, la mala respuesta a los tratamientos disponibles y la baja supervivencia de estos pacientes impacta directamente en su calidad de vida y en los costos generados al sistema de salud.

Este estudio pretende describir las estirpes histológicas y los marcadores de inmunohistoquímica expresados en los pacientes con mesotelioma pleural maligno del servicio de Neumología del Centro Médico Nacional La Raza. El análisis inmunohistoquímico de esta neoplasia, es uno de los factores determinantes de las decisiones terapéuticas, del pronóstico y sobrevida de los pacientes. Hay evidencia de que la supervivencia se correlaciona con la cantidad del componente sarcomatoide y se ha confirmado que el subtipo histológico epitelioide puede ayudar en la selección de pacientes para enfoques de tratamiento multimodal. Además la inmunohistoquímica toma mayor relevancia en la distinción del MPM de otros tumores de la pared torácica, el pulmón y la pleura la cual es a menudo problemática.

La caracterización de los pacientes que se encuentran en nuestro centro nos permitirá en un futuro la aplicación de nuevas opciones terapéuticas, entre ellas la inmunoterapia dirigida a vías prometedoras como la proteína WT-1, que durante la década pasada ha emergido como una modalidad de tratamiento efectivo.

El beneficio que pretendemos aportar al realizar este estudio en nuestro centro, es poder plantear futuras investigaciones en el tema y en la población mexicana, así como considerar terapias dirigidas en nuestra población que actualmente no se encuentran ampliamente disponibles. De igual forma pretendemos que la información que se obtendrá en este estudio, sea de utilidad para médicos Neumólogos y de otras especialidades en el abordaje de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de la prohibición del abesto en otras naciones, en nuestro país, el mesotelioma pleural maligno aún resulta un diagnóstico relativamente frecuente. En México y en el Instituto Mexicano del Seguro Social, no se cuenta con información reciente acerca de este tema, por lo que resulta innovador y relevante hacer el presente estudio. Esta neoplasia generalmente es diagnosticada en estadíos avanzados y a pesar de los avances en el tratamiento y la introducción de nuevas terapias, tiene un mal pronóstico. La identificación

de la estirpe histológica y el análisis inmunohistoquímico resultan fundamentales no sólo para establecer un abordaje terapéutico adecuado, también plantean la necesidad de realizar nuevas investigaciones respecto a este tema así como conocer las características del análisis inmunohistoquímico en nuestra población. En el servicio de Neumología de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, se cuenta con una clínica que da seguimiento a los pacientes con tumores de tórax, en el último año hay registro de 65 pacientes con diagnóstico confirmado de mesotelioma pleural maligno. Este estudio pretende realizar en el periodo comprendido de junio 2022 a junio 2023 la identificación de las estirpes histológicas y los marcadores inmunohistoquímicos expresados, mediante la revisión de los expedientes de pacientes en seguimiento y los reportes de histopatología anexos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las estirpes histológicas y los marcadores de inmunohistoquímica expresados en los pacientes con diagnóstico de mesotelioma pleural en el servicio de Neumología del Centro Médico Nacional La Raza?

OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

Objetivo General: Identificar las estirpes histopatológicas y los marcadores de inmunohistoquímica expresados en los pacientes con diagnóstico confirmado de mesotelioma pleural maligno del servicio de Neumología en el Centro Médico Nacional La Raza del IMSS.

Objetivos específicos:

- Identificar la estirpe histológica más frecuente de mesotelioma pleural maligno reportada en los pacientes del servicio de Neumología del Centro Médico Nacional la Raza.
- Identificar los marcadores de inmunohistoquímica más frecuentemente reportados en pacientes con mesotelioma pleural maligno.
- Identificar las características demográficas más frecuentemente (edad y género) asociadas al diagnóstico de mesotelioma pleural maligno en los pacientes del servicio de Neumología del Centro Médico Nacional la Raza.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Diseño del estudio

Tipo de estudio:

- De acuerdo a la participación del investigador: Observacional
- De acuerdo al número de grupos del estudio: Descriptivo.
- De acuerdo al número de mediciones: Transversal

Ubicación espaciotemporal.

- El presente trabajo se realizó en el servicio de Neumología Adultos del CMN La Raza del IMSS, en la Ciudad de México. Se utilizaron infraestructura, recursos físicos y humanos de dicha institución.

Tiempo a desarrollar:

- El presente estudio se desarrollo en el periodo de mayo 2023 a febrero 2024.

Unidad de análisis**Población fuente**

Expedientes clínicos de pacientes del servicio de Neumología Adultos del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional la Raza.

Población elegible

Expedientes clínicos de pacientes del servicio de Neumología Adultos con diagnóstico por histopatología de mesotelioma pleural maligno, con reporte emitido por el servicio de patología de esta unidad.

Criterios de inclusión

- Expedientes clínicos de pacientes en seguimiento por la clínica de tumores de tórax del servicio de Neumología Adultos del Centro Médico Nacional La Raza.
- Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de mesotelioma pleural maligno confirmado por examen de histopatología.

Criterios de exclusión

- Expedientes clínicos de pacientes que no cuenten con reporte de histopatología validado por patólogos del IMSS.

Criterios de eliminación

- Expedientes clínicos de pacientes que se encuentren incompletos.

Metodología.

- Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de los pacientes en seguimiento por la Clínica de tumores de tórax.
- Se revisaron los reportes de patología anexos al expediente validados por patólogos del IMSS.

Muestra.

- Se seleccionó una muestra por **conveniencia del total de los expedientes** de pacientes en seguimiento por la clínica de tumores de tórax que fueron atendidos de junio 2022 a junio 2023 y que cumplieron con los criterios de inclusión, se otorgó un número de identificación a cada expediente incluido en la muestra.

Análisis Estadístico.

- Para el análisis de los datos se realizará una estadística descriptiva. Se usó frecuencia y porcentaje en variables cualitativas, medias para cuantitativas paramétricas así como T de student para diferencia de medias.
- Para el análisis de los datos se utilizó el programa IBM SPSS Statics Versión 26.0.0, edición de 64 Bits.

VARIABLES Y DEFINICIONES.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Escala de medición	Unidad de medida
Características epidemiológicas					
Género	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido desde un punto de vista sociocultural, en lugar de exclusivamente biológico	Fenotipo masculino o femenino de la persona	Cualitativa	Nominal	Masculino / femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	Tiempo en años que ha vivido una persona desde su nacimiento al momento de revisión del expediente clínico.	Cuantitativa	Numérica discreta	Años
Mesotelioma pleural maligno difuso.	Es un tumor que deriva de la superficie mesodérmica de la cavidad celómica embrionaria, que posteriormente dará lugar a la pleura.	Tumor maligno derivado de las células mesoteliales de la pleura.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo/negativo
Subtipo Histológico					
Mesotelioma epitelial	Subtipo histológico del mesotelioma pleural maligno difuso, se compone de células epiteloides redondeadas, por lo general con una arquitectura cohesiva, pero también se puede observar células individuales dentro del estroma fibroso.	Subtipo histológico del mesotelioma pleural maligno difuso caracterizado por células epiteloides y determinado por patólogos del CMN La Raza.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo/negativo
Mesotelioma sarcomatoide	Subtipo histológico del mesotelioma pleural maligno difuso, se compone de células fusiformes alargadas (>2 veces más alargadas que	Subtipo histológico del mesotelioma pleural maligno difuso caracterizado por células fusiformes alargadas y determinado por	Cualitativa	Dicotómica	Positivo/Negativo

	anchas) dispuestas en láminas sólidas o dentro de un estroma fibroso.	patólogos del CMN La Raza.			
Mesotelioma bifásico	Subtipo histológico del mesotelioma pleural maligno difuso, se muestran tanto componentes epiteloides como sarcomatoides.	Subtipo histológico del mesotelioma pleural maligno difuso, que muestra características epiteloides y sarcomatoides, determinado por patólogos del CMN La Raza.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo/negativo
Marcadores inmunohistoquímica					
WT-1	Proteína nuclear de 52-54 kDa, que contiene cuatro anillos de cinc y está constituida por 448 aminoácidos, su principal función es regular la transcripción y habitualmente actúa como gen supresor, utilizado como marcador diagnóstico en mesotelioma pleural maligno.	Marcador inmunohistoquímico expresado en las células mesoteliales, con una sensibilidad de 70-75% y especificidad 100% para el diagnóstico de mesotelioma pleural maligno, reportado en el informe oficial de patología de CMN La raza.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo/negativo
Citoqueratinas 5/6.	Péptidos fibrosos componentes del citoesqueleto de casi todas las células epiteliales y de algunas no epiteliales. útil en la tipificación inmunohistoquímica del mesotelioma pleural maligno y en el diagnóstico diferencial con adenocarcinomas de pulmón.	Marcador inmunohistoquímico útil en la tipificación del mesotelioma pleural maligno y en el diagnóstico diferencial con adenocarcinoma de pulmón, con una sensibilidad de 75-100% y una especificidad 80-90% para el diagnóstico de mesotelioma pleural maligno, reportado en el informe oficial de patología de CMN La raza.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo/negativo
Calretinina	Proteína ligadora de calcio con función	Marcador inmunohistoquímico	Cualitativa	Dicotómica	Positivo/negativo

	<p>tampón al prevenir el aumento excesivo de calcio intracelular. Se estudia mediante tinción inmunohistoquímica con antisuero anticalretinina, se consideran positivas las muestras con >5% de tinción moderada-fuerte. Es un marcador que muestra una elevada sensibilidad y especificidad para las células del mesotelio tanto normal como maligno en líquidos serosos.</p>	<p>sensible para la tipificación del mesotelioma pleural maligno, con una sensibilidad mayor al 90% y una especificidad 90-95% para el diagnóstico de mesotelioma pleural maligno, reportado en el informe oficial de patología de CMN La raza.</p>			
<p>Anticuerpo monoclonal D240</p>	<p>Este anticuerpo reconoce un antígeno oncofetal presente en las células germinales fetales, es expresado en las células mesoteliales normales y reactivas, por lo que se ha considerado su utilidad en la tipificación del mesotelioma pleural maligno. Tiene una sensibilidad para la tinción en la membrana celular por encima del 85% para los mesoteliomas epiteliales.</p>	<p>Marcador inmunohistoquímico expresado en las células mesoteliales normales y reactivas con una sensibilidad para la tinción de la membrana celular por encima de 85%, reportado en el informe oficial de patología de CMN La raza.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Dicotómica</p>	<p>Positivo/negativo</p>

RECURSOS

Recursos Humanos. Presentan.

Claudia Daniela Moyado Camargo
Residente de cuarto año de la Especialidad de Neumología
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico la Raza

Investigador responsable y asesor principal.

Dr. Julio Rivera Ruiz.
Médico Adscrito con Especialidad en Neumología.
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico la Raza.

Investigador y asesor.

Dr. Omar Gabriel Rodríguez Mayorga
Médico Adscrito con Especialidad en Neumología
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico la Raza.

Recursos físicos

El presente estudio se llevará a cabo en el servicio de Neumología del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico la Raza, utilizando infraestructura existente en las instalaciones, así como expedientes electrónicos de los pacientes de la clínica de Tumores del servicio Neumología Adultos.

Recursos financieros

Ya se cuentan con los recursos necesarios para la realización de este trabajo, por lo que no se utilizarán recursos financieros de los investigadores o de la institución.

Aspectos de bioseguridad

El presente trabajo, es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental, se revisará únicamente información ya contenida en el expediente clínico electrónico, no se realizará ninguna maniobra o intervención con los individuos participantes.

FACULTAD Y ASPECTOS ÉTICOS.

Este estudio fue diseñado de acuerdo con los lineamientos en los siguientes códigos:

- Ley General de Salud: En su artículo 100 se menciona que la investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases: I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica; II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo; III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación; IV. Se deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud; V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes. Artículo 101 menciona que quien realice investigación en seres humanos en contravención a lo dispuesto en esta Ley y demás disposiciones aplicables, se hará acreedor de las sanciones correspondientes. Artículo 103 menciona que en el tratamiento de una persona enferma, el médico podrá utilizar recursos terapéuticos o de diagnóstico bajo investigación cuando exista posibilidad fundada de salvar la vida, restablecer la salud o disminuir el sufrimiento del paciente, siempre que cuente con el consentimiento informado por escrito de éste, de su representante legal, en su caso, o del familiar más cercano en vínculo, y sin perjuicio de cumplir con los demás requisitos que determine esta ley y otras disposiciones aplicables.
- Norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

NIVEL DE RIESGO:

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud: título segundo, Capítulo I, ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos de este reglamento, este protocolo se clasifica como **investigación sin riesgo** (categoría I) la cual se describe a continuación de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud:

- *I. Investigación sin riesgo:* Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta (24).

EXCEPCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Debido a que el presente trabajo corresponde a una investigación **sin riesgo** para el paciente con base en el artículo 17 de la Ley Federal de Salud en material de investigación

para la salud en nuestro país, y la manera de recolección de la información es documental **no se incluyó carta de consentimiento informado por escrito, previa autorización por el comité local de ética en investigación.**

Al tratarse de un estudio Observacional, Retrospectivo y Descriptivo; con información que fue obtenida mediante la revisión de expedientes clínicos que cumplieron los criterios de selección, lo cual de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título segundo, Capítulo I, Artículo 17 no implica riesgo para el paciente (Categoría I), cumple con los principios éticos vigentes, con la protección de datos personales, además de la declaración de conflictos de interés; por lo anterior fue aprobado para su elaboración por parte del Comité de Local de Ética en Investigación y se autorizó no incluir carta de consentimiento informado por escrito incluyendo la solicitud de excepción del mismo.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés.

RESULTADOS.

Se revisaron expedientes de la consulta externa de clínica de Tumores del servicio de neumología del Centro Médico Nacional La Raza, en los cuales se seleccionó una muestra por conveniencia donde se obtuvieron un total de 102 pacientes con diagnóstico confirmado de mesotelioma pleural que fueron atendidos en el periodo de junio 2022 a junio 2023 y que cumplieron los criterios de inclusión.

De los 102 pacientes fueron 34 mujeres y 66 hombres lo que representa 33 y 66% de los casos analizados, respectivamente.

Característica	n	%
Género		
Hombre	66	66
Mujer	34	33

La edad de los pacientes fue variable, con un rango desde 44 hasta 84 años, con una media de de 66 años, mediana de 66 y moda de 66 años.

Rango de edad	44-84 años
Media	66.4 años
Mediana	66 años
Moda	66 años

Para determinar la diferencia de medias de la edad, se realizó la prueba de T de student para variables paramétricos, en donde su obtuvo lo siguiente:

Media conocida de la población (μ)	76
Desviación estándar de la muestra (s)	9.31
Tamaño de la muestra (n)	102
Media muestral (\bar{X})	66.4
Nivel de significancia	0.05

Se tomó como hipótesis nula, que nuestra media muestral era igual a la media poblacional (76). Como hipótesis alternativa se tomó que nuestra media muestral era diferente a nuestra media poblacional correspondiendo a una prueba de hipótesis de dos colas, por lo que se utilizó una prueba T para una media, con una desviación estándar de población desconocida y utilizando la desviación estándar de nuestra muestra (9.31), se tomó el nivel de significancia de 0.05 y el valor crítico para la prueba de hipótesis de dos colas fue:

$$t_c = 1.984.$$

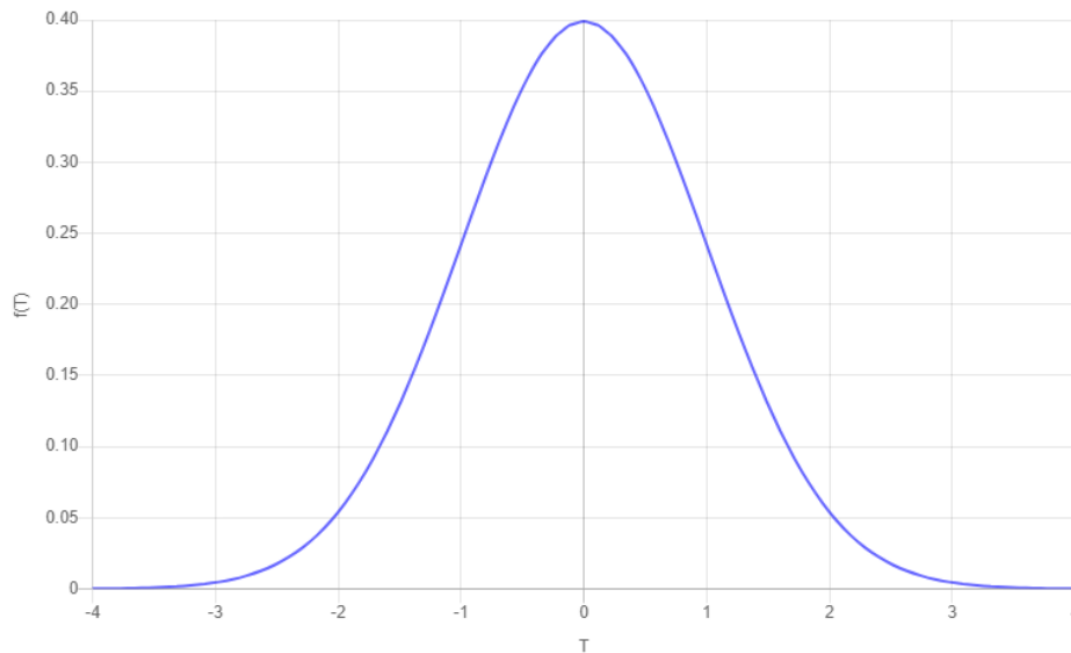
Dado que nuestro resultado fue:

$$|t| = 10.414 > t_c = 1.984$$

Se concluye así que la hipótesis nula es rechazada, por lo tanto nuestra media poblacional no es igual a 76, con un nivel de significancia

$$\alpha = 0.05$$

Resultados de la Prueba T.



Se analizó el subtipo histológico, donde se encontró un predominio del subtipo epiteloide, seguido del sarcomatoide y 1 caso del subtipo bifásico.

SUBTIPO HISTOLÓGICO	N	%
EPITELOIDE	97	94.2%
SARCOMATOIDE	4	3.9%

BIFÁSICO	1	1.1%
-----------------	---	------

Se analizó el perfil de inmunohistoquímica expresado en los pacientes en seguimiento, la expresión de WT-1 fue en el 74.8% de los pacientes, CK 5-6 en el 58.8% de los pacientes, Calretinina en el 56.3% y D240 en el 33%.

MARCADOR DE INMUNOHISTOQUÍMICA EXPRESADO	N	%
WT-1	77	74.8%
CK 5-6	40	38.8%
CALRETININA	58	56.3%
D240	34	33%

En el subtipo histológico sarcomatoide el perfil de inmunohistoquímica expresado fue el siguiente.

SUBTIPO HISTOLOGICO SARCOMATOIDE	N	%
	4	3.9%
WT-1	4	100%
CK 5-6	3	75%
CALRETININA	2	50%
D240	1	25%

En el subtipo histológico bifásico el perfil de inmunohistoquímica expresado fue el siguiente.

SUBTIPO HISTOLOGICO SARCOMATOIDE	N	%
	1	1.1%
WT-1	Positivo	
CK 5-6	Negativo	
CALRETININA	Positivo	
D240	Negativo	

DISCUSIÓN.

En cuanto a los datos epidemiológicos relacionados a esta neoplasia, y dentro de los más importantes se encuentra la edad, en la literatura internacional se encuentra que esta enfermedad es más prevalente en población anciana, y la edad media de diagnóstico es de 76 años. En la población de nuestro centro encontramos una edad media menor, 66.4 años, así como un rango de edad más amplio, considerando entonces, que esta neoplasia se debe tener presente en población más joven.

En cuanto al género, nuestro estudio coincide con la epidemiología reportada en otras series tanto internacionales como mexicanas, donde predomina el género masculino como el mayormente afectado, sin embargo, observamos una proporción menor al observado en literatura internacional, con un mayor número de mujeres afectadas.

En nuestro estudio predominó el subtipo histológico epitelioide, representando el 94.2% de los casos, lo cual coincide con otras series reportadas, donde el subtipo sarcomatoide y bifásico representan una proporción muy pequeña de los casos, en nuestro centro observamos un porcentaje de 3.9 y 1.1% respectivamente.

El estadio clínico al momento del diagnóstico y la histología son los factores pronósticos más importantes entre los pacientes con mesotelioma; los subtipos histológicos sarcomatoide y bifásico tienen peores resultados en comparación con el mesotelioma epitelioide. La variante epitelioide pura se asocia con el mejor pronóstico, especialmente si la enfermedad puede extirparse por completo.

Otras características de mal pronóstico incluyen un estado funcional deficiente, edad >75 años, niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) y anomalías hematológicas, de importancia para plantear futuros estudios que incluyan estas variables.

El pronóstico del mesotelioma pleural según el perfil de inmunohistoquímica expresado puede variar dependiendo de varios factores, incluyendo el subtipo histológico, la extensión del tumor, la respuesta al tratamiento, y el estado general del paciente. Sin embargo, en general, algunos marcadores inmunohistoquímicos pueden proporcionar información pronóstica útil:

1. Marcadores asociados con un mejor pronóstico: La expresión positiva de marcadores como calretinina, WT1, y citokeratina 5/6 se ha asociado con un

pronóstico más favorable en el mesotelioma pleural. Estos marcadores suelen estar presentes en el subtipo epitelioide, que tiende a tener un mejor pronóstico en comparación con los subtipos sarcomatoide o bifásico.

En este estudio, el marcador WT-1 se expresó en el 94% de todos los subtipos histológicos, lo cual resulta mayor de lo referido en la literatura, esta expresión resulta útil para conocer el grado de diferenciación del tumor, la cual es más fuerte en los tumores de tipo epitelial que bifásicos o sarcomatoides, sin embargo, no se ha encontrado correlación directa de su expresión con el pronóstico y supervivencia de los pacientes.

2. Marcadores asociados con un peor pronóstico: La expresión de marcadores como podoplanina (D2-40) y BAP1 (proteína asociada con el ciclo celular) se ha relacionado con mal pronóstico. Estos marcadores suelen estar presentes en el subtipo sarcomatoide, que tiende a ser más agresivo y tener un peor pronóstico, Actualmente la determinación de BAP1 en IHQ es ampliamente utilizada como herramienta de diagnóstico y de pronóstico en el entorno clínico de rutina. El marcador D240 fue expresado en el 25% de nuestros pacientes con MPM sarcomatoide.

CONCLUSIONES.

La inmunohistoquímica es una herramienta que nos permite caracterizar mejor el mesotelioma pleural y predecir el curso clínico de la enfermedad.

En la población en seguimiento por consulta externa en la clínica de Tumores del CMN La Raza con diagnóstico de MPM el género masculino es el más afectado, sin embargo se observa mayor proporción de mujeres afectadas respecto a la literatura internacional. La media de edad al diagnóstico en nuestro centro es de 66 años, distinta a la literatura internacional. El subtipo histológico más comúnmente expresado es epitelioide. El marcador de inmunohistoquímica más expresado en todos los subtipos histológicos es WT-1. En el subtipo histológico sarcomatoide se encontró una expresión de D240 en el 25% de los casos, el cual se asocia a peor pronóstico de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Janes SM, Alrifai D, Fennell DA. Perspectives on the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. *N Engl J Med*. 2021 Sep 23;385(13):1207-1218. doi: 10.1056/NEJMra1912719. PMID: 34551230.
2. Rodríguez Panadero F. Diagnóstico y tratamiento del mesotelioma pleural maligno. *Arch Bronconeumol* . 2015;51(4):177–84.
3. Accinelli RA, López LM. Asbesto: la epidemia silenciosa. *Acta médica perú* 2016;33(2):138.
4. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, Girard N, Nicholson AG, Nowak AK, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(2):129–42.
5. Cancer today [Internet]. Iarc.fr. [citado el 26 de julio de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
6. Pasetto R, Terracini B, Marsili D, Comba P. Occupational burden of asbestos-related cancer in Argentina, Brazil, Colombia, and Mexico. *Ann Glob Health* [Internet]. 2014;80(4):263–8.
7. Aguilar-Madrid G, Robles-Pérez E, Juárez-Pérez CA, Alvarado-Cabrero I, Rico-Méndez FG, Javier KG. Case-control study of pleural mesothelioma in workers with social security in Mexico. *Am J Ind Med*. 2010 Mar;53(3):241-51. doi: 10.1002/ajim.20780. PMID: 20017186
8. 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. *Rev Med Inst Mex Seg Soc* 2016;54(6):770-776
9. Ortega-Guerrero MA, Carrasco-Núñez G, Barragán-Campos H, Ortega MR. High incidence of lung cancer and malignant mesothelioma linked to erionite fibre exposure in a rural community in Central Mexico. *Occup Environ Med* [Internet]. 2015;72(3):216–8.
10. Aguilar-Madrid G, Pesch B, Calderón-Aranda ES, Burek K, Jiménez-Ramírez C, Juárez-Pérez CA, et al. Biomarkers for Predicting Malignant Pleural Mesothelioma in a Mexican Population. *Int J Med Sci* [Internet]. 2018;15(9):883–91.
11. Uribe A. Frecuencia y probables factores asociados al mesotelioma pleural maligno en el hospital General Gaudencio Gonzáles Garza, CMN Raza, del período enero 1990 a enero 2004. Tesis de posgrado. Ciudad de México. Universidad Nacional Autónoma de México. 2005.
12. Hernández A, García C, Reding A, Cruz H, Cicero R. Mesotelioma Maligno: factores de riesgo, experiencia en el Hospital general de México. *Cir Cir* 2013;81:312-316.
13. Moore AJ, Parker RJ, Wiggins J. Malignant mesothelioma. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3(1):34.
14. Akio Kuroda. Recent progress and perspectives on the mechanisms underlying Asbestos toxicity. *Genes and Environment* (2021) 43:46.

15. Tsao AS, Pass HI, Rimmer A, Mansfield AS. New Era for malignant pleural mesothelioma: Updates on therapeutic options. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):681–92.
16. Gelzinis TA. The 2019 ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines on the management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(2):378–88.
17. 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. *Rev Med Inst Mex Seg Soc* 2016;54(6):770-776.
18. Chapel DB, Schulte JJ, Husain AN, Krausz T. Application of immunohistochemistry in diagnosis and management of malignant mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2020 Feb;9(Suppl 1):S3-S27. doi: 10.21037/tlcr.2019.11.29. PMID: 32206567; PMCID: PMC7082260.
19. Galateau Salle F, Le Stang N, Nicholson AG, Pissaloux D, Churg A, Klebe S, Roggli VL, et al. New Insights on Diagnostic Reproducibility of Biphasic Mesotheliomas: A Multi-Institutional Evaluation by the International Mesothelioma Panel From the MESOPATH Reference Center. *J Thorac Oncol.* 2018 Aug;13(8):1189-1203. doi: 10.1016/j.jtho.2018.04.023. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29723687; PMCID: PMC7558835.
20. Rodríguez J, Panizo A, Sola I. Valor diagnóstico de la proteína WT-1 como marcador inmunohistoquímico. *Rev Resp Patol.* 2001; Vol. 34, N°2:173-175.
21. Río Ramírez MT, Abad Santamaría N, Izquierdo Patrón M, Jareño Esteban JJ, Steen B, Pun Tam YW, et al. Marcadores biológicos en el diagnóstico del derrame pleural maligno. *Rev Patol Respir.* 2010;13(3):137–47.
22. Chou A, Toon CW, Clarkson A, Sheen A, Sioson L, Gill AJ. The epithelioid BAP1-negative and p16-positive phenotype predicts prolonged survival in pleural mesothelioma. *Histopathology.* 2018;72(3):509–15.
23. Baumann F, Flores E, Napolitano A, Kanodia S, Taioli E, Pass H, et al. Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival. *Carcinogenesis.* 2015;36(1):76–81.
24. Chiriac LR, Pinkus GS, Pinkus JL, Godleski J, Sugarbaker DJ, Corson JM. The immunohistochemical characterization of sarcomatoid malignant mesothelioma of the pleura. *Am J Cancer Res.* 2011;1(1):14–24.
25. Yatabe Y. Updates in the 5th edition of the WHO classification of thoracic tumors. *Haigan* 2022;62(1):2–9.
26. WHO classification of tumours Editorial Board. *Thoracic Tumors.* 5.^a ed. Lyon, France: WHO classification of tumours series; 2021. 193-204.
27. Wadowski B, De Rienzo A, Bueno R. The molecular basis of malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin.* 2020;30(4):383–93.
28. Beasley MB, Galateau-Salle F, Dacic S. Pleural mesothelioma classification update. *Virchows Arch.* 2021 Jan;478(1):59-72.
29. Lawek Berzenji, PAul E. Van Schil. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2018 ;7(5): 543-549.

30. Sinn K, Mosleh B, Hoda MA. Malignant pleural mesothelioma: recent developments. *Curr Opin Oncol*. 2021 Jan;33(1):80-86.
31. Fennell, D.A., Dooloo, S. & Harber, J. Immunotherapy approaches for malignant pleural mesothelioma. *Nat Rev Clin Oncol* 19, 573–584 (2022).
32. Sinn K, Mosleh B, Hoda MA. Malignant pleural mesothelioma: recent developments. *Curr Opin Oncol*. 2021 Jan;33(1):80-86. doi: 10.1097/CCO.0000000000000697. PMID: 33186182.
33. Zauderer MG, Tsao AS, Dao T, Panageas K, Lai WV, Rimner A, Rusch VW, et al. A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Galinpepimut-S, WT-1 Analogue Peptide Vaccine, After Multimodality Therapy for Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. *Clin Cancer Res*. 2017 Dec 15;23(24):7483-7489. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2169. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28972039; PMCID: PMC5732877.
34. Arif Q, Husain AN. Malignant mesothelioma diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(8):978–80.

ANEXOS

Ciudad de México a 12 de Junio de 2023

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **“Diagnóstico histopatológico y marcadores de inmunohistoquímica expresados en pacientes con mesotelioma pleural maligno en el servicio de Neumología del Centro Médico Nacional La Raza”** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de datos ya contenidos en los expedientes clínicos.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **“Diagnóstico histopatológico y marcadores de inmunohistoquímica expresados en pacientes con mesotelioma pleural maligno en el servicio de Neumología del Centro Médico Nacional La Raza”** cuyo propósito es la realización de una tesis para obtener el título de médico especialista en Neumología Adultos.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan, de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

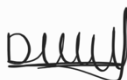
Atentamente

Nombre: Claudia Daniela Moyado Camargo

Categoría contractual: Residente 4° de Neumología Adultos

Investigador(a) Responsable: Dr. Julio Rivera Ruiz.

Investigador: Dr. Omar Gabriel Rodríguez Mayorga



Dra. Claudia Daniela Moyado Camargo

Dr. Julio Rivera Ruiz.

Dr. Omar Gabriel Rodríguez M.

Diagnóstico histopatológico y marcadores de inmunohistoquímica expresados en pacientes con mesotelioma pleural maligno en el servicio de Neumología del Centro Médico Nacional La Raza.

ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MAYO 2023	JUNIO 2023	JULIO 2023	AGOSTO 2023	SEPTIEMBRE 2023	OCTUBRE 2023	NOVIEMBRE E 2023	DICIEMBRE RE 2023	ENERO 2024	FEBRERO 2024
Delimitación del tema	R									
Recopilación y revisión bibliográfica	R									
Elaboración del protocolo de estudio	R	R	R	R	R	R	R	R		
Presentación al comité de Investigación									R	
Autorización de protocolo										R
Recolección de Información										R
Análisis de resultados										R
Escritura del reporte final										R

*ACTIVIDADES REALIZADAS --- (R)

*ACTIVIDADES PLANEADAS --- (P)

Diagnóstico histopatológico y marcadores de inmunohistoquímica expresados en pacientes con mesotelioma pleural maligno en el servicio de Neumología del Centro Médico Nacional La Raza.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Protocolo: Diagnóstico histopatológico y marcadores de inmunohistoquímica expresados en pacientes con mesotelioma pleural maligno en el servicio de Neumología del Centro Médico Nacional La Raza.			
Número de Identificación de expediente clínico			
Edad			
Género			
Mesotelioma pleural maligno. Subtipo Histopatológico.	Epiteliode:	Positivo	Negativo
	Sarcomatoide:	Positivo	Negativo
	Bifásico:	Positivo	Negativo
Marcadores de Inmunohistoquímica expresados.	WT-1:	Positivo	Negativo
	Calretinina:	Positivo	Negativo
	Citoqueratinas 5/6:	Positivo	Negativo
	Anticuerpo monoclonal D240:	Positivo	Negativo
	Mesotelina:	Positivo	Negativo