



Secretaría de
SALUD
ISSEA



HOSPITAL GENERAL TERCER MILENIO

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS

**“IDENTIFICACIÓN DE CASOS DE MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO
EN EL HOSPITAL GENERAL TERCER MILENIO, AÑO 2015.”**

PRESENTADA POR:

Javier Portilla Segura.

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTEGRADA**

ASESORES:

Dr. Carlos Pérez Guzmán

Dr. Juan Carlos Leyva Maldonado

Dr. Francisco Javier Serna Vela

Aguascalientes, Ags. Enero del 2016.



**JAVIER PORTILLA SEGURA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTEGRADA
P R E S E N T E**

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“IDENTIFICACIÓN DE CASOS DE MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO EN EL HOSPITAL GENERAL TERCER MILENIO, AÑO 2015.”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Medicina Integrada

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 26 de Enero de 2016.**

**DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo



**PROGRESO
para
todos**

GOBIERNO DE AGUASCALIENTES

DEPENDENCIA:	INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES.
SECCIÓN:	SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN E INVESTIGACIÓN.
Nº DE OFICIO:	5000-
EXPEDIENTE:	5000/

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN

AGUASCALIENTES, AGS. 25 DE ENERO DEL 2016

A QUIEN CORRESPONDA:

EL COMITÉ ESTATAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD, BASADO EN LOS ESTATUTOS CONTENIDOS EN EL MANUAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD, HA TENIDO A BIEN REVISAR EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN INTITULADO

"IDENTIFICACIÓN DE CASOS DE MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO EN EL HOSPITAL GENERAL TERCER MILENIO, AÑO 2015"

OTORGANDO EL DICTAMEN DE **"ACEPTADO"** NÚMERO DE REGISTRO: 2ISSEA-06/16

INVESTIGADOR (S) DE PROYECTO:

JAVIER PORTILLA SEGURA

LUGAR DE DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN:

HOSPITAL GENERAL TERCER MILENIO

TIPO DE INVESTIGACIÓN: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DE MEDICINA INTEGRADA

ASESOR (S) DE INVESTIGACIÓN:

Dr. JUAN CARLOS LEYVA MALDONADO

Dr. FRANCISCO JAVIER SERNA VELA

ESPERANDO QUE ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN REDUNDE EN BENEFICIO A NUESTRA POBLACIÓN, NOS PONEMOS A SUS ÓRDENES.

ATENTAMENTE

Javier Ongora Ortega
DR. JAVIER ONGORA ORTEGA, MCM
SECRETARIO TÉCNICO

C.C.P.- ARCHIVO



UNIDAD
DE INVESTIGACION
EN SALUD



www.aguascalientes.gob.mx
Margil de Jesús No. 1501 Fracc. Las Arboledas.
Aguascalientes, Ags.C.P. 20020 | Tel: 910 79 00 |

Secretaría de
SALUD
ISSEA



CARTA DE ACEPTACIÓN PARA IMPRESIÓN DE TESIS

Tesis para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTEGRADA DEL ADULTO

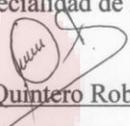
Título de tesis

“ IDENTIFICACIÓN DE CASOS DE MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO EN EL
HOSPITAL GENERAL TERCER MILENIO, AÑO 2015.”

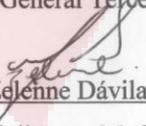
Presenta:


Dr. Javier Portilla Segura

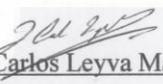
Residente de segundo año de la Especialidad de Medicina Integrada


Dr. José Malrubio Quintero Robles

Médico Especialista en Otorrinolaringología
Jefe de Enseñanza, Capacitación e Investigación del
Hospital General Tercer Milenio


Dra. Sara Zelénne Dávila Valenzuela

Médico Especialista en Medicina Integrada
Profesor Titular del Curso de Especialización de Medicina Integrada del HGTM


Dr. Juan Carlos Leyva Maldonado

Médico con Alta especialidad en Ecocardiografía, Especialista en Cardiología
Adscrito al servicio de Medicina Interna del HGTM

Asesor Clínico de Tesis


Dr. Francisco Javier Serna Vela

Investigador Titular del ISSEA
Asesor Metodológico de Tesis-ISSEA

DEDICATORIA

Al creador de todas las cosas, el que me ha dado fortaleza para continuar cuando a punto de caer he estado; por ello, con toda la humildad que de mi corazón puede emanar, dedico primeramente mi trabajo a dios.

De igual forma a mi madre que ha sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, lo cual me ha ayudado a salir adelante en los momentos más difíciles.

A mi familia en general, porque me ha brindado su apoyo incondicional y por compartir conmigo buenos y malos momentos.

A mi comadre Wen, aquella persona que estuvo en esas noches interminables siempre extendiéndome su mano y jamás dejarme caer.

A Jasso el hombre integro del cual aprendí que la calma es una virtud

A Chely por enseñarme que pueden existir obstáculos pero nunca son tan grandes para no superarlos.

A Eileen por su paciencia, compañía y comprensión

Al Dr. Serna por enseñarme de puntualidad, compromiso y que no hay obstáculos para llegar a tu objetivo.

Al Dr. Carlos Pérez quien me inculco el hábito de la lectura mostrándome que no importa el lugar si no las personas.

Al personal femenino de enfermería quien oriento al llegar a un lugar desconocido, me acompaño cuando más lo necesitaba.

A todos los médicos de medicina interna por enseñarme las obligaciones que debo tener.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE TABLAS	3
RESUMEN	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	7
1.1 Marco histórico	7
1.1.1 Asbesto o amianto.....	7
1.1.2 Asbestosis	8
1.1.3 Mesotelioma.....	8
1.2 Marco científico	10
1.3 Causas	11
1.3.1 Etiopatogenia	12
1.4 Aspectos clínicos del mesotelioma	12
1.5 Diagnóstico	14
1.6 Tratamiento.....	15
1.7 Pronóstico	16
1.8 Marco normativo.....	16
1.9 Marco conceptual.....	17
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA.....	20
2.1 Planteamiento del problema.....	20
2.2 Objetivo general.....	23
2.3 Objetivos específicos	23

CAPÍTULO III. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	25
3.1 Tipo y diseño de estudio	25
3.2 Población de estudio	25
3.3 Muestreo	25
3.4 Descripción de las variables	25
3.5 Criterios de selección.....	27
3.6 Criterios de exclusión	28
3.7 Criterios de eliminación.....	28
3.8 Recolección de la información	28
3.8.1 Instrumentos.....	28
3.8.2 Logística.....	28
3.8.3 Proceso de la información (captura de datos).....	30
3.9 Análisis estadístico	30
3.10 Consideraciones éticas	31
3.11 Recursos humanos	32
3.12 Recursos materiales	32
3.13 Recursos financieros	32
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIÓN	46
BIBLIOGRAFÍA	48
ANEXOS.....	55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de las variables.	25
Tabla 2. Proceso logístico de identificación de casos de mesotelioma pleural maligno.	33
Tabla 3. Edad de los pacientes.	34
Tabla 4. Género de los pacientes.	34
Tabla 5. Residencia de los pacientes.	35
Tabla 6. Ocupación de los pacientes.	35
Tabla 7. Exposición al Asbesto.	36
Tabla 8. Exposición a humo de leña.	36
Tabla 9. Tabaquismo.	37
Tabla 10. Pérdida de peso de los pacientes.	37
Tabla 11. Disnea.	38
Tabla 12. Dolor torácico.	38
Tabla 13. Tos crónica.	39
Tabla 14. Derrame pleural.	39
Tabla 15. Biopsia.	40
Tabla 16. Inmunohistoquímica.	40

RESUMEN

Introducción:

El mesotelioma maligno es una neoplasia que surge del tejido mesotelial de varios órganos. El sitio primario más común es la pleura en un 80-90%.

Objetivo: Identificar la incidencia y factores relacionados con casos de Mesotelioma Pleural Maligno en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tercer Milenio.

Material y métodos:

Se realizó un estudio observacional descriptivo realizando una búsqueda intencionada de Enero a Diciembre de 2015 de casos de Mesotelioma Pleural Maligno (MPM) en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna.

Resultados:

Se revisaron 826 expedientes que corresponde a los ingreso de pacientes de Medicina Interna en el año 2015, encontrando 120 casos sospechosos MPM con 7 casos probables y 1 caso confirmado; un paciente de 17 años descrito como presentación poco frecuente de la enfermedad. El género masculino fue el más afectado con un 57.1%, La ocupación predominante fue ama de casa y solo el 14.3% de la población presentaba exposición a asbesto. El tabaquismo estaba presente en 71.4% de la población y solo en el 14% de la población estudiada se realizó biopsia e inmunohistoquímica.

Conclusión:

La incidencia de presentación del mesotelioma pleural maligno que describe la literatura es de 74 años pero al analizar a nuestros pacientes se concluye que puede presentarse en pacientes jóvenes como el caso que presentamos en paciente de 17 años.

ABSTRACT

Introduction

Malignant mesothelioma is a cancer that arises from mesothelial tissue of various organs. The most common primary site is the pleura by 80-90%.

Objective

Identify the incidence and factors related to malignant pleural mesothelioma cases in hospitalized patients in the internal medicine service of Hospital General Tercer Milenio

Material and methods

They conducted a study observational descriptive a deliberate search from January to December of 2015 cases of malignant pleural mesothelioma (MPM) in patients hospitalized in the internal medicine service.

Results

826 files corresponding to the income patients of Internal Medicine in 2015 were reviewed and found 120 suspected cases MPM 7 probable cases and one confirmed case; a patient as described rare disease presentation. The male gender was the most affected with 57.1%, the predominant occupation was housewife and only 14.3% of the population had exposure to asbestos. Smoking was present in 71.4% of the population and only 14% of the population studied biopsy and immunohistochemistry was performed.

Conclusion

The incidence of malignant pleural mesothelioma presentation describing literature is 74 years old but the analysis to conclude that our patients can occur in younger patients and in our case patient of 17 years.

INTRODUCCIÓN

El mesotelioma maligno es una neoplasia invasiva y mortal que proviene de células mesoteliales de diversos órganos. Los sitios primarios más comunes en donde se origina el mesotelioma son la pleura (80-90%) y el peritoneo (10-15%) y rara vez el pericardio y la túnica vaginal. ⁽¹⁾

Las células epiteliales de la pleura parietal son las principalmente afectadas, así el Mesotelioma Pleural Maligno (MPM) posee un patrón de progresión predominantemente local invadiendo la pleura visceral, los pulmones y sus tejidos adyacentes (pared torácica y mediastino). ⁽²⁾

El mesotelioma es a menudo considerado una enfermedad de las edades avanzadas de la vida con edad promedio de presentación de 74 años de edad para el mesotelioma pleural y de 68 años para el mesotelioma peritoneal

Los pacientes generalmente refieren iniciar con un dolor no pleurítico además de presentar cierto grado de disnea, fatiga y pérdida ponderal. En el examen físico, la exploración de tórax puede detectarse el síndrome de derrame pleural, en ocasiones acompañado de ascitis. ⁽³⁾

En los países en desarrollo, incluyendo el nuestro, las neoplasias son actualmente un importante problema de salud pública y la falta de información epidemiológica en relación al MPM nos lleva a realizar una búsqueda intencionada de casos en el servicio de Medicina Interna (MI) del Hospital General Tercer Milenio (HGTM) Obteniendo información de casos sospechosos, probables y 1 caso confirmado poco frecuente de esta enfermedad en una adolescente sin aparentes factores de riesgo.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1 Marco histórico

El asbesto fue utilizado por los cipriotas desde hace 5,000 años para manufacturar vestidos. Los griegos lo utilizaron en las mechas de alumbramiento y los romanos en los vestidos de cremación. Entre los años de 1870 a 1898 diferentes países iniciaron su uso a escala industrial y se llegó a observar que los cardadores de asbesto y los maquiladores de telas padecían enfermedades broncopulmonares. En 1917 se describieron las alteraciones radiológicas que produce la inhalación de asbesto y en 1927 se introdujo el término de asbestosis pulmonar. En los años cuarenta se reportaron 33 casos de mesotelioma pleural difuso en minas del área de Sudáfrica y en 1949 se pensó en la asociación de cáncer pulmonar y asbestosis. El diagnóstico entre asbestosis, cáncer pulmonar y mesotelioma permaneció controversial hasta los años setenta, cuando fue posible diferenciarlos mediante estudios de inmunohistoquímica y el uso del microscopio electrónico. ⁽⁴⁾

1.1.1 Asbesto o amianto

Es el nombre genérico de una variedad de minerales de silicatos de hierro, sodio, magnesio y calcio que se encuentran en forma de fibras. Todos en menor o mayor grado tienen una elevada resistencia a la tensión, al calor y a las sustancias químicas. Los minerales de asbesto se dividen en 2 grupos: a) serpentinas (fibras curvadas), como el crisotilo o asbesto blanco comercializado en el mundo en un 95% de los asbestos, entre otros usos sirve para fabricar productos de fibrocemento destinados a la construcción, y b) los anfíboles (fibras rectas) que comprenden la amosita o asbesto café, la crocidolita o asbesto azul. Otros anfíboles son la tremolita, la actinolita y la anfíbolita. Las fibras de asbesto se diferencian en la estructura, la arquitectura química y las propiedades biológicas. ⁽⁵⁾

El crisotilo es un silicato de magnesio cuyas fibras, microscópicamente, semejan un tubo, tienen una textura más suave, son curvadas, de una aérea gruesa en su sección transversal y

una carga positiva en su superficie. Son relativamente inestables en el pulmón, después de ser inhaladas sus fragmentos son más solubles y fácilmente fagocitados por los macrófagos, y se eliminan fácilmente por la mucosa ciliar o los vasos linfáticos. En el humano desaparecen en unas semanas a pocos meses pero algunas localizadas en el tejido fibroso persisten más tiempo. Las fibras de anfíboles son delgadas, más largas, de estructura rígida, recta como agujas y son biopersistentes. Se consideran más dañinas que las del crisotilo. Su persistencia en el pulmón determina su patogenicidad. Las fibras que permanecen en el pulmón, especialmente los anfíboles se llegan a recubrir con ferritina para formar los cuerpos ferruginosos de asbesto. Se ha observado que las fibras más activas del asbesto se acumulan dentro del tejido pleural después de invadir las vías aéreas broncoalveolares. Los anfíboles son empleados menos que el crisotilo, pero esto varía de país a país.

1.1.2 Asbestosis

Es una fibrosis pulmonar difusa producida por la inhalación de fibras de asbesto. Todos los tipos de asbesto están implicados en este padecimiento en mayor o menor grado y la respuesta está en relación directa con la concentración de las fibras dentro del pulmón y lo extenso de la fibrosis. Tiene un periodo de latencia de 15 años o más desde la primera exposición hasta el diagnóstico, sin embargo puede ser menor en función de una elevada exposición.

1.1.3 Mesotelioma

Es una neoplasia producida por fibras de asbesto en el mesotelio de la cavidad pleural, peritoneal, pericárdica y de la albugínea del testículo. El más frecuente es el mesotelioma pleural, que se presenta inicialmente como pequeños nódulos de color grisáceo en la superficie de la pleura parietal o visceral; al progresar engrosa y forma una verdadera coraza al pulmón. Puede extenderse al pericardio, al diafragma, a los nodos mediastinales y a la pared torácica llegando a invadir los tejidos blandos de tórax.

El término mesotelioma fue empleado por primera vez en 1921 por Eastwood y Martin para referirse a los tumores primarios de la pleura, ⁽⁷⁾ exponiendo el primer caso con JHC, un hombre con buena alimentación y desarrollo, quien es ingresado en el Hospital Royal Southern bajo el cuidado del Dr. CJ MacAlister el 29 de enero de 1921. Con edad de 38 años. Mencionando que por cerca de cinco semanas había estado sintiéndose " fuera de sí ", teniendo un poco de tos, y falta de aire; presentaba disnea la cual había aumentado gradualmente hasta que le era incapaz ir a su trabajo (publicano o tabernero), motivo por el cual fue obligado a sentarse en una silla todo el día . No tenía dolor en ninguna parte de su cuerpo, pero durante quince días había presentado un punto sensible en su esternón.

A la admisión el paciente tenía una temperatura de 36,8° C (98.4°F); pulso de 104 por minuto, respiración de 28 por minuto; ligeramente cianótico. Las venas en el cuello dilatadas y prominentes, pero no pulsátiles. Tenía un poco de tos, que ascendía a poco más que " aclarándose la garganta ", y su voz era ronca, pero dijo que siempre había sido así. Hubo una prominencia en el pecho justo por debajo del ángulo del esternón, y en el lado izquierdo de esta prominencia, en el cruce del tercer cartílago costal con el esternón, había un punto de gran sensibilidad. El área que lo rodeaba no era sensible. Los otros signos eran los de un gran derrame en el lado derecho del tórax y que se extendía por delante del borde izquierdo del esternón encima del área cardíaca. Sin triángulo de grocco, fremito vocal ausente en el lado derecho, ruidos anteriores respiratorios ausentes pero posteriores presentes, bronquial en tipo y débil, resonancia vocal mucho menor en la derecha que en el lado izquierdo. El latido del apex fue desplazado hacia el exterior, situándolo a 2 pulgadas fuera de la línea de los pezones y en el sexto espacio intercostal: sonidos cardíacos normales. No había otra pulsación visible o palpable en el pecho. La medición mostro que los dos lados del pecho fueron iguales. El borde inferior del hígado se podía sentir 2 pulgadas por debajo del reborde costal derecho en la línea del pezón; el órgano fue de consistencia normal, lisa y no blanda; el abdomen fue normal. El pulso era pequeño, suave, regular, e igual en las dos muñecas. La pared del vaso no era palpable. La orina fue normal acida, sin albumina o azúcar. Las pupilas eran iguales y reactivas a la luz. ⁽⁸⁾

En 1917 se describieron las alteraciones radiológicas que produce la inhalación de asbesto y en 1927 se introdujo el término de asbestosis pulmonar. En los años cuarenta se reportaron 33 casos de mesotelioma pleural difuso en minas del área de Sudáfrica y en 1949 se pensó en la asociación de cáncer pulmonar y asbestosis. El diagnóstico entre asbestosis, cáncer pulmonar y mesotelioma permaneció controversial hasta los años setenta, cuando fue posible diferenciarlos mediante estudios de inmunohistoquímica y el uso del microscopio electrónico.⁽⁹⁾

En 1960, Wagner y colaboradores describieron la asociación entre la exposición al asbesto y el desarrollo de mesotelioma.

1.2 Marco científico

El mesotelioma maligno es una invasiva y fatal neoplasia que surge del mesotelio de las líneas de varios órganos. Los sitios primarios más comunes de origen del mesotelioma son la pleura (80-90%) y el peritoneo (10-15%) y rara vez el pericardio y la túnica vaginal.⁽¹⁾

Las células epiteliales de la pleura parietal son las principalmente afectadas y el Mesotelioma Pleural Maligno posee un patrón de progresión predominantemente local invadiendo la pleura visceral, los pulmones y sus tejidos adyacentes (pared torácica y mediastino).⁽²⁾

Entre los tres principales subtipos histológicos de mesotelioma, el tumor epiteloide es el más común y tiene un mejor pronóstico que el bifásico y el tumor sarcomatoide. En pacientes la resección macroscópica completa se piensa que es el tratamiento más factible, el mesotelioma es tratado con cirugía, usualmente en combinación con otras modalidades de tratamiento como la quimioterapia o la radiación

El mesotelioma es a menudo considerada una enfermedad de la ancianos con edad media de presentación de 74 años de edad en pleura y 68 años para el mesotelioma peritoneal Datos derivados principalmente de estudios retrospectivos sugieren que la edad avanzada es un

factor de mal pronóstico del mesotelioma. Sin embargo poco se sabe sobre el mesotelioma en los jóvenes. Hasta donde sabemos, fuera de los estudios de caso y pequeñas cohortes, el mesotelioma en los jóvenes es menos probable que sea debido a la exposición ocupacional a fibras de asbesto. Estos pacientes pueden tener una incrementada predisposición genética a desarrollar mesotelioma. ⁽¹⁾

1.3 Causas

De acuerdo con la experiencia documentada en el Hospital General de México dentro del servicio de Neumología y Cirugía de tórax, en un estudio de 191 casos, se determinó que el mesotelioma maligno fue más frecuente en los hombres (67.2%), especialmente en la quinta y sexta décadas de la vida, lo que probablemente implica un periodo de latencia prolongado, considerando que la mayoría eran habitantes de zonas urbanas.

La bibliografía consultada indica que la exposición al asbesto es el principal factor de riesgo que se ha comprobado en 80 a 90% de los mesotelioma maligno, sin embargo, en el estudio “Mesotelioma maligno: factores de riesgo, experiencia en el Hospital General de México” se observó que 86.9% de los casos no tenía historia de contacto con asbesto, además de que esta variable no resultó ser significativa en el modelo de regresión logística, por lo que es recomendable continuar la investigación en búsqueda de otros factores de riesgo como causa del mesotelioma maligno. Etiológicamente la exposición a asbesto ha sido reportada como el factor de riesgo más importante (80%) y dado que sólo 5-17% de los individuos expuestos desarrollan mesotelioma maligno, se duda de la relación directa entre ambos, proponiéndose un marco fisiopatogénico multifactorial, particularmente en casos sin antecedentes de contacto con asbesto, radiaciones, y virus. ⁽¹⁰⁾

Ha sido atribuido a diversas causas tales como la exposición directa o indirecta a asbestos (anfíboles), zeolitas, radiación, fibrosis pleural, factores hereditarios e infección por virus SV40. La exposición a asbesto sólo puede sospecharse en 20% de los casos en población mexicana.

Hallazgos recientes indican que las mutaciones de BAP1 germinal causan un síndrome de cáncer que se caracteriza, por el inicio a una edad temprana de los tumores de piel melanocíticos benignos con mutación BAP1 , y más tarde en la vida con una alta incidencia de mesotelioma. ⁽¹¹⁾

1.3.1 Etiopatogenia

Se han propuesto 4 posibles patogenias para explicar cómo las fibras de asbesto pueden producir mesotelioma:

- a) Por irritación pleural. Se ha demostrado que la longitud y el grosor de las fibras de asbesto permiten llegar hasta el alveolo pulmonar, penetrar e irritar la pleura repetidamente, y producir inflamación. Este proceso puede llegar a formar placas, engrosamiento, derrames y finalmente mesotelioma.
- b) Interfiriendo con la mitosis. Las fibras de asbesto son capaces de interferir con el proceso de mitosis, con lo que llegan a producir aneuploidia y otras formas de daño cromosómico que caracteriza al mesotelioma.
- c) El asbesto induce en las células un daño mediado por reacciones oxidativas relacionadas con el hierro, que inducen daño en el ácido desoxirribonucleico (DNA) y rupturas de su cadena.
- d) La fosforilación de las citoquinas que actúan sobre los factores de crecimiento inducen la multiplicación de las células mesoteliales. ⁽⁴⁾

1.4 Aspectos clínicos del mesotelioma

Los pacientes generalmente notan primero un dolor sordo no pleurítico además de sufrir alguna dificultad para respirar, cansancio y pérdida de peso. En el examen físico existe poca evidencia de enfermedad, aparte de los signos de derrame pleural o engrosamiento o ascitis ⁽³⁾

El dolor suele ser sordo , difuso , de vez en cuando pleurítico y empeora característicamente durante el curso de la enfermedad. El dolor puede ser descrito como

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

pesadez o dolor en el hombro, el brazo , la pared torácica y el abdomen superior. A veces tiene componentes neuropáticos a causa de atrapamiento del plexo nervioso de intercostales torácicos , autonómico o del plexo braquial. Se puede producir tos , sobre todo en pacientes que se presentan con un derrame pleural, pero esto no es por lo general un prominente síntoma

En las primeras etapas , la disnea es generalmente causada por un derrame pleural, pero más tarde puede ser debido a los efectos restrictivos del espacio pleural pleural. Una masa en la pared torácica , pérdida de peso , dolor abdominal y ascitis (debido a la afectación peritoneal) son presentaciones menos comunes. Se puede producir sudoración profusa .

Ocasionalmente el diagnóstico se sospecha siguiendo una rutina de radiografías de tórax. El engrosamiento pleural o una masa puede ser visible en la radiografía de tórax después del drenaje de un derrame y puede llevarse a la consideración del diagnóstico, al igual que el hallazgo de otras manifestaciones de la exposición al asbesto como placas pleurales .La enfermedad bilateral ocurre raramente en la presentación pero no es raro que en las fases terminales sea encontrado. Una presentación mayor pero poco frecuente y bien reconocida es el neumotórax

A diferencia del carcinoma bronquial, la presentación con adenopatía cervical, hemoptisis, síndromes metastásicos y síntomas debido a metástasis a distancia es inusual. La enfermedad es más probable que progrese por extensión local que hematogena. La participación directa de las estructuras mediastinales es común, pero la ronquera y la obstrucción de la vena cava superior solo en raras ocasiones causa síntomas principales. La disfagia si ocurre tiende a ser un evento preterminal

A veces los pacientes se presentan con dolor agudo pleurítico en el pecho y un derrame pequeño, pero las investigaciones iniciales pueden no dar un diagnóstico. El paciente puede entonces permanecer sin síntomas por muchos meses hasta la recurrencia del fluido o el desarrollo de dolor en el pecho llevando a una mayor investigación y último diagnóstico de mesotelioma.

Los signos físicos dependen del tipo de enfermedad e incluyen signos de engrosamiento pleural y derrame junto con restricción de la expansión del hemitorax.

La progresión de la enfermedad puede ser variable. Muchos pacientes tienen periodos de aparente estabilidad y otros tienen un rápido deterioro.⁽¹²⁾

1.5 Diagnóstico

El problema de diagnóstico más frecuente es la diferenciación de mesotelioma maligno de adenocarcinoma - una distinción que es particularmente difícil de hacer cuando el tumor ha invadido la pleura.⁽¹³⁾

Análisis citológico: Evidencia citológica de mesotelioma maligno en el líquido pleural o ascítico se encuentra en 33 a 84 por ciento de los casos.⁽¹⁴⁾

Debido a que los hallazgos citológicos pueden ser inconclusos o el fluido ascítico o pleural puede estar ausente, la biopsia de tumor es a menudo necesaria. La biopsia cerrada es menos probable que la biopsia toracoscópica directa para producir resultados positivos. La tinción inmunohistoquímica muestra, por ejemplo, expresión del antígeno de membrana epitelial en el aspecto luminal del tumor siendo esencial en el proceso de diagnóstico, mesotelioma se caracteriza por la presencia de tinción para EMA , calretinina , WT1 , citoqueratina 5/6 , HBME - 1 (un anticuerpo anti-célula mesotelial) , o mesotelina y la ausencia de tinción para los antígenos tales como antígeno carcinoembrionario ; la transcripción de tiroides factor 1 ; los B72.3 glicoproteínas tumorales, MOC- 31 , y Ber-EP4 ; y la BG8.⁽¹⁵⁾

La Imagenología juega un papel esencial en la evaluación del mesotelioma pleural maligno. La radiografía simple de tórax es usualmente la primera línea de evaluación radiológica en su estudio y demuestra un engrosamiento pleural circunferencial, derrame pleural y nódulos o tumores pulmonares.⁽²⁾

La tomografía muestra engrosamiento pleural circunferencial y nodular, placas pleurales calcificadas, derrame pleural y afectación a tejidos adyacentes; hallazgos igualmente no específicos que junto con los datos clínicos sugieren el diagnóstico de MPM. Además de confirmar los datos observados en la radiografía, la tomografía se utiliza para demostrar invasión tumoral a mediastino, pared torácica, diafragma o pericardio; es la técnica de imagen principal para la estadificación del MPM. ⁽¹⁶⁾

1.6 Tratamiento

Los pacientes con MPM a menudo requieren tratamiento multimodal con cirugía, radioterapia y adyuvante o no adyuvante (prequirúrgica) quimioterapia.

El estándar actual de quimioterapia de primera línea es cisplatino o carboplatino en combinación con pemetrexed, un compuesto antifolato que se ha demostrado que aumenta los efectos citotóxicos de fármacos a base de platino. En fase II y III de los ensayos clínicos, la terapia combinada con pemetrexed y cisplatino o carboplatino produjeron algunas de las más altas tasas de respuesta tumoral y la supervivencia global a unos 12 – 14 meses reportado hasta la fecha.

La Quimioterapia neoadyuvante con doble agente (cisplatino y gemcitabina o pemetrexed) seguida de cirugía radical con o sin radioterapia ha sido reportada a producir la supervivencia media de hasta 23 a 29 meses en ensayos clínicos pequeños.

Otros agentes quimioterapéuticos que se han utilizado contra el MPM, con resultados variables , incluyen gemcitabina, vinorelbina, taxanos, antraciclinas y agentes moleculares dirigidos.⁽¹⁷⁾

1.7 Pronóstico

El MPM tiene una supervivencia media de 6 a 12 meses.⁽¹⁸⁾

1.8 Marco normativo

La guía de práctica clínica IMSS-243-09 referente al diagnóstico y tratamiento del derrame pleural ⁽¹⁹⁾ nos indica las siguientes recomendaciones referentes a neoplasia pulmonar más acordes al mesotelioma pleural maligno:

La presencia de derrame pleural indica una gran diversidad de enfermedades pleurales o extrapulmonares. Particularmente tiene importancia el diagnóstico diferencial por el incremento en las enfermedades malignas.

Las causas frecuentes de exudados son tuberculosis, cáncer, derrame pleural paraneumónico. Las causas poco frecuentes son asbestosis, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, infarto pulmonar.

Los grandes derrames pueden llegar a opacificar un hemitorax por completo que provoca desplazamiento del mediastino hacia el lado opuesto y la mayoría de estos son neoplásicos.

La presencia de leucocitos en el líquido pleural puede sugerir tuberculosis, neoplasias, linfomas, sarcoidosis y enfermedades inmunológicas.

La sensibilidad de la citología para diferentes tumores es la siguiente: adenocarcinoma >70%, Mesotelioma 10%, carcinoma escamoso 20%, linfoma de 20 – 50%, sarcoma 25%.

La indicación de biopsia pleural se da en aquellos pacientes con exudados de etiología desconocida, pero con alta probabilidad de malignidad o tuberculosis.

La biopsia puede ser cerrada o por medio de toracoscopia, y en casos extremos cuando estos no dan resultados estará indicada la biopsia pleural por toracotomía.

Cuando se combinan los resultados de citología a la biopsia pleural aumenta la sensibilidad para la detección de neoplasias al 74%.

El paciente con DP complicado por cáncer debe mantenerse en vigilancia por el medico neumólogo hasta la resolución de la enfermedad.

1.9 Marco conceptual

Asbesto o amianto

Es el nombre genérico de una variedad de minerales de silicatos de hierro, sodio, magnesio y calcio que se encuentran en forma de fibras.

Asbestosis

Es una fibrosis pulmonar difusa producida por la inhalación de fibras de asbesto. Todos los tipos de asbesto están implicados en este padecimiento en mayor o menor grado y la respuesta está en relación directa con la concentración de las fibras dentro del pulmón y lo extenso de la fibrosis. Tiene un periodo de latencia de 15 años o más desde la primera exposición hasta el diagnóstico, sin embargo puede ser menor en función de una elevada exposición.

Mesotelio

Es una membrana que forma el recubrimiento de varias cavidades corporales: la pleura, el peritoneo y el pericardio. Se denomina mesotelio visceral al que recubre los órganos internos, mientras que la que recubre las paredes del cuerpo se denomina mesotelio parietal.

Mesotelioma

Es una neoplasia producida por fibras de asbesto en el mesotelio de la cavidad pleural, peritoneal, pericárdica y de la albugínea del testículo.

Gen

Partícula de material genético que, junto con otras, se halla dispuesta en un orden fijo a lo largo de un cromosoma, y que determina la aparición de los caracteres hereditarios en los seres vivos

Aneuploidía

En genética, el término hace referencia al cambio en el número cromosómico, que pueden dar lugar a enfermedades genéticas

Caso sospechoso

Al individuo susceptible que presenta algunos síntomas o signos compatibles con el padecimiento o evento bajo vigilancia.⁽²²⁾

Caso probable

A la persona que presenta signos o síntomas sugerentes de la enfermedad bajo vigilancia.⁽²²⁾

Caso confirmado

Al caso cuyo diagnóstico se corrobora por medio de estudios auxiliares, o aquel que no requiere estudios auxiliares pero presenta signos o síntomas propios del padecimiento o

evento bajo vigilancia, o aquel que presente evidencia de asociación epidemiológica con algún caso confirmado por laboratorio. ⁽²²⁾

Caso descartado

Todo caso sospechoso o caso probable que luego de la investigación epidemiológica y de laboratorio tiene resultados negativos



CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

2.1 Planteamiento del problema

La creación del Hospital General Tercer Milenio surge de la necesidad de los aguascalentenses por asegurar su salud, por medio de servicios médico-quirúrgicos de segundo nivel de atención, de calidad y orientados a la población no derechohabiente de Instituciones de Seguridad Social como el Instituto Mexicano del Seguro Social o Instituto de Seguridad Social para los Trabajadores del Estado.

El Hospital General Tercer Milenio dio inicio el día 20 de agosto del año 2002 teniendo una capacidad instalada de 60 camas censables y 20 camas no censables. Dejando 28 camas para el servicio de medicina interna.

El capital humano es uno de los rubros importantes para el funcionamiento de las unidades de salud, por ello se cuenta con personal calificado en cada uno de los servicios del hospital. La plantilla de personal está integrada por 443 trabajadores, siendo por el tipo de contratación 13 con base estatal, 18 de confianza, 92 personal eventual, 145 federalizado y 193 con base federal.

El hospital General Tercer Milenio atiende a toda la población agregada al Régimen Estatal de Protección Social en Salud así como también a la población que no posee ninguna afiliación a alguna institución de salud. Esta población en su mayoría posee individuos de nivel socioeconómico bajo y medio que como se ha descrito; pertenecen al régimen de seguro popular. ⁽²⁰⁾

Este hospital es sede de la formación de especialistas en Medicina Integrada los cuales poseen un alto nivel de calidad técnica, interpersonal e intercultural que fortalece una atención médica resolutive, centrada en la persona y planifica la continuidad de la atención a la salud con base en la prevención y promoción, el diagnóstico oportuno, el o los

tratamientos específicos y la rehabilitación, mediante la vinculación y colaboración con los especialistas corresponsables en las redes de servicios, a fin de sustituir demanda por cuidado a la salud.

De acuerdo a las estadísticas de INEGI 2013 referentes a mortalidad se menciona como principales causas de defunciones en la población general:

1. Enfermedades del corazón
2. diabetes mellitus
3. tumores malignos.

Haciendo referencia en las defunciones generales de hombres por principales causas de mortalidad, 2013 son: En primer lugar enfermedades del corazón con 60899 de las cuales 44362 corresponden a enfermedades isquémicas del corazón, segunda causa, diabetes mellitus 2 con 43362 y tercera causa, los tumores malignos con 36879 haciendo referencia de 4266 a los referentes a la tráquea, de los bronquios y del pulmón. INEGI. Estadísticas de Mortalidad.

De acuerdo al Informe Mundial sobre el Cáncer, la incidencia de esta patología podría aumentar en un 50% hasta el año 2020, en el que habría 15 millones de nuevos casos. En el año 2000, los tumores malignos fueron la causa del 12% de los casi 56 millones de muertes que se produjeron en el mundo por todas las causas. En muchos países, más de una cuarta parte de las muertes son atribuibles al cáncer. En el año 2000, 5,3 millones de hombres y 4,7 millones de mujeres presentaron tumores malignos y, de estos se desencadenaron 6.2 millones de muertes.

En México, entre el año 1922 y el año 2001, la proporción de muertes por cáncer pasó de 0.60% a 13.1% de la población. En el 2002 existieron 110,094 casos de cáncer, de los cuales el 34.9% se presentaron en hombres y el 65.1% en mujeres, reflejando también que a mayor edad es mayor incidencia de casos. Epidemiología de los tumores en México.

Estos informes revelan que el cáncer ha pasado a ser un importante problema de salud pública en los países en desarrollo, igualando el efecto que tiene en los países industrializados. Epidemiología de los tumores en México.

Los informes mostrados dejan a un lado la estadística de tumores del sistema respiratorio y órganos intratorácicos sin hacer mención del mesotelioma ya que solo se identifican en su apartados el cáncer de fosas nasales, senos paranasales, laringe, tráquea, bronquios y pulmón, timo, corazón, mediastino y pleura en 390 casos en 2006. ⁽²¹⁾

El registro de tumores del sistema respiratorio y órganos intratorácicos en 2004 sumaron 3,755 registros, el 3.26% del total nacional de ese año. En 2005 fueron 3,591 (3.19%), y en 2006 3,254 integrando el 3.06%. ⁽²¹⁾

Para tener en cuenta la edad de incidencia del mesotelioma podemos hacer referencia a las siguientes apartados bibliográficos.

El Mesotelioma Pleural Maligno es un cáncer agresivo y difícil de tratar, en más del 80 % de los casos, está relacionado a una exposición al asbesto y como resultado se lo suele considerar como una enfermedad de la mediana edad y personas mayores como lo menciona Yates DH, Corrin B, Stidolph PN, Browne K. En el artículo Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases.

El mesotelioma es a menudo considerado una enfermedad de la ancianos con edad media de presentación de 74 años para el mesotelioma pleural y 68 años para el mesotelioma peritoneal solo un subconjunto de pacientes con mesotelioma son jóvenes (<40 años) esto según el estudio realizado por Thomas A, Chen Y, Yu T, Gill A, Prasad V. llamado Distinctive clinical characteristics of malignant mesothelioma in young patients.

En nuestro hospital la sospecha de patología maligna de pleura se ve más enfocada a los adultos mayores y además no puede ser concluyente ya que se necesita de la intervención en de elementos de patología, con los cuales no contamos. Referente al diagnóstico de

mesotelioma este no puede ser confirmado ya que todos los pacientes que presentan sospecha solo se realiza por medio de los hallazgos de imagen en la Tomografía de tórax, es por ello que dichos pacientes deben de ser referidos al hospital hidalgo para toma de biopsia e interpretación de la misma. Cabe mencionar que para poder realizar el diagnóstico definitivo de mesotelioma pleural maligno no se cuenta en este estado con la realización de inmunohistoquímica.

Por todo lo antes descrito nos surge la pregunta de investigación

¿Cuál es la presentación del cuadro clínico además de casos sospechosos, probables y confirmados de MPM en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del HGTM en el año 2015?

Palabras clave. Tumor de pleura, Mesotelioma, asbestosis, adolescente

2.2 Objetivo general

Identificar la incidencia y factores relacionados en la identificación de casos de Mesotelioma Pleural Maligno en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tercer Milenio.

2.3 Objetivos específicos

Identificar la edad promedio de presentación del Mesotelioma Pleural Maligno en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del HGTM.

Conocer la ocupación de los pacientes con diagnóstico sospechoso de mesotelioma pleural maligno en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tercer Milenio.

Conocer si existe diferencia en el género de presentación de mesotelioma pleural maligno en los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tercer Milenio.

Conocer la ubicación geográfica de casos sospechosos de mesotelioma Pleural Maligno en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tercer Milenio.

Saber la ocupación predominante en la cual se presentan los casos sospechosos de mesotelioma pleural maligno de los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tercer Milenio.

Conocer la exposición a asbesto y tabaquismo en los pacientes hospitalizados con casos sospechosos de mesotelioma pleural maligno en el servicio de medicina interna del hospital general tercer milenio.

Saber la prevalencia de disnea, dolor torácico y derrame pleural en los pacientes con diagnostico sospechosos de mesotelioma pleural maligno hospitalizados en el servicio de medicina interna del hospital general tercer milenio.

Conocer los estudios confirmatorios de diagnóstico como es Biopsia e inmunohistoquímica que se realiza a los pacientes con diagnostico sospechoso de mesotelioma pleural maligno hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Tercer Milenio.

CAPÍTULO III. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 Tipo y diseño de estudio

Estudió observacional descriptivo transversal

3.2 Población de estudio

Todo paciente que ingrese y sea hospitalizado en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tercer Milenio en el periodo comprendido del 01 de Enero al 31 de Diciembre de 2015.

3.3 Muestreo

No se realizó muestreo por factibilidad del investigador principal para evaluar al 100% de la población de estudio (120 pacientes).

3.4 Descripción de las variables

Tabla 1. Descripción de las variables.

Variable	Definición	Tipo y característica	Unidades	Reactivo Pregunta o ítem
Asbesto	Silicato cálcico magnésico que constituye una variedad impura del amianto		Fibras delgadas, Fibras duras Fibras rígidas	Método multifibra

Disnea	Dificultad respiratoria	Cualitativa ordinal	Leve Moderada Severa Muy severa	Escala de Severidad MMRC
Derrame pleural	acumulación patológica de líquido en el espacio pleural		Ausente Presente	Criterios de Light
Dolor	Experiencia sensorial y emocional (subjetiva), desagradable		0 – 10	EVA
Pérdida de peso	Reducción de la masa corporal de un individuo	Cualitativa ordinal	Leve Moderada Severa	
Fatiga	Cansancio que se experimenta después de un intenso y continuado esfuerzo físico o mental			
Radiografía de tórax	examen de diagnóstico por rayos X Técnica exploratoria que consiste en someter un cuerpo o un objeto a la acción de los rayos X para obtener una imagen sobre una placa fotográfica	Cuantitativa continua	Dosis efectiva	millisievert
Tomografía	Técnica exploratoria radiográfica que permite obtener imágenes radiológicas de una sección o un plano de un órgano	Cuantitativa continua	Hipodenso Hiperdenso	Escala Hounsfield

Biopsia	Examen microscópico de un trozo de tejido o una parte de líquido orgánico que se extrae de un ser vivo		Bien diferenciado Diferenciación intermedia Escasamente diferenciado	Escala de Gleason
Inmunohistoquímica	procedimiento histopatológico que se basa en la utilización de anticuerpos que se unen específicamente a una sustancia que se quiere identificar		Positivo Negativo	
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento		Años	
Sexo			Masculino Femenino	
Exposición	Ponerse en contacto con una sustancia		Alta Baja	Escala de Lickert

3.5 Criterios de selección

Todos los pacientes adultos de cualquier edad hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tercer Milenio que presentaron:

- Disnea
- Dolor pleurítico
- Derrame pleural
- Pérdida de peso
- Fatiga

3.6 Criterios de exclusión

Pacientes con presencia de enfermedades como:

EPOC

ICC

ERC

Procesos infecciosos

Procesos autoinmunes

3.7 Criterios de eliminación

Todos los pacientes que presentaron:

Alta voluntaria

Alta del servicio por máximo beneficio

Falta de Biopsia

Falta de Inmunohistoquímica

Expedientes incompletos y no legibles

3.8 Recolección de la información

3.8.1 Instrumentos

Para poder capturar los datos se utilizó el siguiente método:

Se realizó una hoja de captura de datos en formato Excel que consta de 10 ítems haciendo referencia a la edad, sexo, ocupación, exposición a humo de leña, tabaquismo, pérdida de peso. Dolor torácico, hallazgos en imagen, biopsia e inmunohistoquímica.

3.8.2 Logística

Se realizó una búsqueda intencionada en los expedientes que se encuentran en el archivo clínico de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina interna del hospital general

tercer milenio tomando en cuenta las siguientes definiciones que marca la NORMA Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica.

Caso sospechoso, al individuo susceptible que presenta algunos síntomas o signos compatibles con el padecimiento o evento bajo vigilancia. ⁽²²⁾

Caso probable, a la persona que presenta signos o síntomas sugerentes de la enfermedad bajo vigilancia. ⁽²²⁾

Caso confirmado, al caso cuyo diagnóstico se corrobora por medio de estudios auxiliares, o aquel que no requiere estudios auxiliares pero presenta signos o síntomas propios del padecimiento o evento bajo vigilancia, o aquel que presente evidencia de asociación epidemiológica con algún caso confirmado por laboratorio. ⁽²²⁾

Caso descartado, Todo caso sospechoso o caso probable que luego de la investigación epidemiológica y de laboratorio tiene resultados negativos.

Para fines operacionales de este estudio se tomaron en consideración las siguientes definiciones para la búsqueda intencionada de casos de MPM.

Caso sospechoso. Todo paciente que presentaba cuadro clínico manifestada por disnea, dolor torácico y derrame pleural.

Caso probable. Pacientes que presentaban disnea, dolor torácico, derrame pleural y radiografía simple de tórax con presencia de engrosamiento pleural.

Caso confirmado. Paciente con disnea, dolor torácico, derrame pleural, radiografía simple de tórax con presencia de engrosamiento pleural y estudio de patología confirmatoria de Mesotelioma Pleural Maligno.

Caso descartado. Todos los pacientes con el cuadro clínico y hallazgos radiográficos descritos pero con resultado de patología negativo para MPM.

Se realizó una búsqueda intencionada de pacientes que presentaban características de sospecha de MPM dentro de 826 pacientes hospitalizados en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de Diciembre de 2015, encontrando 120 casos que presentaban la triada clásica de la enfermedad (Dolor torácico, Disnea y derrame Pleural), realizando una depuración si el cuadro clínico era atribuido a otra patología como es Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Procesos infecciosos pulmonares, Procesos autoinmunes, Enfermedad Renal Crónica.

Al analizar los 120 casos sospechosos, se encontraron 7 casos probables de MPM los cuales además de presentar el cuadro clínico característico poseían una radiografía simple de tórax, que usualmente es la primera línea de evaluación, que demostraba un engrosamiento pleural circunferencial, derrame pleural y nódulos o tumores pulmonares.

En los 7 casos probables solo 1 tuvo el diagnóstico de MPM por resultado de Inmunohistoquímica, el resto de la población estudiada no se logró llegar a la confirmación por la presencia de solicitud de alta voluntaria, alta por máximo beneficio por parte del médico tratante, por defunción o por envío a 3 nivel y pérdida del seguimiento del paciente.

3.8.3 Proceso de la información (captura de datos)

Posterior a la búsqueda de la información se procede a la captura de datos en programa Excel Windows para su posterior análisis estadístico en el programa SPSS versión 2.0 para obtención de resultados.

3.9 Análisis estadístico

Se realiza análisis de estadística descriptiva: se realizó análisis de distribución de normalidad de variables utilizando prueba de Kolmogorov Smirnov.

Para variables cuantitativas se utilizan medidas de tendencia central y de dispersión y para variables cualitativas frecuencias y porcentajes, en cuanto a estadística inferencial para variables cuantitativas se utiliza como base la prueba de T student para variables cualitativas se utiliza como prueba estadístico de base chi cuadrada.

De igual forma se utilizan tablas de cruce para estadísticos de prueba correspondientes.

3.10 Consideraciones éticas

Ley general de salud para estudio observacional no de intervención. Copiar y pegar

- Ley de Salud del Estado de Aguascalientes. ARTÍCULO 100.- 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 referente 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 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 por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez que haya sido enterado por escrito 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;
- VI.- El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación; y
- VII.- Las demás que establezca esta Ley y la correspondiente reglamentación

Colocar guardar confidencialidad de los datos

3.11 Recursos humanos

Se utilizaron

Investigadores

Médicos residentes

Médicos adscritos al servicio de medicina interna

Trabajadora social,

3.12 Recursos materiales

Computadora

Formato de captura

Hojas blancas,

Sacapuntas

Marca texto

Lápiz

Bolígrafo

Impresora

3.13 Recursos financieros

Este estudio no contó con financiamiento externo

RESULTADOS

Tabla 2. Proceso logístico de identificación de casos de mesotelioma pleural maligno.

<p>826 pacientes hospitalizados</p>	<p>Pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en el Periodo comprendido del 01 de Enero al 31 de Diciembre de 2015</p>
<p>120 casos sospechosos de MPM</p>	<p>Pacientes con presencia de disnea, dolor torácico y derrame pleural. Presentaban comorbilidad con ERC, ICC, procesos infecciosos y procesos autoinmunes a los que se puede atribuir el cuadro clínico</p>
<p>7 casos probables de MPM</p>	<p>Pacientes con disnea, dolor torácico, derrame pleural y radiografía de tórax con engrosamiento pleural</p>
<p>1 caso atípico de MPM</p>	<p>Paciente con resultado de biopsia (adenocarcinoma vs MPM) e inmunohistoquímica confirmatoria de MPM</p>

Tabla 3. Edad de los pacientes.

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
*edad	7	65.00	22.068	17	82	65.00	71.00	80.00

*Distribución normal

Fuente.- Expedientes de pacientes del Hospital General Tercer Milenio

Se observa una edad promedio de 65 años (DS 22.068) teniendo una máxima de 82 años, sin embargo resalta un caso en edad de 17 años el cual será descrito más adelante.

Tabla 4. Género de los pacientes.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Masculino	4	57.1	57.1	57.1
Femenino	3	42.9	42.9	100.0
Total	7	100.0	100.0	

Fuente.- Expedientes de pacientes del Hospital General Tercer Milenio

El porcentaje de sospecha de Mesotelioma Pleural Maligno tomando en cuenta el género, hace referencia a un 57.1% al masculino.

Tabla 5. Residencia de los pacientes.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Aguascalientes	7	100.0	100.0	100.0

Fuente.- Expedientes de pacientes del Hospital General Tercer Milenio

Todos los pacientes estudiados en esta muestra fueron residentes del estado de Aguascalientes, población de mayor porcentaje de pacientes atendidos en el servicio de medicina interna del Hospital General Tercer Milenio.

Tabla 6. Ocupación de los pacientes.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ama de casa	3	42.9	42.9	42.9
Agricultor	1	14.3	14.3	57.1
Excavador	1	14.3	14.3	71.4
Obrero	1	14.3	14.3	85.7
Empleado	1	14.3	14.3	100.0
Total	7	100.0	100.0	

Fuente.- Expedientes de pacientes del Hospital General Tercer Milenio

La alta incidencia de mesotelioma pleural maligno se desarrolla en profesiones las cuales se ven involucradas con la exposición a asbesto, pero en nuestra muestra encontramos el 28.6% en profesiones que poseen el factor de riesgo. La presentación mayor que corresponde al 42.9% se debe a personas ama de casa, sin dejar a un lado al agricultor y empleado con un 14.3 % cada uno

Tabla 7. Exposición al Asbesto.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Con exposición	1	14.3	14.3	14.3
Sin exposición	6	85.7	85.7	100.0
Total	7	100.0	100.0	

Fuente.- Expedientes de pacientes del Hospital General Tercer Milenio

El mesotelioma pleural maligno es una neoplasia producida por las fibras de asbesto por lo cual es más frecuente en pacientes que se ven expuestos a este material. En esta tabla se muestra solo un 14.3 % de pacientes con exposición al mismo.

Tabla 8. Exposición a humo de leña.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Con exposición	2	28.6	28.6	28.6
Sin exposición	5	71.4	71.4	100.0
Total	7	100.0	100.0	

Fuente.- Expedientes de pacientes del Hospital General Tercer Milenio

La exposición a humo de leña se ha relacionado en ocasiones como factor de riesgo para el pronóstico del mesotelioma pleural maligno. En esta tabla podemos observar que de nuestra población estudiada solo 3 de cada 10 pacientes presentaron dicho factor de riesgo.

Tabla 9. Tabaquismo.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Presente	5	71.4	71.4	71.4
Ausente	2	28.6	28.6	100.0
Total	7	100.0	100.0	

Fuente.- Expedientes de pacientes del Hospital General Tercer Milenio

El consumo crónico de tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias sin dejar a un lado el mesotelioma pleural maligno, en esta tabla la presencia de tabaquismo se encontró en un 71.4% de la población estudiada con sospecha de dicha patología.

Tabla 10. Pérdida de peso de los pacientes.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Con pérdida de peso	7	100.0	100.0	100.0

Fuente.- Expedientes de pacientes del Hospital General Tercer Milenio

Uno de los hallazgos en nuestra población con sospecha de mesotelioma pleural maligno fue la pérdida de peso en el 100% de los pacientes.

Tabla 11. Disnea.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Presente	3	42.9	42.9	42.9
Ausente	4	57.1	57.1	100.0
Total	7	100.0	100.0	

Fuente.- Expedientes de pacientes del Hospital General Tercer Milenio

4 de cada 10 pacientes estudiados presentaron cuadro típico de disnea.

Tabla 12. Dolor torácico.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Con dolor	3	42.9	42.9	42.9
Sin dolor	4	57.1	57.1	100.0
Total	7	100.0	100.0	

Fuente.- Expedientes de pacientes del Hospital General Tercer Milenio

Los aspectos clínicos del mesotelioma muestran en fases iniciales un dolor sordo no pleurítico, el cual se presentó en 42.9 % de la población estudiada.

Tabla 13. Tos crónica.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Presente	2	28.6	28.6	28.6
Ausente	5	71.4	71.4	100.0
Total	7	100.0	100.0	

Fuente.- Expedientes de pacientes del Hospital General Tercer Milenio

Un hallazgo en la población estudiada fue la presencia de tos en 3 de cada 10 pacientes, síntoma que no está relacionado directamente pero puede verse presente en el desarrollo del mesotelioma pleural maligno

Tabla 14. Derrame pleural.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Presente	3	42.9	42.9	42.9
Ausente	4	57.1	57.1	100.0
Total	7	100.0	100.0	

Fuente.- Expedientes de pacientes del Hospital General Tercer Milenio

Ocasionalmente el diagnostico se sospecha siguiendo una rutina de radiografías de tórax en donde se puede descubrir derrame pleural, el cual se presentó como hallazgo radiográfico en el 42.9% de los pacientes estudiados.

Tabla 15. Biopsia.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Con biopsia	1	14.3	14.3	14.3
Sin biopsia	6	85.7	85.7	100.0
Total	7	100.0	100.0	

Fuente.- Expedientes de pacientes del Hospital General Tercer Milenio

Tabla 16. Inmunohistoquímica.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Con resultado	1	14.3	14.3	14.3
Sin resultado	6	85.7	85.7	100.0
Total	7	100.0	100.0	

Fuente.- Expedientes de pacientes del Hospital General Tercer Milenio

Existe un bajo nivel de pruebas confirmatorias en los pacientes estudiados, ya que solo el 14.3% presento biopsia e inmunohistoquímica.

Presentación del caso

En la investigación realizada de casos probables se encontró un paciente varón de 17 años que fue admitido en nuestro hospital en junio de 2015. Con antecedente de 3 meses de evolución de fumar cigarrillos de tabaco y marihuana en el año 2014, así como el consumo moderado de alcohol. El paciente tenía los diagnósticos previos de rinitis alérgica e hiperreactividad bronquial diagnosticados a la edad de 12 años sin un tratamiento regular. A su ingreso, presentaba un cuadro de 7 días de evolución con moderada disnea, fiebre, dolor torácico de tipo pleurítico en el hemitorax derecho, cefalea, tos y pérdida de peso. A la exploración física se encontró un síndrome de derrame pleural. Ningún otro hallazgo clínico fue encontrado. La Radiografía simple de tórax mostró un derrame pleural y una opacidad homogénea en el hemitórax derecho (figura 1) por lo cual se coloca Sonda endopleural (SEP) drenando 1600 ml de líquido pleural con característica hemorrágico/turbio. Se diagnostica derrame pleural probablemente paraneumónico, recibiendo antibioticoterapia a base de clindamicina y ceftriaxona. Para analizar el líquido pleural se realizaron varios análisis bioquímicos y microbiológicos.

Posterior al tratamiento otorgado el paciente presento mejoría de los síntomas, reportando solo dolor leve en el sitio de inserción del SEP. En el control de la radiografía de tórax se visualizó un pulmón izquierdo totalmente re-expandido (figura 2). En los siete días posteriores se drenó al menos 750 ml cada 24 hrs de líquido pleural de características claras. Al realizar el análisis bioquímico del líquido pleural se demostró un exudado con un nivel bajo de glucosa, resultado de 0,20 mg / dl. Los resultados de cultivos de líquido pleural fueron negativos. Debido al aumento posterior de líquido pleural en el drenaje, obteniendo hasta 800 ml diarios, se decide realizar una biopsia pleural cerrada, la cual reportó resultados negativos para tuberculosis y cáncer.

Al ingreso los niveles de adenosina deaminasa (ADA) fueron de 34,3 U / L y en dos semanas se redujo a 19,02 U/L. La prueba de Bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) de líquido pleural fue negativa, y el cultivo de Mtb reportó el mismo resultado.

A pesar de los antibióticos, después de 3 semanas el drenaje de líquido pleural no disminuyó, por lo que se decide iniciar tratamiento anti-TB. Sin embargo, después de otra semana, no se observó disminución en el drenaje de líquido pleural. Por lo tanto, se decidió realizar una biopsia pleural abierta. Durante la cirugía para toma de biopsia pleural abierta, se observó engrosamiento pleural y múltiples nódulos de color amarillo pálido en el pulmón enviando muestra a patología con resultado no concluyente de adenocarcinoma vs MPM. Después del diagnóstico de malignidad, se realizó pleurodesis en dos ocasiones con iodopovidona, pero no se obtuvo ninguna disminución en el drenaje de líquido pleural

Al obtener un resultado histopatológico no concluyente se realiza inmunohistoquímica la cual revela células tumorales inmunorreactivas para calretinina (clon Z11-E3, Dako,) citoqueratina 7 (BC-1, BIOCARE MÉDICO) y negativo para WT1 (BC.6F-H2, BIOCARE MÉDICO) NAPSIN A (TMU Ad-02, BIOCARE MÉDICO). Con los hallazgos anteriores; la causa del derrame pleural fue diagnosticado como Mesotelioma Pleural Maligno.

Iniciando un régimen de quimioterapia con cisplatino (23) por no contar con otra línea farmacológica. Después de dos ciclos, no hubo mejoría clínica y radiológica del padecimiento. Posterior a los ciclos de quimioterapia paliativa es egresado por máximo beneficio a su domicilio.

El paciente fallece 6 meses después del inicio de tratamiento.

DISCUSIÓN

La incidencia MPM en todo el mundo ha ido en aumento desde mediados del siglo 20 (24,25). El MPM a menudo se considera una enfermedad de los ancianos con una edad media de 74 años (26). En nuestro estudio el promedio de edad fue de 65 años. Sin embargo, al excluir al paciente de 17 años el promedio de edad es de 73 años.

En la búsqueda intencionada de MPM se revisaron 826 pacientes hospitalizados de los cuales 120 pacientes presentaron cuadro sospechoso, obteniendo 7 casos probables de pacientes con MPM. Los 117 casos fueron eliminados bajo las siguientes características; 23 expedientes se encontraban incompletos, 45 no presentaban radiografía simple de tórax con engrosamiento pleural y 49 pacientes descartados por tener una patología de base que explicara el cuadro de disnea, derrame pleural, dolor torácico como era Enfermedad Renal Crónica, Proceso Infeccioso, Insuficiencia cardiaca Congestiva. Al analizar los 7 casos probables de los 826 pacientes hospitalizados se obtiene una incidencia de MPM de 0.8% por cada 100 pacientes hospitalizados.

En un estudio retrospectivo del Servicio de Neumología Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), llevado a cabo de enero de 2006 a diciembre de 2009 se cuantificó a 16815 pacientes hospitalizados por diferentes enfermedades respiratorias, de los cuales 986 pacientes presentaban cáncer pleuropulmonar, obteniendo 203 pacientes con MPM.

De los 203 pacientes con MPM se atendieron 67 en el 2009 correspondiendo a una incidencia de 1.2% por cada 100 pacientes hospitalizados con cáncer pleuropulmonar. Al comparar ambas investigaciones nuestra incidencia es menor a la reportada en el estudio pero cabe resaltar que la diferenciación puede ser debida a que nuestro hospital pertenece al segundo nivel de atención y no es un centro de referencia nacional. Además el INER atiende exclusivamente pacientes con enfermedades respiratorias y el servicio de MI del HGTM atiende todos los padecimientos relacionados con dicha especialidad. No contamos

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

con el dato específico de pacientes con enfermedades respiratorias atendidos en nuestro hospital, y al realizar la tasa con todos esta esta sobre estimada, si contáramos con solo la población de enfermedades respiratorias como en el INER la tasa sería más similar a este instituto.

Gavira-Sánchez L et al. Realizaron un reporte de 52 casos de mesotelioma registrados en los archivos de los Servicios de Anatomía Patológica de los Institutos Nacionales de Salud, del IMSS y del ISSSTE, durante el período de 1980 a 1985, y señalaron que existe una relación directa entre el mesotelioma y la exposición al asbesto (28) pues el total de pacientes presentaba este factor de riesgo. En nuestra revisión el resultado es diferente ya que de los 7 casos probables de MPM solo 1 paciente presentaba la exposición a asbesto y no fue el paciente confirmado, por la cantidad de pacientes que tenemos y la falta de confirmación de los casos no fue posible encontrar esta relación expresada en la literatura, por lo que no sabemos si existe en nuestro medio, haciendo falta extender este estudio. Además D. H. Yates y col en el estudio de 272 casos de Mesotelioma Maligno en el sur este de Inglaterra notaron que el 86.8 % de los pacientes presentaban la exposición laboral al asbesto concluyendo que estas profesiones se relacionan directamente con la presentación (29). En la revisión realizada solo el 14.3% de personas presento profesiones relacionadas con la exposición a asbesto. Teniendo un resultado diferente con este factor de riesgo.

Desde el punto de vista clínico; el dolor, el derrame pleural y la disnea formaron la tríada sintomática más frecuente. El estudio “Epidemiología clínica del MPM en el INER” menciona que el dolor y la disnea se presenta en 55.0% y el derrame pleural en 92.6% de los pacientes con diagnóstico de MPM (27), resultados similares a los reportados en este estudio.

El mesotelioma maligno en pacientes jóvenes actúa muy diferente de la población adulta. En el 80% de los pacientes de edad avanzada con MPM son hombres, mientras que en los pacientes jóvenes la enfermedad está casi igualmente dividida entre hombres y mujeres (1). Otra diferencia entre los pacientes jóvenes con mesotelioma y pacientes mayores es la

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

frecuencia de mesotelioma pleural y peritoneal. Los dos tipos de mesotelioma se acercan uniformemente distribuidos en los pacientes más jóvenes, mientras que 90% de los pacientes de mayor edad tienen la variedad pleural. ⁽¹⁾

Al analizar el caso confirmado observamos que no se encuentra dentro del grupo de edad, no contaba con factores de exposición a asbesto, y el ANTECEDENTE DE FUMAR ERA RECIENTE por lo que es posible que existan otros factores de riesgo no contemplados que pudieran ser la causa de este caso atípico, dentro de ellos se ha observado, desde el punto de vista genético que la presencia de inactivación de mutaciones en la línea germinal del gen BAP 1 predispone al desarrollo de mesotelioma con o sin factores de riesgo. ⁽³⁰⁾

Esto tiene su relevancia en función de la probabilidad de no conocer todos los factores de riesgo o las implicaciones genéticas, y al no ser usual en pacientes jóvenes es probable que este subdiagnosticado atribuyendo su patología a otra casusa como de predominio infeccioso.

Es necesario incrementar estudios en esta patología con una búsqueda intencionada fuera de los rangos de edad reportados hasta el momento.

Nuestros estudio tiene la limitación de ser el trabajo de búsqueda activa a un año, se necesita ampliar el tiempo, por otra parte no contamos con los estudios confirmatorios, por lo que el seguimiento fuera del hospital es importante para llegar al diagnóstico oportuno Esto puede ocasionar que nuestra incidencia este subestimada con respecto a la verdadera y provoca una menor valoración de la presencia de los factores de riesgo.

Es importante ampliar en tiempo y hospitales este estudio. Sin embargo al ser un trabajo exploratorio da bases para justificar estudios posteriores relacionados a la patología.

CONCLUSIÓN

La incidencia de MPM en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna es menor a la reportada en la literatura nacional.

En cuanto al género y la edad de los pacientes, coincidimos con otros autores en que el MPM predomina en el sexo masculino y es más frecuente después de los 50 años.

MPM es una enfermedad que se relaciona con las profesiones que están expuestas al asbesto.

El tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de mesotelioma pleural maligno como lo menciona la literatura.

El cuadro clínico de disnea, dolor torácico y derrame pleural se vio presente en la población estudiada como lo menciona la literatura como la triada clásica.

La Biopsia e inmunohistoquímica son estudios para la confirmación de MPM.

SUGERENCIAS

La sugerencia al Hospital General Tercer Milenio es gestionar acuerdos al CHMH para el apoyo de proceso de muestras de patología y obtención de resultados concluyentes en un tiempo breve. Así mismo para el sistema de salud sería ideal contar con estudios de inmunohistoquímica para la correcta diferenciación de estirpes neoplásicas. Todo lo anterior para llegar a un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Es necesario informar a la población sobre los daños a la salud que tiene el uso de los derivados de asbesto, además de conocer un cuadro clínico de esta característica para acudir oportunamente con los profesionales de la salud.

A los médicos residentes, especialistas en Medicina Integrada y otras especialidades afines consideren la posibilidad diagnóstica en pacientes con cuadro clínico sospechosos de MPM no excluyendo la posibilidad en pacientes jóvenes.

Debido a la inexistencia de registro estatales y nacionales sería conveniente iniciar la captura de pacientes con un diagnóstico confirmado de esta patología para obtener registro y estadística oportuna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas A, Chen Y, Yu T, Gill A, Prasad V. Distinctive clinical characteristics of malignant mesothelioma in young patients. *Oncotarget*. 2015 Jun 30;6(18):16766-16773.
2. Dra. Isabel Beristain Gallegos Dr. Fortunato Juárez Hernández Dra. Lya Edith Pensado PiedraDr. Roberto Sotelo Robledo Dra. Rosa María Rivera Rosales. (2012). Imagenología en el diagnóstico de mesotelioma pleural maligno en México. Revisión clínica y radiológica de cinco años en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Anales de Radiología México*, 2, 76-82
3. Elmes PC, Simpson MJC. The clinical aspects of mesothelioma. *Q J Med* 1976; 179:427-449.
4. Rufino Echegoyen Carmonaa, Rosa María Rivera Rosales. (Marzo-Abril 2013). Asbestosis y mesotelioma pleural maligno. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas, Vol. 56, N.o 2., 5-17
5. Godleski JG. Role of asbestos in etiology of malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin*. 2004; (14):479-87.
6. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. Pathology of asbestosis. An update of the diagnostic criteria. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;(134):462-80.
7. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torre-Bouscoulet L. Mesotelioma pleural. Similitudes clínico-radiológicas entre estirpes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46 (5):561-566.
8. Eastwood EH, Martin JP. A case of primary tumour of the pleura. *Lancet* 1921; i:17

9. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. Pathology of asbestosis. An update of the diagnostic criteria. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;(134):462-80.
10. Alejandro Hernández-Solís, Cynthia García-Hernández, Arturo Reding-Bernal, Humberto Cruz-Ortiz, Raúl Cicero-Sabido. (2013). Mesotelioma maligno: factores de riesgo, experiencia en el Hospital General de México. *Cirugía y cirujanos*, 81, 312-316.
11. Michele Carbone, Haining Yang, Harvey I. Pass, Thomas Krausz, Joseph R. Testa & Giovanni Gaudino. (2013). BAP1 and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 13, 153-159
12. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007;62:ii1-ii19
13. Segal A, Whitaker D, Henderson D, Shilkin K. Pathology of mesothelioma. In: Robinson BWS, Chahinian AP, eds. *Mesothelioma*. London: Martin Dunitz, 2002: 143-84.
14. Whitaker D. The cytology of malignant mesothelioma. *Cytopathology* 2000;11: 139-51.
15. Bruce W.S. Robinson, M.D., and Richard A. Lake, Ph.D.. (2005). Advances in Malignant Mesothelioma. *N Engl J Med*, 353, 1591-603
16. Wang ZF, Reddy GP, Gotway MB, y col. Malignant Pleural Mesothelioma: Evaluation with CT, MR Imaging and PET. *RG* 2004;24:105-119.
17. Chen SE, Pace MB. (Mar 2012). Malignant pleural mesothelioma. *Am J Health Syst Pharm*, 69, 377-385.
18. James E. Herndon II, PhD; Mark R. Green, MD; A. Phillippe Chahinian, MD; Joseph M. Corson, MD; Yasunosuke Suzuki, MD; and Nicholas J. Vogelzang, MD. (1998).

Factors Predictive of Survival Among 337 Patients With Mesothelioma Treated Between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B*. CHEST, 113, 723-31

19. Guía de Práctica clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Derrame Pleural, México: Secretaria de Salud, 2009

20. Hospital Tercer Milenio. (23 de Octubre 2015). Boletín de prensa. 14 de junio 2014, de Instituto de Servicios de Salud Sitio web: http://www.aguascalientes.gob.mx/isea/hospital_tercerm.aspx

21. Dra. Sonia B. Fernández Cantón, Dra. Graciela León Álvarez , Lic. María del Carmen Herrera Torres, C.D. Estela Salazar Salgado, Dra. María del Rocío Sánchez Díaz, Dr. Ricardo Benigno Alcalá Orós, Dr. Eduardo David Barrón López, Ing. Luis González Urban. (Junio, 2011). Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Secretaría de salud subsecretaría de prevención y promoción de la salud dirección general de epidemiología, 1, 1-197

22. NORMA Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012

23. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J ClinOncol. 2003; 21: 2636-2644

24. Bianchi C, Bianchi T. Malignant mesothelioma: global incidence and relationship with asbestos. Ind Health 2007;45:379-387

25. Price B, Ware A. Mesothelioma trends in the United States: an update based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data for 1973 through 2003. Am J Epidemiol 200;159:107-112

26. Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005. *Crit Rev Toxicol* 2009;39:576-588

27. Rufi no Echegoyen-Carmona. (Julio-septiembre 2012). Epidemiología clínica del mesotelioma pleural maligno en el INER. *Neumol Cir Torax*, 71, 219-225

28. Gavira SL, Marín LM, Urtiga DM. El asbesto y la salud en la Ciudad de México: un caso de transferencia del riesgo y del consumo. *Salud Problema* 1990;19:31-45.

29. Yates DH, Corrin B, Stidolph PN, Browne K. Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax* 1997;52: 507–512

30. Xu J, Kadariya Y, Cheung M, Pei J, Talarchek J, Sementino E, Tan Y, Menges CW, Cai KQ, Litwin S, Peng H, Karar J, Rauscher FJ, et al. Germline mutation of Bap1 accelerates development of asbestos-induced malignant mesothelioma. *Cancer Res.* 2014; 74: 4388-4397

31. Rodriguez D, Cheung MC, Housri N, Koniaris LG. Malignant abdominal mesothelioma: defining the role of surgery. *J Surg Oncol.* 2009; 99: 51-55

32. Miangela M. Lacle Matthijs F.M. van Oosterhout. An Unusual Presentation of Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2013 ;8(7):e63-64

33. Saleh HZ, Fontaine E, Elsayed H. Malignant pleural mesothelioma presenting with a spontaneous hydropneumothorax: A report of 2 cases. *Rev Port Pneumol.* 2012;18:93-95.

34. Malignant mesothelioma: Number of deaths by sex, race, age, median age at death, and anatomical site, U.S. residents age 15 and over, 1999–2007. in *Mortality multiple cause-of-death data from National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System.* [http:// www.cdc.gov/eworld/Data/Malignant_mesothelioma_](http://www.cdc.gov/eworld/Data/Malignant_mesothelioma_)

Number_of_deaths_by_sex_race_age_group_and_
 median_age_at_death_US_residents_age_15_and_over_20012010/20012434. accessed on
 January 28, 2015

35. Kane MJ, Chahinian AP, Holland JF. Malignant mesothelioma in young adults
 Cancer. 1990; 65: 1449-1455

36. Bitchatchi E, Kayser K, Perelman M, Richter ED. Mesothelioma and asbestosis in a
 young woman following occupational asbestos exposure: Short latency and long survival:
 Case Report. Diagn Pathol. 2010; 5: 81.

37. Hochberg LA. Endothelioma (mesothelioma) of the pleura. Am Rev Tuberc 1951;
 63:150-175

38. McDonald AD, Harper A, El Attar OA, McDonald JC. Epidemiology of primary
 malignant mesothelial tumors in Canada. Cancer 1970; 26:914-919.

39. Brenner J, Sordillo PP, Magill GB, Golbey RB. Malignant mesothelioma of the
 pleura. Review of 123 patients. Cancer 1982; 49:2431-2435

40. Kane MJ, Chahinian AP, Holland JF. Malignant mesothelioma in young adults
 Cancer. 1990; 65: 1449-1455.

41. Jones B, Thomas P. Incidence of mesothelioma in Britain (Letter). Lancet 1986;
 1:127.

42. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program
 (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Mortality - All COD, Aggregated With
 County, Total U.S. (1990-2010) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2011
 Countries.

43. Thomas A, Chen Y, Yu T, Gill A, Prasad V. Distinctive clinical characteristics of malignant mesothelioma in young patients. *Oncotarget*. 2015 Jun 30;6(18):16766-16773.

44. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, Bartlett DL, Beresnev TH, Mavroukakis SM, Steinberg SM, Liewehr DJ, Kleiner DE, Alexander HR. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 4560-4567.

45. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest*. 1998; 113: 723-731.

46. Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med*. 1992; 34: 718-721.

47. Reid A, Franklin P, Olsen N, Sleith J, Samuel L, Aboagye-Sarfo P, de Klerk N, Musk AW. All-cause mortality and cancer incidence among adults exposed to blue asbestos during childhood. *Am J Ind Med*. 2013; 56: 133-145.

48. Brenner J, Sordillo PP, Magill GB. Malignant mesothelioma in children: report of seven cases and review of the literature. *Med Pediatr Oncol*. 1981;9(4):367-73.

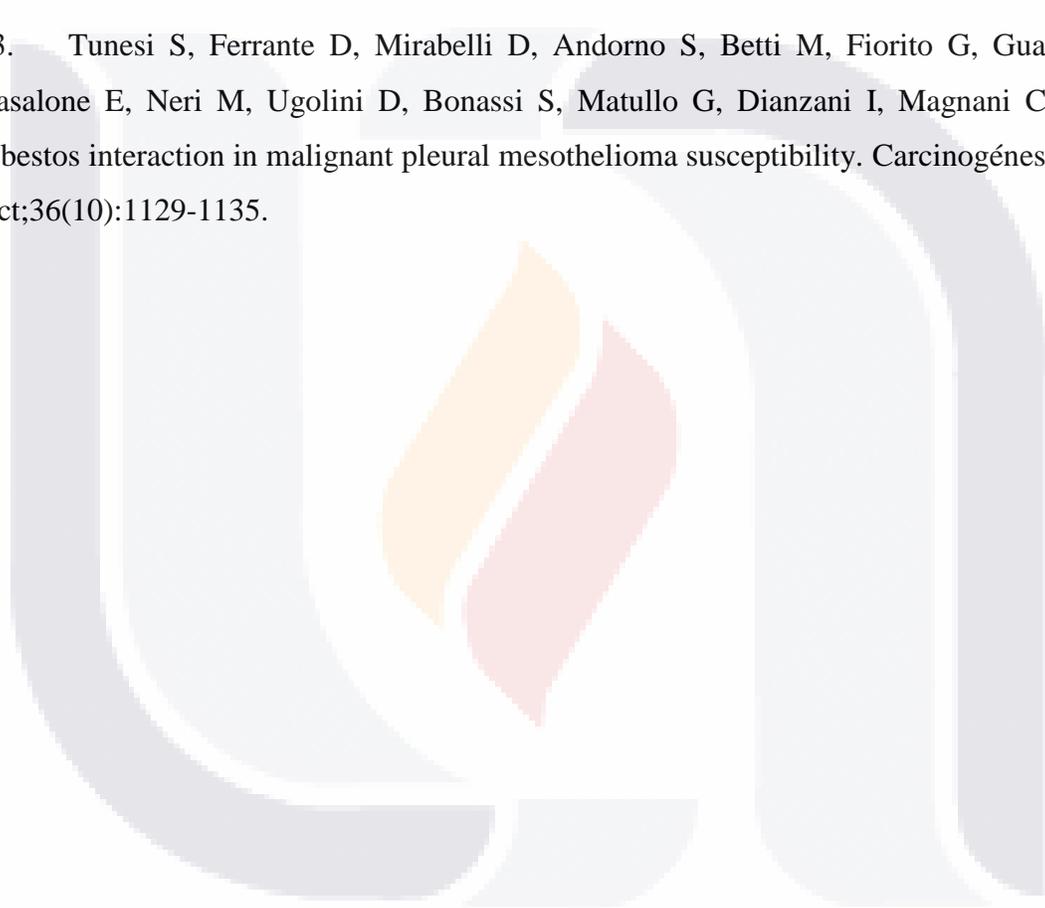
49. Carbone M, Emri S, Dogan AU, Steele I, Tuncer M, Pass HI, Baris YI. A mesothelioma epidemic in Cappadocia: scientific developments and unexpected social outcomes. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 147-154.

50. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, Cox NJ, Dogan AU, Pass HI, Trusa S, Hesdorffer M, Nasu M, Powers A, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet*. 2011; 43: 1022-1025.

51. Baumann F, Flores E, Napolitano A, Kanodia S, Taioli E, Pass H, Yang H, Carbone M. Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival. *Carcinogenesis*. 2015; 36: 76-81.

52. Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G. BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13:153-159.

53. Tunesi S, Ferrante D, Mirabelli D, Andorno S, Betti M, Fiorito G, Guarrera S, Casalone E, Neri M, Ugolini D, Bonassi S, Matullo G, Dianzani I, Magnani C. Gene-asbestos interaction in malignant pleural mesothelioma susceptibility. *Carcinogenesis*. 2015 Oct;36(10):1129-1135.



ANEXOS

Anexo A. Formato para identificación de casos

Anexo B. Publicación de artículo caso atípico



Anexo B) Publicación de artículo caso atípico



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine Case Reports

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmcr



Case report

Malignant pleural mesothelioma in a 17-year old boy: A case report and literature review

C. Pérez-Guzmán ^a, R. Barrera-Rodríguez ^{b,*}, J. Portilla-Segura ^a

^a Hospital General Tercer Milenio, Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes, Av. Siglo XXI s/n Col. Satélite Morelos, Aguascalientes 20140, México
^b Depto. de Bioquímica y Medicina Ambiental, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias-SSA, Clta. Talpa, 4502, Col. Sec. XVI, México, D.F. 14080, México

ARTICLE INFO

Article history:
 Received 17 November 2015
 Received in revised form
 15 January 2016
 Accepted 17 January 2016

Keywords:
 Malignant pleural mesothelioma
 Pneumothorax
 Tumors in children
 SEER analysis

ABSTRACT

Background: Malignant pleural mesothelioma is a rare, invasive and often fatal neoplasm that develops in the thin layer of tissue surrounding the lungs known as the pleura. Although rare, mesotheliomas do occur in the young; their characteristics are distinct from those of older patients.
Case presentation: This is a case report of a 17-year-old boy who had moderate dyspnea, cough, right side pleuritic chest pain, fever, headache and no weight loss. Physical examination showed a right pleural effusion and chest roentgenograms revealed a homogenous opacity on lower right hemithorax. Biochemical analysis of pleural fluid showed hemorrhagic/turbid effusion compatible with exudate. It was initially treated as an empyema. The pleural fluid culture was negative. Adenosine deaminase level was 34.3 U/L (admission) and 19.02 U/L (two weeks after). Pleural fluid smear and culture for *Mtb* were negative. During the open pleural biopsy, thickened pleura and multiple pale yellow nodules in the lung were observed. The histopathological report was compatible with malignant pleural mesothelioma. With this diagnosis, a chemotherapy regimen with cisplatin was initiated. After two cycles, the patient had no clinical and radiological improvement. The patient is currently under regular follow up.
Conclusion: MPM is rare in young adults and its clinical presentation makes it different from mesothelioma in elderly patients, so it will be necessary to identify the new risk factors that can identify these patients.
 © 2016 Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Background

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare, aggressive and hard-to-treat malignant neoplasm that commonly develops in pleura and peritoneum [1]. Approximately 80% of MPM patients have a history of exposure to asbestos [2]. However, it can take decades to develop and, as a result, is usually thought of as a disease of middle age and elder people [2]. Patients with MPM frequently develop thoracic pain, dyspnea, weight loss and pleural effusion [3]. Unusual presentations have also been reported, though rarely [4,5]. Although rare, pleural mesothelioma does occur in the young; their characteristics are different from those of older patients [6]. We report a case of a teenager who had a large malignant pleural

effusion.

2. Case presentation

A 17-year old male patient was admitted to our hospital on June 2015. He had smoked tobacco and marijuana cigarettes for three months the previous year, as well as moderate alcohol consumption. The patient was diagnosed with allergic rhinitis and bronchial hyperreactivity at the age of 12 years old without regular treatment. At hospital admission, he had 7 days with fixed moderate dyspnea, fever, right-side pleuritic chest pain, headache, cough and no weight loss. Physical examination revealed a pleural effusion syndrome on the same side. No other associated clinical finding was described. Chest x-ray showed a homogenous opacity in lower right hemithorax (Fig 1). A chest tube was inserted and 1600 ml of hemorrhagic/turbid pleural fluid was drained. After we diagnosed complicated parapneumonic pleural effusion, Clindamycin and ceftriaxone were given. Several biochemical and microbiological analyzes were performed.

* Corresponding author.
 E-mail addresses: cazperguz@hotmail.com (C. Pérez-Guzmán), barrera.r@ineregoh.mx (R. Barrera-Rodríguez), portilla.javier48@gmail.com (J. Portilla-Segura).

The next day, the patient had relief of symptoms, reporting mild pain only at the chest-tube insertion site. A second chest X-ray showed a fully re-expanded left lung (Fig. 2). For the next 7 day at least 750 ml daily of clear pleural fluid was drained. Biochemical analysis of pleural fluid demonstrated an exudate with very low glucose level 0.20 mg/dl. Pleural fluid cultures were negative. Because of the increase of pleural fluid drainage up to 800 ml daily, we decided to perform a closed pleural biopsy, which reported negative results for tuberculosis and malignancy.

At admission, the adenosine deaminase (ADA) level was 343 U/L. In two weeks it decreased to 19.02 U/L. Acid-fast bacilli (AFB) for pleural fluid was negative, and culture for *Mtb* remained negative.

In spite of antibiotics, pleural fluid drainage did not decrease after 3 weeks, thus we decided to begin the anti-TB treatment. However, after another week, no decrease in pleural fluid drainage was observed. Therefore, we decided to perform an open pleural biopsy. During surgery, pleural thickening and multiple pale yellow nodules in the lung were seen. After a diagnosis of malignancy, pleurodesis was done twice with povidone-iodine but no decrease in pleural fluid drainage was obtained.

Unfortunately, the patient did not receive other treatment such as pemetrexed, gemcitabine because they were not available at that moment, and extrapleurectomy is not a common surgical procedure in our media.

Immunohistochemistry revealed tumor cells to be immunoreactive for calretinin (clone Z11-E3, Dako) cytokeratin 7 (BC-1, BIOCARE MEDICAL) and negative for WT1 (8C6F-H2, BIOCARE MEDICAL) NAPSIN A (TMU-Ad 02, BIOCARE MEDICAL). Based on these findings, the cause of pleural effusion was diagnosed as MPM. With this diagnosis, a chemotherapy regimen with cisplatin was initiated [7]. After two cycles, there was no clinical and radiological improvement. The patient is currently under regular follow up.

3. Discussion

The worldwide MPM incidence has been rising since the mid 20th century [8,9]. MPM is often considered a disease of the elderly with a median age of 74 years [10]. However, there is a subgroup of patients who are young [6]. Here, we showed the case of a teenager with massive pleural effusion, diagnosed with MPM and a review of the literature. As far as we know, this is one of the few younger patients with MPM reported until now.

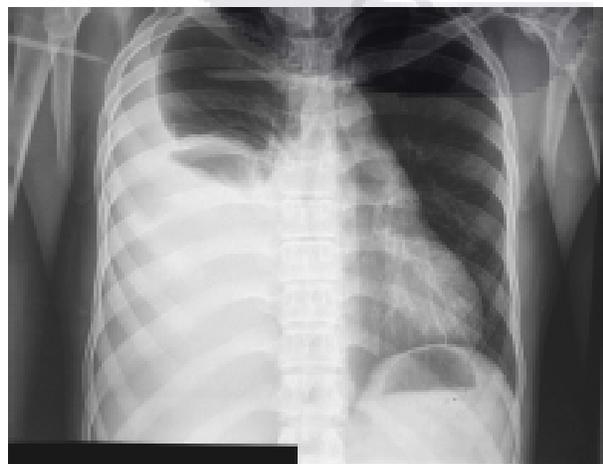


Fig. 1. Initial Chest X-ray demonstrated a large right pleural effusion, that occupies 2/3 parts of the right hemithorax accompanied with liver and right chest pain.

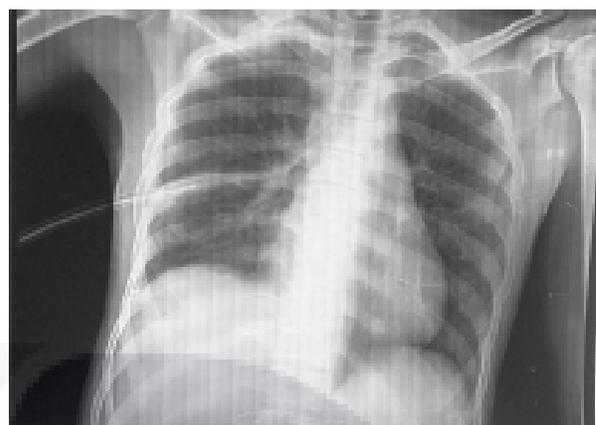


Fig. 2. Chest X-ray demonstrated total lung re-expansion after the chest tube insertion. Mild pleural thickening is observed.

To date, numerous epidemiological reports describe the elderly population with MPM but outside of case studies [11,12], and small cohorts [13,14] a detailed examination of young patients with MPM has been less studied. An important finding of these reports is that almost 15% of cases with MPM were younger than the age 40 [14–17]. In addition, other case-series have also found a lower frequency for patients with MPM under 40 years old: i.e. Kane et al. found ten of 172 cases (5.8%) [18], whereas Jones and Thomas in a review of 5778 death certificates reported 258 cases (5.2%) between the ages of 15 and 44 at the time of death [19]. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database for mesothelioma cases from 1990 to 2010 showed that about 2% (207) of the 12,345 mesothelioma cases studied occurred in people under 40 years old [20].

Malignant mesothelioma in young people acts very differently than it does in the older population. Thus, while almost 80% of the older MPM patients are men, the disease is about equally split between men and women in the younger age group [21]. Another difference between younger and older mesothelioma patients is the frequency of pleural and peritoneal mesothelioma. The two types of mesothelioma are about evenly distributed in the younger patients while 90% of older patients have the pleural variety [21]. The younger group is also more likely to undergo cancer-directly to surgery and to live longer afterward, even if they have a type of mesothelioma that is usually considered less survivable [22,23].

Most of the elderly patients diagnosed with mesothelioma die of the disease within a year of diagnosis. Improved overall survival of the young mesothelioma patients with both pleural and peritoneal mesothelioma indicates that mesothelioma in the young may possibly have a different natural history and indeed be biologically different from mesothelioma in elderly patients. Genomic and expression studies of tumor samples from young and old patients with mesothelioma will clarify the biological differences between the two cohorts. To our knowledge, no such studies have been conducted to date.

The relationship between MM and asbestos exposure it is well-known. The latency period of MM is highly variable and can be as short as 13 years or as long as 70, between exposure and diagnosis [24]. Because of this long time span, most of those who are diagnosed with MPM and other asbestos-related disease are in their 60s or 70s.

MPM in young patients with occupational and non-occupational asbestos exposure has been documented in a few case reports

[12,18,25], and small population cohorts [26]. For instance, considering the long latency period, MPM in the young boys is less likely due to occupational exposure to asbestos fibers [24]. Interestingly, in a cohort of adults that had lived in an blue asbestos mining town during their childhood, Reid et al. found lower mortality rates among individuals exposed to asbestos when they were 15 years old and younger compared to adults with similar exposures who were first exposed when they were 15 years old or older [26].

Occasionally, MPM is seen in young patients with no exposure history. Brenner et al. described in 1981 seven cases <17 years old with non-asbestos related mesothelioma, six of them had pleural involvement, from these, one survived after surgery and chemotherapy after 5 years of follow-up [27]. Thus, in young MPM patients it is likely that increased genetic predisposition and/or environmental exposure to carcinogenic mineral fibers from an early age are possible etiological factors in these patients [28]. A genetic component in the etiology of the disease might in part explain the relative rarity of MPM in young people. Recent studies have identified germline mutations in the gene encoding BRCA1 associated protein-1 (BAP1) which can predispose to MPM [29,30]. Mesothelioma occurring in germline BAP1 mutation carriers have been reported to be less aggressive clinically and associated with prolonged survival compared with sporadic MPM [31]. In addition, germline BAP1 mutations confer increased susceptibility for the development of several other tumors including uveal melanoma, cutaneous melanoma, renal cell cancers and possibly other cancers [32].

Because our patient does not have a report of familiar clustering of cancer, germline BAP1 mutations alone cannot explain the development of MPM. Other candidate gene-based association studies have also identified other genes that may play an additional role in the development of this neoplasm [33]. Further research is needed to better understand how genetic susceptibility or other risk factors interact to cause mesothelioma in certain younger people.

Younger patients with rare cancers such as those with mesothelioma require multidisciplinary care and are more likely to be referred to large international cooperative groups to facilitate the study of these infrequent tumors and develop registries, biospecimen banks, and clinical trials for these diseases [34]. Active participation in these organizations could potentially offer invaluable information with regards to the incidence and numbers of new patients with childhood mesothelioma and could, therefore, facilitate the planning of epidemiologic, biologic, and therapeutic trials for this patient population.

4. Conclusion

This case is reported because malignant pleural mesotheliomas are a rare cause of pleural effusion in the clinical practice among younger adults. Additionally, the clinical presentation of MPM in young adults is different from MPM in elderly patients. We believe that this case together with all those reported in the literature suggests that mesotheliomas of young people are a different neoplasm entity from elderly patients and should be treated differently. Likewise, further clinical and epidemiological studies will be necessary to identify the new risk factors in these patients.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

Funding

None.

Authors' contributions

CPC was the primary person responsible for the writing of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgments

To Mrs. Naomi Ybarra for linguistic revision of the manuscript. Special thanks to Dr Jorge Morales Fuentes for critical reading of the manuscript.

References

- [1] D. Rodriguez, M.C. Cheung, N. Houri, L.G. Komisar, Malignant abdominal mesothelioma: defining the role of surgery, *J Surg Oncol* 99 (2008) 31–35.
- [2] D.H. Yates, B. Gomez, P.M. Sidolph, K. Browne, Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases, *Thorax* 52 (1997) 507–512.
- [3] British Thoracic Society Standards of Care Committee, BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007, *Thorax* 62 (2007) 411–419.
- [4] Mwangi M. Lada, Matthijs F.M. van Gestel, An Unusual Presentation of Malignant Pleural Mesothelioma, *J Thorac Oncol* 8 (2013) e63–e64.
- [5] H.Z. Saleh, E. Bostanci, H.E. Bayraktar, Malignant pleural mesothelioma presenting with a spontaneous hydropneumothorax: A report of 2 cases, *Rev. Port. Pneumol* 18 (2012) 93–95.
- [6] A. Thomas, Y. Chen, T. Yu, A. Gill, V. Prasad, Distinctive clinical characteristics of malignant mesothelioma in young patients, *Oncotarget* 6 (2015) 16766–16773.
- [7] M.J. Vogelzang, J.J. Rutkowski, J. Symonowski, C. Demina, E. Kaszel, P. Ruffin, U. Gatzmeyer, M. Boyer, S. Ernst, C. Manegold, C. Nykaza, P. Fackell, Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma, *J Clin Oncol* 21 (2003) 2636–2644.
- [8] C. Bianchi, T. Bianchi, Malignant mesothelioma: global incidence and relationship with asbestos, *Ind. Health* 45 (2007) 379–387.
- [9] B. Price, A. Wase, Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005, *Crit. Rev. Toxicol* 39 (2009) 576–588.
- [10] Malignant mesothelioma: Number of deaths by sex, race, age, median age at death, and anatomical site, U.S. incidents age 15 and over, 1989–2007. In Mortality multiple cause-of-death data from National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System. https://www.nscdc.gov/view/1/1/Data/Malignant_mesothelioma_Number_of_deaths_by_race_age_group_and_med_age_at_death_US_incidents_age_15_and_over_200120104034.
- [11] M.J. Rene, A.P. Chalmers, J.F. Holland, Malignant mesothelioma in young adults, *Cancer* 65 (1990) 1449–1455.
- [12] E. Bitchachi, K. Kayan, M. Perelman, E.D. Richter, Mesothelioma and asbestos in a young woman following occupational asbestos exposure: Short latency and long survival: Case Report, *Diagn Pathol* 5 (2010) 81.
- [13] G.W. Grandy, R.W. Miller, Malignant mesothelioma in childhood. Report of 13 cases, *Cancer* 30 (1972) 1216–1218.
- [14] L.A. Hochberg, Endothelioma (mesothelioma) of the pleura, *Am. Rev. Tuberc* 63 (1951) 150–175.
- [15] P.C. Elmes, M.J.C. Simpson, The clinical aspects of mesothelioma, *Q.J. Med.* 179 (1976) 427–449.
- [16] A.D. McDonald, A. Harper, O.A. El Attar, J.C. McDonald, Epidemiology of primary malignant mesothelial tumors in Canada, *Cancer* 26 (1970) 914–919.
- [17] J. Brenner, P.F. Sordillo, G.B. Magill, R.B. Golbey, Malignant mesothelioma of the pleura. Review of 123 patients, *Cancer* 49 (1982) 2431–2435.
- [18] M.J. Rene, A.P. Chalmers, J.F. Holland, Malignant mesothelioma in young adults, *Cancer* 65 (1990) 1449–1455.
- [19] B. Jones, P. Thomas, Incidence of mesothelioma in Britain [letter], *Lancet* 1 (1986) 127.
- [20] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Mortality - All COD, Aggregated With County, Total U.S. (1990-2010) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1989-2011 Counties.
- [21] A. Thomas, Y. Chen, T. Yu, A. Gill, V. Prasad, Distinctive clinical characteristics of malignant mesothelioma in young patients, *Oncotarget* 6 (2015) 16766–16773.

- [22] A.L. Feldman, S.K. Libutti, J.F. Pignonek, D.L. Bartlett, T.H. Brennan, S.M. Mavroukaki, S.M. Steinberg, D.J. Liewehr, D.E. Kietzer, H.R. Alexander, Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant pleural mesothelioma undergoing surgical debulking and intrapleural chemotherapy, *J. Clin. Oncol.* 21 (2003) 4560–4567.
- [23] J.E. Henderson, M.R. Green, A.P. Chahinian, J.M. Conson, Y. Suzuki, N.J. Vogelzang, Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B, *Chest* 113 (1998) 723–731.
- [24] B.P. Lanphier, C.R. Burcher, Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin, *J. Occup. Med.* 34 (1992) 718–721.
- [25] C. Pérez-Guzmán, M.H. Vargas, L. Torre-Sotozuelo, Mesotelioma pleural. Similitudes clínico-radiológicas entre estíperos, *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 46 (2008) 561–566.
- [26] A. Reid, P. Franklin, N. Olson, J. Smith, L. Samuel, P. Abouagge-Sarib, N. de Krom, A.W. Musk, All-cause mortality and cancer incidence among adults exposed to blue asbestos during childhood, *Am. J. Ind. Med.* 56 (2013) 133–145.
- [27] J. Bonner, P.P. Sordillo, C.B. Magill, Malignant mesothelioma in children: report of seven cases and review of the literature, *Med. Pediatr. Oncol.* 9 (1981) 367–373.
- [28] M. Carbone, S. Emri, A.U. Dogan, I. Stroh, M. Tancor, H.J. Pass, Y.J. Bero, A mesothelioma epidemic in Cappadocia: scientific developments and unexpected social outcomes, *Nat. Rev. Cancer* 7 (2007) 147–154.
- [29] J.R. Testa, M. Chung, J. Pei, J.E. Below, Y. Tan, E. Sementino, N.J. Cox, A.U. Dogan, H.J. Pass, S. Trusa, M. Hradkoffler, M. Nasu, A. Powers, Z. Rivera, S. Gornetspay, M. Tanji, G. Gaudino, H. Yang, M. Carbone, Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma, *Nat. Genet.* 43 (2011) 1022–1025.
- [30] J. Xu, Y. Kalariya, M. Chung, J. Pei, J. Talarchek, E. Sementino, Y. Tan, C.W. Menges, K.Q. Cai, S. Litwin, H. Peng, J. Kaur, F.J. Rauscher, J.R. Testa, Germline mutation of Bap1 accelerates development of asbestos-induced malignant mesothelioma, *Cancer Res.* 74 (2014) 4368–4377.
- [31] F. Bazemans, E. Flores, A. Napolitano, S. Kamohia, E. Taitok, H. Pass, H. Yang, M. Carbone, Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival, *Carcinogenesis* 36 (2015) 76–81.
- [32] M. Carbone, H. Yang, H.J. Pass, T. Kravac, J.R. Testa, G. Gaudino, BAP1 and cancer, *Nat. Rev. Cancer* 13 (2013) 153–159.
- [33] S. Tancor, D. Ferrante, D. Mizobelli, S. Andiamo, M. Betti, G. Borillo, S. Guarnera, E. Cavaliere, M. Neri, D. Ugolini, S. Bonassi, G. Maitello, I. Dianzani, C. Magnani, Gene-environment interaction in malignant pleural mesothelioma susceptibility, *Carcinogenesis* 36 (2015) 1129–1135.
- [34] A.S. Pappo, W.E. Fairman, K.A. Schultz, A. Ferman, L. Helman, M.D. Knobb, Rare Tumors in Children: Progress Through Collaboration, *J. Clin. Oncol.* 33 (2015) 3047–3054.