



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

MESOTELIOMA OCUPACIONAL:
AGENTES Y FACTORES DE RIESGO,
DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y
MEDIDAS DE PREVENCIÓN

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN
MEDICINA OCUPACIONAL Y DEL MEDIO
AMBIENTE

LAURA CORALI QUIROZ TIRADO

LIMA – PERÚ

2025

ASESOR

Dr. Jonh Maximiliano Astete Cornejo

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DR. RAUL JESUS GOMERO CUADRA

PRESIDENTE

MG. JESUS ARTURO SANTIANI ACOSTA

VOCAL

MG. MAEG ALBERTO ARRIOLA ESCALANTE

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A Julián mi hijo, por su ejemplo de valentía

y su amor genuino

AGRADECIMIENTOS.

A mi asesor Dr. Jonh Maximiliano Astete Cornejo

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	QUIROZ TIRADO LAURA CORALI

Pertenecientes al programa de la **MAESTRÍA EN MEDICINA OCUPACIONAL Y DEL MEDIO AMBIENTE**, autores del trabajo titulado: **MESOTELIOMA OCUPACIONAL: AGENTES Y FACTORES DE RIESGO, DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRA EN MEDICINA OCUPACIONAL Y DEL MEDIO AMBIENTE** bajo la modalidad de **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	ASTETE CORNEJO JONH MAXIMILIANO	FAMED	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **10%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3041901337**; fecha de entrega: **25-09-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 25 de septiembre de 2026**


Firma del asesor
N° DNI: 23991826
ORCID: 0000-0001-6225-6720

Firma del Co-asesor
N° DNI:
ORCID:

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCION..... 1

OBJETIVOS..... 2

I. DESARROLLO DE TRABAJOS..... 3

1.1. Agentes De Riesgo y Fisiopatología del Mesotelioma..... 3

1.1.1. Generalidades..... 3

1.1.2. Clasificación histológica del Mesotelioma..... 3

1.1.3. Mesotelioma: Sexo y Edad..... 6

1.1.4. Agentes y factores de riesgo ocupacional del Mesotelioma... 7

1.1.4.1. Asbesto..... 7

1.1.4.2. Características minerales de las fibras tipo asbesto..... 10

1.1.4.3. Erionita..... 12

1.1.4.4. Balengeorita..... 13

1.1.4.5. Radiación..... 13

1.1.4.6. Virus..... 14

1.1.4.7. Factores Genéticos..... 15

1.1.4.8. Otros factores de riesgo a estudiar..... 16

1.1.5. Fisiopatología del Mesotelioma: Carcinogénesis por
exposición a asbesto..... 16

1.2. Diagnóstico Del Mesotelioma..... 19

1.2.1 Manifestaciones clínicas..... 20

1.2.2 Diagnóstico por Imágenes..... 22

1.2.2.1. Tomografía Axial Computarizada.....	23
1.2.2.2. Tomografía por Emisión de Positrones PET-CT.....	24
1.2.2.3. Resonancia Magnética.....	25
1.2.3 Diagnóstico Patológico.....	26
1.2.4 Inmunohistoquímica.....	29
1.2.5 Diagnóstico molecular.....	31
1.2.6 Biomarcadores.....	33
1.2.7 Diagnóstico Diferencial.....	38
1.3. Pronóstico y Prevención del Mesotelioma.....	40
1.3.1 Pronóstico e Histología.....	40
1.3.2 Pronóstico marcadores inmunohistoquímicos y analítica sanguínea.....	42
1.3.3 Modelos de predicción pronóstica.....	46
1.3.4. Pronóstico y clasificación TNM.....	49
1.3.5 Uso de Imágenes y pronóstico.....	52
1.3.6 Prevención y asbesto.....	55
II. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	61
III. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66
IV. ANEXOS.....	

RESUMEN

El mesotelioma maligno tiene como principal etiología la exposición al asbesto, mineral que, por su característica de alta resistencia a la tracción, al calor y a los productos químicos fue usado en múltiples actividades económicas como la industria automotriz, la construcción y la textil, desde la segunda guerra mundial. El asbesto y todas sus formas han sido consideradas como carcinógenas para el ser humano, siendo responsables no solo del mesotelioma, sino también de otros tipos de cáncer como de pulmón y laringe, la IARC (International Agency for Research Cancer) ha catalogado al asbesto dentro del grupo 1 en la lista de agentes cancerígenos, a pesar de ello a nivel mundial según la OMS, alrededor de 125 millones de persona aún siguen expuestas a este mineral en su lugar de trabajo y a nivel mundial anualmente 107. 000 personas mueren de cáncer de pulmón, mesotelioma y asbestosis. El mesotelioma maligno se localiza con mayor frecuencia a nivel pleural, con aproximadamente el 60-70% de los casos, seguido de la localización peritoneal (30%) y pericárdica (1-2%), es más frecuente en hombres que en mujeres, se caracteriza por su alta mortalidad, el pronóstico de vida según los estudios revisados es muy bajo entre 9-12 meses para mesotelioma epitelioide y 4 meses para mesotelioma tipo sarcomatoide. Se ha identificado mutaciones de genes supresores de tumores en el desarrollo del mesotelioma, así como marcadores inmunohistoquímicos característicos de inflamación crónica. Un adecuado diagnóstico debe incluir exámenes histológicos, paneles inmunohistoquímicos, hallazgos radiológicos y biopsia pleural a través de toracoscopia. Asimismo, las opciones terapéuticas hasta la fecha no han demostrado una mejor tasa de supervivencia, incluso si se hace una detección

temprana, por lo que resulta muy importante conocer y gestionar los peligros del asbesto a través de compromisos de los gobiernos, para reducir la incidencia de esta enfermedad. Los estudios coinciden que la importancia de la investigación del mesotelioma maligno, radica en la asociación que tiene con determinantes sociales como las condiciones de empleo y las políticas públicas, por otro lado, el mal pronóstico de la enfermedad y lo costoso del tratamiento inmunológico que hasta ahora ha demostrado mejor respuesta, hacen que el abordaje sea muy complejo desde el punto de vista médico y familiar.

PALABRAS CLAVE: Mesotelioma maligno, mesotelioma pleural, fisiopatología mesotelioma, asbesto, políticas públicas

ABSTRACT

Malignant mesothelioma is primarily caused by exposure to asbestos. Due to its high tensile strength, heat resistance, and chemical stability, this mineral was widely utilized after World War II in economic sectors such as the automotive, textile, and construction industries. Asbestos in all its forms is classified as carcinogenic to humans; it is responsible not only for mesothelioma but also for lung and larynx cancers. Consequently, the International Agency for Research on Cancer (IARC) categorizes asbestos within Group 1 of its list of carcinogenic agents. Despite this classification, the World Health Organization (WHO) estimates that approximately 125 million people remain exposed to this mineral in their workplaces worldwide, and that roughly 107,000 people die annually across the globe due to asbestos-related lung cancer, mesothelioma, and asbestosis.

Anatomically, malignant mesothelioma is most frequently located in the pleura (accounting for 60–70% of cases), followed by the peritoneal (30%) and pericardial (1–2%) regions. The disease is more prevalent in men than in women and is characterized by high mortality rates. According to reviewed medical literature, the life expectancy prognosis is severely poor, with a median survival rate ranging between 9 and 12 months for the epithelioid subtype, and dropping to just 4 months for sarcomatoid mesothelioma.

At the molecular level, mutations in tumor suppressor genes have been identified in the development of this neoplasm, alongside characteristic immunohistochemical markers indicative of a chronic inflammatory

environment. Therefore, an accurate diagnosis requires the integration of radiological findings, histological examinations, specific immunohistochemical panels, and a pleural biopsy obtained preferably via thoracoscopy.

To date, available therapeutic options have failed to demonstrate a significant improvement in overall survival rates, even under early detection scenarios. Consequently, it is imperative to understand and manage the hazards of asbestos through firm government commitments to reduce the incidence of this disease. Current studies agree that the relevance of researching malignant mesothelioma lies in its strong correlation with social determinants, such as employment conditions and public health policies. Finally, the adverse prognosis of this pathology, compounded by the high cost of immunotherapy—the treatment that has shown the best response so far—renders its management a highly complex challenge for both the medical community and the patient's family.

KEYWORDS: Malignant mesothelioma, pleural mesothelioma, pathophysiology, asbestos, public health policies.

INTRODUCCIÓN

El mesotelioma maligno es una enfermedad asociada a la exposición a asbesto (1)(2), mineral catalogado como agente cancerígeno por la IARC, esta enfermedad se produce por inhalación de fibras de aire contaminado en el lugar de trabajo y en zonas cercanas como viviendas y locales contruidos con materiales friables que contienen asbesto y que se convierten en una fuente silenciosa durante su mantenimiento, modificación o demolición. (3)(4)(5). La incidencia del mesotelioma está en aumento con un pico en los próximos 10 a 20 años y es responsable del 70% de las muertes anuales de origen ocupacional (5)(12). La localización más frecuente es la pleura (6)(7) es más frecuente en hombres, es altamente mortal y su pronóstico de vida es bajo (8)(9)(10). El asbesto se ha utilizado y se utiliza en diversas actividades tales como la construcción, industria automotriz, y está presente en materiales como revestimientos para pisos, tanques de agua, alcantarillado, tuberías (2). A nivel mundial 67 países han prohibido el uso de asbesto y su importación, sin embargo, la regulación no es clara y existen países en los que continúa su uso, sobre todo países de la región Asia-Pacífico (5). Si bien el principal agente identificado como causa del mesotelioma es el asbesto, también se ha identificado a la erionita y la balengorita, pues el potencial del asbesto de producir enfermedad no se limita al grupo mineral al que pertenezca, sino más bien a la capacidad para formar partículas de polvo fibrosas y alargadas, esta capacidad es inherente a la composición química y a la estructura física y puede estar presente en otros minerales análogos aun desconocidos o poco estudiados.(1) Se ha identificado otros factores adicionales dentro de la etiología del mesotelioma, entre ellos se

encuentra el factor genético, específicamente la expresión del gen BAP 1, un supresor de tumores, se ha identificado que una mutación en este gen está asociada a cierta predisposición tumoral.(13) Uno de los problemas identificados cuando se habla de mesotelioma es el tiempo de latencia entre la exposición al asbesto y la aparición de la enfermedad, el mismo que según los estudios revisados (14), puede ser entre 30 a 50 años. Por otro lado, los síntomas son inespecíficos y en algunos casos pasan desapercibidos y sumado a esto, una historia ocupacional incompleta e incluso desconocida, una exposición medioambiental generalmente involuntaria que podría afectar más a las mujeres, falta de medición de la exposición al mineral en tiempo e intensidad, todo eso constituyen una barrera para la investigación, y hacen que el diagnóstico sea tardío y como consecuencia con un pronóstico desfavorable. Asimismo, las pruebas de imagen no siempre son concluyentes (14), debiendo hacer uso de biopsia pleurales, haciéndose cada vez más complejo el abordaje de esta enfermedad. Por tales motivos, el objetivo del presente estudio es recopilar información sobre los agentes y factores de riesgo ocupacional, así como la fisiopatología, métodos diagnósticos y las principales medidas de prevención con la finalidad de una detección más temprana, y un mejor pronóstico de vida.

OBJETIVOS

- Recopilar información sobre los agentes y factores de riesgo ocupacional y la fisiopatología.
- Recopilar información sobre los métodos diagnósticos.
- Recopilar información sobre las medidas de prevención y pronóstico.

I. DESARROLLO DE TRABAJOS

1.1. Agentes De Riesgo y Fisiopatología Del Mesotelioma

1.1.1. Generalidades

Mesotelioma es una neoplasia rara y agresiva, que crece en la superficie de los tejidos como la pleura, peritoneo, cavidad pericárdica y túnica vaginal, la localización más común de mesotelioma es la pleura con un 65–70% de todos los casos, seguido del peritoneo 30% y pericardio 1–2%, es más común en hombres probablemente asociado a exposición ocupacional, la edad de presentación en promedio es la sexta década de vida, se estima que solo el 2% a 5% se presenta en las dos primeras décadas de vida (6) (7)

Siendo el mesotelioma pleural el más común, los estudios lo asocian a la dosis de exposición, ya que es necesario que una mayor cantidad de fibras de asbesto sean inhaladas para generar un mesotelioma peritoneal en comparación con la cantidad de fibras para generar cáncer de pulmón o mesotelioma pleural, en caso exista una exposición muy alta, las fibras de asbesto se acumulan en los pulmones y luego de ello viajan vía linfática hacia otros tejidos como el peritoneo, la hipótesis que se plantea es que en la mayoría de los casos la cantidad de asbesto es insuficiente como para llegar al peritoneo.(10)

1.1.2. Clasificación histológica del mesotelioma

Los tumores que se presentan en las membranas serosas, se caracterizan por su amplia diversidad en patrones morfológicos, los mismos que pueden coexistir en el mismo tumor. Los mesoteliomas se clasifican en 3 variantes histológicas principales: epitelioide, sarcomatoide y mixto/bifásico. Dentro de la variante

epitelioide, los patrones más comunes son: tubulopapilar sólido y trabecular. Menos frecuentemente pueden aparecer otros patrones: adenoide-quístico, células en anillo de sello, rabdoide, oncocitoide, células claras, células pequeñas, glomeruloide, pleomórfico y deciduoide. (15)

Según el estudio de Hui et al. (16) en donde se analizaron 24 casos de mesotelioma, el tipo histológico más común fue el epitelioide (15 casos, 62,5%), seguido del sarcomatoide (5 casos, 20,8%), deciduoide (2 casos, 8,3%) y un caso de mesotelioma desmoplásico y de bifásico.

En el estudio de Vorster et al (17), se analizaron 179 caso de mesotelioma de los cuales casi dos tercios ($n = 64,4\%$, $n = 174/270$) fueron del tipo epitelioide, seguido del subtipo bifásico (23.3%) y el sarcomatoide (12.2 %)

Los estudios revisados coinciden que el subtipo más común es el epitelioide , y con respecto a la sobrevida y la agresividad de los tipos histológicos aún se está investigando, en el estudio de Vorster et al (17) se encontró que los individuos con el subtipo sarcomatoide eran en promedio 5 años mayores en el momento del diagnóstico en comparación con los otros tipos histológicos, esto podría significar un mayor tiempo de latencia de este tipo histológico, adicionalmente se encontró que el tiempo de sobrevida de estos pacientes era de 7.3 meses luego del diagnóstico en comparación con 12.2 meses del subtipo epitelioide. Según Dunleavey et al (18) el tipo histológico que tiene una mayor tasa de supervivencia es el epitelioide sin embargo existen estudios recientes en los que se determina que cierto subtipo histológico epitelioide tendría un comportamiento muy similar al tipo sarcomatoide(9) , también se ha encontrado que algunos factores de mejor

pronóstico son el sexo femenino, el buen estado funcional al momento del diagnóstico, la edad menor de 70 años, la ausencia de dolor y la ausencia de pérdida de peso. (18)

Con respecto al mesotelioma epitelioide, uno de los principales retos es clasificarlo en base a su grado, inicialmente esto no era recomendado, sin embargo, recientes investigaciones han demostrado que el pronóstico está muy asociado a las diferencias morfológicas como la atipia nuclear, el recuento mitótico y la necrosis. (9), por ejemplo, existen dos patrones del mesotelioma epitelioide que muestran un pronóstico similar al del tipo sarcomatoide y bifásico que son el tipo pleomórfico y transicional, esto podría replantear una clasificación histológica más detallada del tipo epitelioide que permita un mejor abordaje, pues cuando se trata del tipo sarcomatoide y bifásico, esto aún no se recomienda. El segundo tipo histológico más común es el sarcomatoide, el mismo que está asociado a una supervivencia de 4 meses luego del diagnóstico en pacientes que no se sometieron al tratamiento quirúrgico, histológicamente se caracteriza por una proliferación de células fusiformes dispuestas en fascículos o en patrones desordenados que invaden el tejido adiposo y/o el pulmón parénquima¹, la necrosis y las mitosis atípicas son frecuentes. Y Finalmente el tipo histológico bifásico o mixto se caracteriza por presentar componentes del tipo epitelioide y sarcomatoide, al menos 10% de cada componente es necesario para determinar, sin embargo, para dar el diagnóstico definitivo, se sugiere que independientemente de los porcentajes de cada componente, se informe del mismo en el resultado de la biopsia. (9)

1.1.3. Mesotelioma: sexo y edad

Antes de 1950 la incidencia de mesotelioma tanto en hombres como en mujeres era similar con un promedio de 1 a 2 casos por millón de personas, sin embargo, el incremento del uso comercial de asbesto en la primera mitad del siglo XX, aumentó la incidencia de mesotelioma maligno pleural principalmente en hombres más no en mujeres, esta tendencia se ha mantenido a lo largo de los años, siendo para los años 90 de 16.3 por millón en hombres y 2.6 por millón en mujeres. Esto se explica por la exposición ocupacional históricamente más frecuente en hombres que en mujeres.(10) , sin embargo durante la segunda guerra mundial muchas mujeres tomaron los lugares de hombres en empleos con exposición a asbesto, y esto no se asoció a un incremento de la incidencia de mesotelioma en mujeres, así mismo la exposición no solo ocurrió en el lugar de trabajo sino también en el medio ambiente , esto se demostró en los años 30 y 40 cuando los niveles de asbesto en la fábricas eran muy altos y suficientes para causar mesotelioma maligno en las esposas de los trabajadores cuando estas manipulaban su ropa de trabajo . Según el estudio de Chua et al.(19) las mujeres con diagnóstico de mesotelioma, presentan tumores menos agresivos y una supervivencia mayor, estos autores investigaron la expresión de la proteína Ki-67 y los receptores esteroideos de estrógeno, progesterona y andrógenos en los mesoteliomas , concluyeron que la proteína Ki -67 se presenta en mayor proporción en los tumores correspondientes a hombres que a mujeres, adicionalmente consideran de gran importancia determinar el papel de los receptores esteroideos y su implicancia en la proliferación celular de los mesoteliomas. Asimismo Pinton et al.(20) en su investigación a través de estudios

inmunohistológicos en pacientes con diagnóstico de mesotelioma maligno encontró que la expresión del receptor de estrógeno ER beta, era un factor de mejor pronóstico de supervivencia, adicionalmente estudios in vitro confirmaron que el tratamiento con 17beta-estradiol produjo una inhibición de la proliferación celular en los mesoteliomas malignos, mediada por el receptor ER beta, la hipótesis que plantean estos autores Chua et al (19) y Pinton et al (20) es que existe un posible mecanismo asociado a las hormonas sexuales y sus receptores que podría explicar la baja incidencia del mesotelioma maligno en mujeres. (10)

Con respecto a la edad de presentación del mesotelioma los estudios revisados determinan que la edad promedio de presentación es la 4 y 6 década, según el estudio de Hui la edad de los pacientes fue entre 17-88 años, (16)

1.1.4. Agentes y factores de riesgo ocupacional del mesotelioma

1.1.4.1. Asbesto

El asbesto es una fibra de silicato, el riesgo de desarrollo de mesotelioma depende del tipo, tamaño y cantidad de exposición a este mineral, existen dos tipos de fibras: serpentinas que son largas y onduladas y los anfíboles que son delgadas y alargadas. Según los estudios estas últimas se asocian a un mayor riesgo de mesotelioma (12), sin embargo, se ha identificado que el crisotilo variedad perteneciente al tipo serpentinas, también causa cáncer de pulmón, laringe, ovario, mesotelioma y asbestosis, el crisotilo se sigue usando ampliamente. (5)

La exposición a asbesto ha sido considerada como la principal causa de mesotelioma, el aumento de la incidencia de casos de mesotelioma en países con altos índices de desarrollo y producción, indica un mayor uso de este mineral en

las actividades industriales, muchas de las cuales aún continúan vigentes y sin regulación.

A nivel mundial 140 países aún permiten o tienen un control muy escaso sobre el uso del asbesto, en Latinoamérica Honduras, Argentina, Uruguay y Chile lo manufacturan, Europa es el continente que más ha avanzado en la lucha contra el asbesto (21)

De acuerdo a la Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), se estima que la incidencia del mesotelioma maligno en los Estados Unidos es de 1-2 millones en estados con mínima exposición a fibras minerales y 10-15/millón en estados donde se encontraban grandes cantidades de asbesto. El desarrollo del mesotelioma maligno, fue asociado inicialmente a la exposición al asbesto de uso comercial en la primera mitad del siglo 20th, antes de esa fecha los mesoteliomas malignos eran muy raros, sin embargo, actualmente el Mesotelioma Maligno es responsable de 3000 muertes anuales en los Estados Unidos y 5000 en Europa Occidental. (10)

El índice de riesgo según el estudio de Huang et al. (22), depende de la duración de la exposición al asbesto, sin embargo, este mismo estudio determina que el cese de la exposición no disminuye el riesgo después de 10 años de exposición, por otro lado, el riesgo aumentaría con la coexposición a minerales que incluyen fibras cerámicas refractarias.

Países como Australia, Estados Unidos y Alemania con altos índices de desarrollo han presentado una disminución de la incidencia de mesotelioma, lo que está asociado a la prohibiciones de uso de este mineral en estos países, sin embargo

existen muchos otros países en lo que la legislación no es clara y la incidencia podría aumentar, como es el caso de Corea del Sur, por otro lado la disminución de la incidencia en personas jóvenes y en varones también está asociada a las regulaciones sobre la prohibición de uso de este mineral en actividades laborales, sin embargo el aumento de casos en mujeres podría estar asociado a una exposición ambiental , dentro de ella una exposición paraocupacional como sería el contacto con la ropa de trabajo de los esposos que están expuestos a este mineral en el trabajo (12) (22), y con respecto al tema ambiental la identificación de áreas de residencia cercanas a zonas geográficas en donde el asbesto se encuentra de manera natural (Naturally Occurring Asbestos -NOA), como por ejemplo California, lugar en el que la composición rocosa de las montañas contiene proporciones importantes de NOA , también es de suma importancia , en este lugar según el estudio de Pan et al. (23) se logró identificar información que sustentó la hipótesis de que la exposición medioambiental (residencia próxima a NOA) está significativamente asociada al incremento de riesgo de mesotelioma maligno en California (23). Adicionalmente existe una exposición inadvertida medioambiental de la población general, pues muchas construcciones han sido edificadas con materiales que contienen asbesto y al deteriorarse, se desgastan o se rompen y podrían desprender fibras de este mineral, las mismas que se encontrarían en la atmósfera y tendrían contacto con seres vivos (21) Por otro lado la aparición espontanea del mesotelioma también puede ocurrir, aunque con una incidencia muy baja de 1 en 1 millón (12)

1.1.4.2. Características minerales de las fibras de tipo asbesto

Asbesto es un término que se ha utilizado para identificar a un número de minerales de silicato capaces de producir fibras delgadas y flexibles cuando se trituran, debido a estas características, estos minerales cobraron gran importancia industrial y económica principalmente desde la segunda mitad del siglo XX. El término “asbesto” no tiene ningún significado mineralógico definitivo, pero se aplica a varios minerales, que en determinadas circunstancias cristalizan de manera asbestiforme o en apariencia a ese mineral. El término “asbestiforme” describe un patrón de crecimiento caracterizado por haces de fibras finas, largas y separables que se a menudo son flexibles y resistentes al calor y productos químicos. (1)

Existen dos formas de asbesto serpentinas (crisotilo) y anfíboles (que incluye al crocidolita, amosita, tremolita, actinolita y antofilita) (24).

El centro Internacional de Investigaciones sobre el cáncer ha clasificado al asbesto y todas sus variedades en la categoría de sustancias carcinogénicas para el ser humano, si bien se ha mencionado que la incidencia de enfermedades relacionadas con el asbesto depende del tipo, tamaño, dosis de exposición a las fibras, aun no se ha determinado un umbral de riesgo carcinogénico para el asbesto incluido el crisotilo, por esta razón la Organización Mundial de la Salud, ha considerado que la mejor opción es detener el uso de todas las variantes de asbesto (5). La IARC, concluye que existe evidencia suficiente en humanos para determinar que todas las formas de asbesto son carcinogénicas (grupo 1), y que el asbesto causa mesotelioma, cáncer de pulmón, laringe y ovario, y que existe una asociación

positiva entre todas las formas de asbesto y el cáncer de faringe, estómago y colorrectal. (3)

Las definiciones mineralógicas en la actualidad usadas para “asbesto” se basan en las propiedades que hacen (o hicieron) que el material sea valioso como mercancía, es decir, larga, delgada, flexible, fibras con alta resistencia a la tracción y resistencia al calor y a los productos químicos. (1), por su excelente resistencia al calor, el asbesto se utiliza para fabricar productos que requieren propiedades aislantes, incluidos los revestimientos de tuberías, cables, placas de yeso, aislamiento eléctrico, embragues de automóviles y pastillas de freno para la construcción de fábricas, centrales eléctricas, edificios públicos, viviendas, barcos, locomotoras., camiones y automóviles. La flexibilidad y resistencia al ataque alcalino de las fibras de asbesto las hace ideales para productos tales como tejas, baldosas y revestimientos para pisos, tanques de agua, alcantarillado y tuberías de agua, su flexibilidad estructural también se presta para la industria textil donde fue incorporado en la fabricación de mantas ignífugas, guantes resistentes al calor y telones de escenario (2)

El potencial del asbesto de producir enfermedad no se limita al grupo mineral o clasificación al que pertenezca , sino más bien a la capacidad para formar partículas de polvo fibrosas y alargadas, esta capacidad es inherente a la composición química y a la estructura física , cabe destacar que algunas partículas producidas por trituración de análogos al asbesto (comparables en tamaño y proporciones), no han sido estudiadas para determinar su potencial tóxico, algunos científicos consideran que estos análogos deben ser tratados con igual

precaución siempre y cuando cumplan con los mínimos requisitos para la longitud de la fibra.

Algunas enfermedades que se atribuyen a la exposición al “asbesto” no lo atribuyen a la exposición a minerales de “tipo asbesto”, pues existen otros minerales que producen fibras elongadas, polvo, y tienen propiedades físicas y químicas similares al asbesto, muchas de ellas producen las mismas enfermedades bajo ciertas condiciones, algunas de ellas son la erionita y la balangeorita, de las cuales se hablará a continuación. (1)

1.1.4.3.Erionita

El asbesto es considerado como la principal etiología de mesotelioma, sin embargo existen otros estudios que identifican a otros minerales que podrían estar implicados en esta causalidad como la erionita una fibra mineral que se encuentra en la naturaleza y pertenece a un grupo de minerales llamado zeolitas, que se encuentra principalmente en rocas volcánicas , se han descrito depósitos en Turquía país en el que se identificaron casos de mesotelioma maligno en la región de Anatolia de los cuales 50% fueron causados por erionita y este mineral también se encuentra en Estados Unidos existe una región contaminada con Erionita en la que se ha identificado una alta incidencia de cáncer de pulmón y mesotelioma. Estudios en animales han confirmado el alto potencial carcinogénico de la erionita incluido el mesotelioma maligno, sin embargo, el mecanismo carcinogénico aún es desconocido, se plantea podría ser similar al del asbesto. (10) (25)

También se ha identificado a la la fluoroedenita es una fibra mineral cuya composición es similar a la actinolita-tremolita, extraída de depósitos de rocas en

Biancavilla(Italia), usada para material de construcción, en esta localidad se encontró un aumento de 10 veces en las neoplasias pleurales (25)

1.1.4.4.Balengeorita

Este mineral es un magnesio fibroso rico en hierro, silicato con una estructura compleja a menudo entrelazada con depósitos de crisotilo. Comprende alrededor del 0,2% al 0,5%. contaminación del crisotilo de la mina San Vittore en Balangero, Italia. El mineral fibroso tiene similitudes morfológicas pero menor biodurabilidad que los minerales de tipo anfíboles. La implicancia de este mineral anfíbólico fibroso en la inducción del mesotelioma en Balangero, Italia, es controvertida debido a que la mina Balangero ocasionalmente importaba anfíbole comercial desde Sudáfrica; y los mineros de Balangero presentaron en el análisis de sus tejidos, fibras comerciales de anfíbole(crocidotile y amosita), así como tremolita amphibole no comercial (25)

1.1.4.5.Radiación

La radiación también ha sido identificada como etiología en el mesotelioma, casos reportados de mesotelioma maligno (peritoneal y pericárdico) como consecuencia de radioterapia en tumores en la infancia específicamente linfoma Hodgking y no Hodgking, El dióxido de torio en suspensión (ThO₂) material de contraste que se usaba principalmente para angiografía cerebral, también fue asociado a tumores incluidos mesotelioma pleural, pericárdico, carcinoma hepatocelular , hemangioendothelioma, los mismos que fueron reportados después de la administración de dicho contraste. Mesoteliomas también han sido

reportados tras la exposición ocupacional a radiación gamma y radionucleidos internos. (25)

1.1.4.6.Virus

Se ha considerado un posible rol del virus del simio 40 (SV40) en la etiología del mesotelioma, este virus infecta a macacos asiáticos, el mismo que en individuos inmunocompetentes genera una infección inaparente, lo que no sucede con individuos inmunocomprometidos, este virus ha sido estudiado in vitro observándose cambios tumorales en inyecciones intrapleurales e intracardíacos en roedores. Se cree que la exposición a SV40, en humanos fue luego de la administración de vacunas de polivirus atenuados, las cuales usaron para su elaboración tejido renal infectado de monos, entre 1954 y 1963 millones de personas se expusieron a este virus por esta vía. El genoma viral del SV40 contiene proteínas oncogénicas y T antígenos que inactiva la actividad supresora del p53, algunos estudios han encontrado segmentos de ADN de SV40 o proteínas del mismo en mesoteliomas, sin embargo, la detección de SV40 en mesoteliomas ha sido variable, muchos laboratorios no han podido confirmar su presencia en casos de mesotelioma, adicionalmente existe cierta inconsistencia en la capacidad de los laboratorios para detectar secuencias de SV40 en el mismo espécimen. En general, el papel del SV40 como agente etiológico del mesotelioma en humanos no es convincente (25)(10)(24)

1.1.4.7. Factores Genéticos

Dentro de los factores genéticos, se encuentra la proteína 1 asociada a BRCA1(BAP1) es un gen supresor de tumores ubicado en el cromosoma 3p21. Las mutaciones de la línea germinal BAP1 se han asociado recientemente con un mayor riesgo de una variedad de tumores entre ellos el mesotelioma maligno, melanoma cutáneo y uveal, carcinoma renal de células claras y carcinoma de células basales. El mesotelioma es el segundo tipo de cáncer más frecuente seguido del melanoma uveal en pacientes con BAP1–TPDS (Síndrome de predisposición tumoral relacionado con BAP1) (13)

Se ha identificado que ratones que expresan BAP 1 son más sensibles al asbesto pues a bajas cantidades desarrollan mesotelioma maligno en comparación con ratones silvestres , esta afirmación podría ser utilizada también en humanos pero no ha sido ampliamente estudiada , adicionalmente la exposición ambiental es generalmente involuntaria y desconocida .Aún faltan estudios que determinen el tipo de tumor desarrollado con la presencia del BAP-1, es posible que tenga que ver con el tipo de cancerígeno al que se ha expuesto, pues se estudió un caso en el que una persona que no estuvo expuesta a asbesto ni doméstico ni ocupacional y que murió de carcinoma mucoepidermoide de la base de la lengua, mientras que su madre, su tía materna y su abuela que estuvieron expuestas al asbesto doméstico desarrollaron mesotelioma maligno (13)

1.1.4.8.Otros factores de riesgo a estudiar

En el estudio de Hernández-Solís, et al. (26), se analizaron casos de mesotelioma maligno y se incluyeron variables como: antecedentes familiares de cáncer, tabaquismo, exposición al humo de leña y asbesto, los resultados demostraron que el 86.9 % de los casos no tenían antecedentes de exposición a asbesto, por lo que los autores proponen una etiología multifactorial que incluya factores genéticos, exposición a otro tipo de minerales y fibras sintéticas, así mismo en el estudio de Hui et al. (16), en donde se analizaron 24 casos de mesotelioma maligno, ninguno presentó antecedentes de exposición a asbesto.

En el estudio de Lacourt et al. (28), se identifica que el 35% de los casos de mesotelioma maligno no son atribuibles a la exposición a asbesto, sin embargo, la subestimación de la exposición no ocupacional a este mineral (doméstica y ambiental), podrían explicar este porcentaje, así como también otros factores de riesgo.

1.1.5. Fisiopatología: Carcinogénesis por exposición al Asbesto

La carcinogénesis por exposición al asbesto está explicada por varios mecanismos, iniciando por la dosis de exposición y la duración de la misma, pudiendo ser aguda (dosis altas en poco tiempo), o crónica (dosis bajas en largo tiempo), adicionalmente algunos estudios determinan que el cese de la exposición luego de 10 años, no disminuye el riesgo de desarrollo de mesotelioma (22), lo que podría estar asociado al gran daño celular que producen estas fibras.

Con respecto a las características de las fibras de asbesto y su potencial cancerígeno se ha estudiado que está relacionado con la longitud y el diámetro de

las mismas .Con respecto al cáncer de pulmón se ha identificado que fibras de más de 20 μm y más delgadas de 0,3 μm son de especial preocupación (estudios realizados en animales y epidemiología humana) y con respecto al mesotelioma también se identificó que las fibras más delgadas y más largas eran las que tenían mayor potencial cancerígeno (estudios en animales y humanos). Sin embargo, algunos investigadores aún están evaluando las implicancias de las fibras entre 0,5 y 5,0 μm , en parte debido a su mayor número en nubes de polvo y en retención pulmonar. (1) (29)

Los procesos implicados en el desarrollo del cáncer están asociados a las vías de regulación del ciclo celular, la inactivación de genes supresores de tumor, la resistencia a la apoptosis, y la inestabilidad genómica

Existe una inflamación crónica y un estrés oxidativo como respuesta a la presencia de las fibras de asbesto ,se generan especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) y de nitrógeno (RNO, por sus siglas en inglés), esto está asociado a daño celular y a la mutagenicidad .Una vez que las fibras de asbesto ingresan se activan los macrófagos y la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés), el asbesto también induce la expresión del receptor TNF- α (TNF-R1) en la superficie de la célula mesotelial y este receptor activa la vía intracelular del factor nuclear kB (NF-kB, por sus siglas en inglés) , esto provoca inhibición de la apoptosis, inestabilidad genómica, proliferación celular, lo que conlleva a remodelación tisular, angiogénesis y extravasación de células tumorales (24)

Las fibras de asbesto que no pudieron ser fagocitadas por los macrófagos, se movilizan a la pleura, al peritoneo y pueden permanecer por años lo que desencadena un proceso inflamatorio crónico. (29). En la pleura estas fibras producen cambios que se evidencian a través de placas y se visualizan con Rayos X o TAC, estas placas se caracterizan por engrosamiento de pleura parietal o diafragmática compuestas principalmente por tejido conectivo colágeno, en ocasiones estas placas se pueden observar después de infecciones, su presencia es resultado de la exposición previa al asbesto, aparecen 20-40 años luego de la exposición, tienden a calcificarse y no dan síntomas, sin embargo la presencia de placas en pacientes con mesotelioma, aún está siendo estudiada por lo que su uso como biomarcador de exposición al asbesto aun es limitada (24).

Como parte de la fisiopatología del mesotelioma maligno, se ha identificado mutaciones en genes supresores de tumores como el gen de la proteína 1 asociada a BRCA1 (BAP1), el gen inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A), el gen de la neurofibromina 2 (NF2), sin embargo los estudios demuestran que es necesario una acumulación de mutaciones para el desarrollo del mesotelioma maligno y no la presencia de solo algunas específicas, hipótesis sustentada por el largo periodo de latencia de esta enfermedad. (29) (30)

1.2.Diagnóstico del Mesotelioma

Parte muy importante del diagnóstico de mesotelioma es la historia ocupacional , como se ha explicado en el apartado anterior la etiología principal es la exposición al asbesto , exposición muchas veces desconocida por parte de familiares de trabajadores y habitantes de zonas en donde existe este mineral de manera natural así como residentes de edificios construidos con algún material que lo contenga, por esa razón es trascendental que individuos con esos antecedentes reciban seguimiento estricto . Según Wang et al, el riesgo de desarrollar mesotelioma es 24 veces más alto en personas que tienen historial de exposición a asbesto en comparación con personas que no han estado expuestos a este mineral. (31)

Hasta la fecha el diagnóstico de mesotelioma representa un reto , esto se debe principalmente a que los hallazgos clínicos pueden simular otras patologías y los síntomas son comunes a muchas otras afecciones incluso benignas, precisamente porque la evolución del mesotelioma es lenta (latencia de 40-50 años) , una gran mayoría de pacientes presentan sintomatología en etapas avanzadas de la enfermedad y por el contrario muchos son asintomáticos, por esa razón aquellos individuos con efusión pleural e historia de exposición a asbesto, deben ser monitoreados de cerca incluso si la efusión pleural desaparece de manera espontánea. (32)(33).

Otro reto también lo constituye el diagnóstico diferencial del análisis del líquido proveniente de derrame pleural, estudios determina que incluso usando toracocentesis o biopsia pleural el 25-40% de estos derrames permanecen sin diagnosticar (32) , al respecto en el estudio de Guo et al, en el que evaluaron 92

diagnósticos patológicos de mesotelioma maligno , los especímenes incluían tejido de biopsia y biopsias con aguja fina, las muestras fueron evaluadas por dos grupos de expertos y fueron sometidas a pruebas inmunohistoquímicas , los resultados de este estudio confirmaron el diagnóstico de mesotelioma maligno en 35.3 % de los casos de tumores pleurales, 67% en tumores peritoneales y 100% en tumores de túnica vaginal, es decir de manera general confirmaron el diagnóstico en un 56.5%, lo descartaron en un 17.4% y hubo un diagnóstico incierto en un 26% de los casos, los autores concluyen que existió un diagnóstico inexacto principalmente en tumores de origen pleural , identificándolos erróneamente con metástasis de carcinomas de pulmón, riñón y otros órganos, la razón que los autores otorgan a esta diferencia entre el diagnóstico inicial y la obtenida en el presente estudio es la mala interpretación y el uso incompleto de inmunotinciones , asimismo la tendencia a hacer un diagnóstico definitivo incluso cuando la evidencia no era la adecuada y era necesario otra biopsia. Otro estudio con conclusiones similares es el de Goldberg et al, en el que un grupo de expertos franceses confirmaron el diagnóstico del mesotelioma en un 67% de los casos, lo descartaron en un 13%, y diagnóstico incierto en un 20% de los casos (34)(35)

1.2.1. Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas del mesotelioma dependen de la localización del mismo, de manera general los pacientes con mesotelioma pleural cursan con tos, dificultad respiratoria, y dolor en el pecho, existe además derrame pleural con múltiples nódulos o engrosamiento pleural difuso , cuando la enfermedad está más avanzada también se presentan cambios producto de la compresión de los órganos del mediastino como disfagia, disfonía e incluso edema facial y del cuello, los

pacientes con mesotelioma peritoneal cursan con síntomas inespecíficos como pérdida de peso, astenia ,por otro lado los síntomas más característicos son dolor abdominal y ascitis, y en caso exista obstrucción intestinal se podría cursar con alteraciones en la coagulación , anemia y fiebre, los pacientes con mesotelioma pericárdico cursan con pericarditis crónica, taponamiento cardiaco y falla cardiaca (16)(31)(36)

Según la guía de práctica clínica británica sobre mesotelioma pleural, los síntomas iniciales de presentación en porcentaje de frecuencia tras la evaluación de 90 casos, fueron dolor en un 69%, disnea 59%, fiebre, escalofríos y sudores 33%, debilidad, fatiga malestar 33%, tos 27%, pérdida de peso 24%, anorexia 11%, sensación de pesadez en el pecho 7%, ronquidos 3%, saciedad precoz 2%, mialgias 2% (37)

Según Wang et al, el mesotelioma pleural maligno rara vez presenta metástasis a distancia y el síndrome paraneoplásico es poco común. El mesotelioma maligno pleural debe distinguirse de otros diagnósticos como la enfermedad pleural benigna y otros tumores malignos con metástasis pleurales como es el cáncer de pulmón, sarcoma y otros tumores sólidos) al respecto los estudios de imagen tienen un rol importante, sin embargo, los estudios de patología son los principales métodos para el diagnóstico diferencial (31)

A pesar de que el síndrome paraneoplásico es poco común en mesotelioma maligno se han reportado producción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome nefrótico, síndrome antifosfolípido, polineuropatía, vasculitis, o incluso producción de anticuerpos anti-Ma2 en este diagnóstico. (38)

1.2.2. Diagnóstico por Imágenes

La patología pleural se presenta unilateralmente de manera típica, la bilateralidad es muy rara constituyendo solo el 3% de los casos, en el 94% de los casos existe un derrame pleural del lado afectado, sin embargo, la diferenciación entre un mesotelioma maligno pleural y una metástasis pleural, podría significar un reto. La presencia de placas pleurales es un indicador de exposición a asbesto, pero no es un indicador de malignidad por sí mismo. (37)

Si bien existen hallazgos radiológicos característicos en mesotelioma, es importante entender que podría haber un amplio espectro de hallazgos que simulen otras patologías, el mesotelioma maligno radiológicamente podría parecer un cáncer de pulmón si se presenta como una masa solitaria localizada o un nódulo simulando una enfermedad pulmonar intersticial, existen casos aislados de mesotelioma maligno que debutaron con un empiema agudo pleural con quilotórax como consecuencia de la obstrucción linfática o de nódulos linfáticos metastásicos en la fosa supraclavicular. A pesar de que es muy poco común el mesotelioma maligno también podría debutar con síntomas asociados a las metástasis a distancia, muchos órganos se han reportado como sitios de metástasis en mesotelioma: hueso, mama, cabeza y cuello, intestino riñón, hígado, musculo, páncreas, cavidad oral, piel y cerebro. (38)

Un adecuado diagnóstico de mesotelioma maligno incluye una combinación de exámenes de imagen y exploraciones invasivas, podemos dividir las pruebas en invasivas y no invasivas. Las no invasivas incluyen: tomografía computarizada, resonancia magnética, ultrasonido, tomografía por emisión de positrones (PET-CT

o PET- MRI) y las pruebas invasivas incluyen biopsia pleural, toracoscopia interna, toracoscopia quirúrgica, mediastinoscopia, y laparoscopia. (31)

1.2.2.1. Tomografía Axial Computarizada

La tomografía computarizada es el examen de elección en el diagnóstico radiológico, allí se muestra engrosamiento pleural difuso y lesiones nodulares, aunque es poco sensible para valoración de afectación mediastínica o contralateral. (39) Dado su relativo bajo costo y disponibilidad la tomografía computarizada se usa para diagnóstico, estadiaje, y monitoreo de lesiones pleurales luego de iniciado el tratamiento, sin embargo, muchos autores han cuestionado la utilidad de la tomografía computarizada para diferenciar entre enfermedades malignas o benignas de la pleura. (40)

En el estudio de Hallifax et al, investigaron la sensibilidad y la especificidad del uso de tomografía computarizadas para detectar patología pleural maligna contrastándolo con resultados de biopsias obtenidas por toracoscopías, y se concluyó que la sensibilidad de la tomografía era de 68% y la especificidad de 78%, con valor predictivo positivo de 80% y un valor predictivo negativo de 65%. En este estudio una proporción importante de pacientes que estaban siendo investigados por patología maligna pleural, si los diagnosticaron con dicha patología a pesar de un resultado negativo en la tomografía, por lo que los autores concluyen que se debe reevaluar el uso solo de tomografía computarizada para determinar a qué pacientes se les realiza biopsias pleurales. (41). Cuando se trata de patología pleurales la utilidad de la tomografía es inequívoca, sin embargo, se

ha reportado falsos negativos especialmente en mesotelioma. Se recomienda el uso de tomografía torácica y abdominal para un estadiaje inicial. (42)

1.2.2.2.Tomografía Por Emisión De Positrones PET-CT

La PET-CT es útil en proveer información sobre funcionalidad de tejidos y órganos puede ayudar para evaluar nódulos a distancia sin embargo el mesotelioma maligno tiene una relativamente baja actividad metabólica. Se ha identificado que una valor de SUVmax mayor a 2.0 diferencia entre una lesión maligna de una benigna en la pleura con una sensibilidad de 88-100% y una especificidad de 88-92%, sin embargo existen algunas causas de falsos negativos como pequeño volumen tumoral o actividad proliferativa baja, características de los mesoteliomas epitelioides en etapas iniciales (37), por lo que algunos pacientes que se encuentren en un estadio temprano de la enfermedad, podrían tener un resultado falso negativo con PET-CT, asimismo pacientes con antecedentes de pleurodesis, o condiciones que impliquen inflamación crónica como artritis reumatoide, pleuresía tuberculosa, derrames paraneumónicos podrían dar resultados falsos positivos, algunos estudios no recomiendan el uso de PET-CT para distinguir entre derrames pleurales malignos y benignos.(36)

La PET-CT se utiliza principalmente para la evaluación de la estadificación de pacientes quirúrgicos. En comparación con la TC sola, la PET-CT tiene mayor especificidad en la estadificación del estadio II (77% vs. 100%, $p < 0,01$) y estadio III (75% vs. 100%, $p < 0,01$) del mesotelioma maligno pleural, aunque esto aún está en investigación ya que existen estudios que demuestran que la sensibilidad de la PET-CT para las etapas N1 y T4, el MPM es baja (38% y 67%, respectivamente).

Las primeras metástasis del mesotelioma maligno son a los nódulos del mediastino, antes que, a los nódulos hiliares, por lo que se recomienda una mediastinoscopia o un ultrasonido endobronquial para exploración de los nódulos del mediastino en pacientes candidatos a la cirugía. (31)

1.2.2.3. Resonancia Magnética

La resonancia magnética de tórax tiene mayor sensibilidad para evaluar la pared torácica, la columna vertebral y el diafragma o lesiones vasculares, también se usa en pacientes que tienen alguna contraindicación con agentes de contraste yodado. (31)

Desde que la resonancia magnética ha mostrado mejores resultados en evaluación de tejidos blandos en comparación con la tomografía se usa para el estadiaje. La resonancia magnética es más sensible para encontrar invasión diafragmática o de la pared torácica, pero menos sensible para detectar nódulos linfáticos metastásicos pleurales y viscerales. La resonancia magnética también se usa en pacientes candidatos a regímenes agresivos de terapia multinodal para evaluación de pared torácica e invasión diafragmática cuando el contraste yodado está contraindicado. A pesar de su utilidad la resonancia magnética no es un examen que se use muy frecuentemente en el diagnóstico o estadiaje del mesotelioma maligno, esto debido a lo elevado del costo, disponibilidad limitada y tiempos prolongados de toma de imágenes. La sensibilidad de la MRI puede ser muy alta, hasta un 92% en pacientes seleccionados. (40)(36)

Estudios demuestran que la MRI, tiene un gran potencial para distinguir condiciones pleurales benignas de malignas, el engrosamiento pleural tiende a

mostrar una hiperintensidad no homogénea en imágenes ponderadas en T2 y mejora en imágenes ponderadas en T1, luego de la inyección de gadolino , por el contrario condiciones benignas tienen baja señal en ambas secuencias (37)

1.2.3. Diagnóstico Patológico

EL examen patológico se basa en la evaluación del tejido tumoral el mismo que puede ser extraído de muestras obtenidas por toracoscopias, cirugías abiertas, biopsias con aguja gruesa guiadas por ultrasonido, biopsia por aspiración, citología de derrame pleural, o muestras más extensas como neumonectomía extrapleural.

Existen tres formas para obtener muestras de tejido: guía por ultrasonido, guía por tomografía y la toracoscopia (anestesia local toracoscópica), para un mejor análisis molecular se requiere de tejidos provenientes de biopsia pleurales, los estudios determinan que las mejores muestras que se obtuvieron fueron a través de toracoscopías LAT (95%), seguidas de las guiadas por TC (86%) y ecografía (77%) (36)

Por lo que la toracoscopia está indicada para la evaluación del derrame pleural y es la técnica de elección para la obtención de muestra por biopsia guiada (39)(36) (43)

Sin embargo cuando el derrame pleural es circunferencial ,resulta muy difícil acceder a la cavidad pleural y la toracoscopia encuentra limitaciones , por lo que la ultrasonografía es considerada como la técnica de elección para guiar la obtención de la biopsia, también se usa cuando existe una lesión focalizada en la pleura, adicionalmente otra ventaja de la ultrasonografía es que es mucho más económica que la tomografía, los autores concluyen que la ultrasonografía representa una técnica suplementaria importante en la evaluación de la extensión de la patología

Dada su rareza y la superposición de características microscópicas con otras afecciones, el diagnóstico histológico del mesotelioma difuso puede ser un desafío. (31) e incluso se vuelve particularmente difícil cuando se trata de variantes con muchos cambios morfológicos como los que se describen en el de tipo células claras, células pequeñas, de células en anillo de sello, pleomórfico, de tipo adenomatoide, linfohistiocitoide y tipo deciduoide siendo este último fácilmente confundido con otras neoplasias e incluso lesiones peritoneales no neoplásicas (38)(45)(46)

El mesotelioma se clasifica de manera histológica en 3 tipos: epitelioide, bifásico(mixto), sarcomatoide, lo cual es importante para su pronóstico y tratamiento (46)

Según la guía de Mesotelioma 2025 de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el diagnóstico de mesotelioma se tiene que cumplir las siguientes condiciones:

1. Lesión difusa y no localizada: Correlación con hallazgos radiológicos y clínicos, el 99% de los mesoteliomas son difusos, muy raro que sean localizados y si así es, el pronóstico y evolución es distinto.
2. Las células lesionales son mesoteliales: Para esto es necesario confirmar con estudios inmunohistoquímicos la diferenciación de células mesoteliales en el tumor.
3. Las células lesionales son malignas: Es necesario determinar la malignidad de las células mesoteliales a través de estudios histológicos para lo cual algunas características incluyen: 1) invasión del tejido adyacente, como el tejido adiposo o fibroso, tejido y músculo esquelético; 2) afectación serosa de espesor total; y 3) formación de nódulos expansivos (considerados como un tipo de tejido fibroso invasivo). La presencia de invasión tisular se considera el criterio más fiable para distinguir el mesotelioma de las proliferaciones mesoteliales reactivas. Por otro lado, las características "preocupantes" como necrosis, atipia citológica y mitosis deben ser interpretadas con precaución, ya que cada uno puede estar presente en la pleuritis reactiva y no necesariamente indica malignidad. (46)

El mesotelioma maligno se acompaña por derrame pleural, la citología de este líquido se usa como método para el diagnóstico inicial, sin embargo, la sensibilidad de este examen es baja, especialmente para el mesotelioma tipo sarcomatoide pues

el tipo de células que lo caracterizan no se encuentran en la cavidad pleural, por esa razón el análisis citológico del líquido pleural no se recomienda como un examen de rutina para diagnóstico de base del mesotelioma maligno. Sin embargo, en pacientes en quienes no se pueda extraer tejido pleural y en los que exista suficiente cantidad de células del mesotelioma se puede usar la inmunohistoquímica y fluorescencia. (31) (46)

Según la investigación de Ascoli et al, en donde cita a la ADRI(Asbestos Disease Research Institute), quienes a través de su grupo de expertos, establecen que una “muestra de tejido” es necesaria para evaluar el fenotipo mesotelial y la invasión , y la inmunohistoquímica es esencial para el diagnóstico incluyendo marcadores positivos y negativos, por otro lado en las recomendaciones del Comité Italiano de Patología se determina que la citología es una herramienta muy valiosa para diagnóstico de mesotelioma cuando es realizada por expertos patólogos , combinada con caracterización inmunohistoquímica. (47)

1.2.4. Inmunohistoquímica

Marcadores que confirman la diferenciación mesotelial:

La inmunohistoquímica, se usa de manera integral para el diagnóstico patológico de mesotelioma, e incluye principalmente los siguientes marcadores: positivo para la confirmación de la diferenciación mesotelial WT1, calretinin y D2-40; marcadores para adenocarcinoma negativos como el CEA, factor de transcripción tiroideo (TTF-1) y claudin -4. Se recomienda incluir al menos dos marcadores mesoteliales y dos marcadores adenocarcinoma negativos para establecer el diagnóstico. (37) (46)

Otro marcador son las queratinas de amplio espectro como AE1/AE3, pancitoqueratina, MNF 116, estas no son específicas y se expresan en mesoteliomas y carcinomas, es importante tener en cuenta que el estroma mesotelial también puede ser reactivo a queratina, por lo que no se puede usar para diferenciar entre condiciones malignas y benignas (48)

Los mesoteliomas tipo sarcomatoide muestran expresión ausente o focalizada a la mayoría de marcadores mesoteliales, siendo para este el marcador más sensible D2-40/podoplanin, recientemente se está investigando al GATA3 como marcador diagnóstico del mesotelioma sarcomatoide (46)

Marcadores que confirman la proliferación maligna del mesotelioma

BAP 1, MTAP IHC y CDKN2A(p16) FISH son los marcadores establecidos para el diagnóstico de mesotelioma

El BAP 1 IHCA, es un marcador sensible pero no específico para distinguir el mesotelioma con proliferaciones reactivas mesoteliales

MTAP como marcador único no es sensible, pero combinado con BAP 1, MTAP IHC puede mejorar su sensibilidad y especificidad

MTAP IHC no es útil para distinguir mesotelioma y cáncer de pulmón (NCCN)

Según la guía de práctica clínica británica la inmunohistoquímica IHC es recomendable para el diagnóstico de mesotelioma en muestras de tejidos provenientes de biopsias y otros especímenes citológicos esta recomendación según la clasificación SIGN es de grado D. (37)

1.2.5. Diagnóstico Molecular

Existen mutaciones genéticas identificadas en el mesotelioma como BAP 1, CDKN2A, NF2, TP 53, SETD2, , por lo que se podría mencionar que el panorama para diagnóstico molecular del mesotelioma está caracterizado por supresores de inactividad tumoral y alteraciones de genes específicos que involucran roles en regulación de ciclos celulares, en este grupo tenemos a la delección homocigota de 9p21 que puede ser detectado en el 50-75% de los casos de mesotelioma maligno pleural, esta alteración implica al Inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A) y metiltioadenosina fosforilasa (MTAP). Por otro lado el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que es responsable de la proliferación y regulación del crecimiento celular así como en la angiogénesis, se expresa de manera significativa en mesoteliomas malignos alrededor de un 40-90% (36)

La mutación BAP1 está asociada a otros tipos de cáncer los que se agrupan dando origen al Síndrome de predisposición tumoral relacionado con BAP1 en los que se incluyen mesotelioma maligno, melanoma cutáneo y uveal, carcinoma renal de células claras y carcinoma de células basales. (13). La mutación BAP 1 se detecta en 45% -100% de los casos de mesotelioma maligno y se presenta en la variedad epitelioide principalmente, la misma que tiene un mejor pronóstico, el test para detectar BAP 1 se recomienda en pacientes con mesotelioma peritoneal, sin historia de exposición a asbesto, pacientes jóvenes e historia previa de tumores.

La CDKN2A (p16) reside en el cromosoma 9p21, esta delección homocigota se encuentra en un 70% de los casos de mesotelioma pleural, y en un 90 a 100% en el tipo sarcomatoide, pero en solo un 10-15% en mesoteliomas peritoneales, así como

sucede en el BAP1, la CDKN2A se caracteriza por estar presente en eventos tempranos en la patogénesis del mesotelioma, ocasionalmente detectados en mesoteliomas in situ, algunos estudios sugieren que la delección CDKN2A, juega un rol importante en la evolución del mesotelioma tipo epiteliode al tipo mixto. (49)

Según el estudio de Kettunen et al, en el que analizaron CDKN2A usando hibridación fluorescente in situ (FISH) y la expresión de p16 por inmunohistoquímica(IHC) en 92 pacientes con diagnóstico de mesotelioma maligno, se identificó que la inmunoreactividad de p16 en el estroma celular de pacientes con mesotelioma maligno tiene una relación significativa con aquellos pacientes expuestos a altas concentraciones de asbesto en comparación con individuos expuestos a bajas dosis, adicionalmente copias anormales de CDKN2A en células de mesotelioma maligno está asociado a un conteo mayor de fibras de asbesto determinada por microscopía electrónica (49)

NF2, se encuentra en la región cromosomal 22q12, proteína supresora de tumores, cuya inactivación en los mesoteliomas se debe principalmente a mutaciones o delecciones, NF2 está presente en el 50 % de los casos de mesotelioma, más común en bifásico y sarcomatoide < 70% que en epiteliodes < 40%, si bien las mutaciones BPA1 y CDKN2A no son específicas para la detección de mesotelioma maligno ayuda a distinguirlo de condiciones benignas de la pleura (31). Sin embargo, la mutación CDKN2A por sí sola no es útil para diferenciar el mesotelioma de otros tumores pues esta se puede encontrar en una fracción sustancial de tumores sarcomatoides, mesoteliomas, carcinomas y sarcomas (46)(48)

A pesar de que existen numerosas alteraciones genéticas que podrían ser de mucha utilidad en el diagnóstico de mesotelioma, un tema importante a tratar es el método de detección principalmente en muestras provenientes de derramen pleural seroso, esto debido a que es muy difícil diferenciar entre las características morfológicas neoplásicas y células mesoteliales no neoplásicas o entre células de mesotelioma y aquellas de adenocarcinomas metastásicos, al respecto Onofre et al, realizaron un estudio en el que proponen la aplicación secuencial de inmunocitoquímica, ADN-ICM y análisis AgNOR para establecer el diagnóstico citológico del mesotelioma maligno en derrames serosos. En caso de diagnósticos dudosos persistentes, los autores recomiendan la hibridación fluorescente in situ para analizar la delección 9p21. (50)

Por otro lado, las mutaciones genéticas en el mesotelioma peritoneal son distintas en comparación con el mesotelioma pleural, por ejemplo, el reordenamiento del gen ALK

1.2.6. Biomarcadores

Los biomarcadores son indicadores medibles de estados biológicos, condiciones o procesos patogénicos, en el caso del mesotelioma maligno, los biomarcadores incluyen metabolitos, proteínas y microARN (miARN). Un biomarcador ideal debería detectar selectivamente pacientes con MM de otras neoplasias malignas o sujetos expuestos al asbesto de individuos no expuestos. Las muestras más usadas para detectar biomarcadores son la sangre y el líquido del derrame pleural. (51)

Según CHEN et al, existen algunos biomarcadores que podrían permitir una detección temprana del mesotelioma maligno principalmente la SMRPs (Soluble

mesothelion-related peptides), este biomarcador ha sido ampliamente estudiado y aprobado por la FDA para mesotelioma maligno, SMRP es una proteína que se encuentra en niveles muy bajos en las células mesoteliales normales, y es casi indetectable en otros tejidos, sin embargo se expresa en niveles altos en diferentes tipos de cáncer incluido el mesotelioma maligno, adenocarcinoma pancreático, cáncer de ovario y de pulmón, adicionalmente al parecer tiene un rol importante en el desarrollo tumoral, metástasis y resistencias a fármacos (36)(51)(52)

A pesar de que el uso de este biomarcador puede ayudar al diagnóstico de mesotelioma maligno, su sensibilidad aun es baja, lo que limita su aplicación para diagnóstico temprano.

Según el estudio de Franceschini et al, el uso de biomarcadores podría resultar muy útil cuando existe una sospecha de mesotelioma maligno pero con un resultado citológico negativo, en este caso el gold estándar para establecer un diagnóstico es la obtención de una biopsia a través de una toracoscopia, sin embargo este examen es muy invasivo, según el estudio de Franceschini et al, el uso de biomarcadores específicamente SMRP podría resultar muy útil y podría ser considerado una herramienta de apoyo citológico con la ventaja de que se sirve del análisis del suero o del derrame pleural, ambas muestras se obtienen a través de un método muy poco invasivo. En este estudio los autores concluyen que la detección de SMRP en suero y derrame pleural es útil pero no puede reemplazar la citología, sugieren además que la detección de este biomarcador en derrame pleural puede representar una prueba inicial en pacientes con sospecha de mesotelioma maligno ya que brinda información adicional que podría reducir la necesidad de realizar procedimientos más invasivos como toracoscopia. (53)

Los autores Hollvoet et al, realizaron un IPD metaanálisis (Individual Patient Data Meta análisis), de 16 estudios en los que usaron SMRP con la técnica de Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de Mesomark. Un metanálisis de 4491 individuos , que incluyeron grupos control y 1026 casos de mesotelioma maligno , los niveles de SMRP se estandarizaron para los diferentes estudios tomando en cuenta la edad, después de lo cual la precisión diagnóstica y los factores que la afectan fueron examinados usando análisis de regresión ROC. Los autores concluyen que existe una heterogeneidad sustancial en los estudios revisados con respecto a la precisión de la SMRP como biomarcador, esta heterogeneidad podría estar explicada por muchas variables entre ellas las características individuales de los pacientes como la tasa de filtración glomerular, el índice de masa corporal. Concluyen además que en individuos sintomáticos o con alto riesgo un examen de sangre negativo para SMRP, no es un complemento útil para excluir Mesotelioma.

Por el contrario, se encontró que un análisis de sangre positivo para SMRP con un umbral de especificidad alto era un fuerte incentivo de aproximación al diagnóstico y posiblemente podría permitir un diagnóstico más temprano. Sin embargo, la baja sensibilidad asociada de la SMRP para el mesotelioma temprano (95% especificidad y sensibilidad de 32%) limita claramente su valor añadido al diagnóstico precoz y enfatiza la necesidad de realizar más investigaciones sobre biomarcadores. (54)

Otro biomarcador es el MPF (megakaryocyte potentiating factor) es una citoquina que se presenta en niveles altos en pacientes con mesotelioma maligno, comparado con pacientes sanos, sin embargo, algunos estudios indicarían que estos biomarcadores podrían estar asociados a covariables clínicas como la edad, el

índice de masa corporal, el índice de filtración glomerular, por lo que se requiere más estudios al respecto. (51)

La Osteopontin (OPN), es una glicoproteína que juega un papel importante en muchos procesos biológicos tales como regulación inmunológica, desarrollo tumoral, migración celular y se ha encontrado niveles altos de osteopontin en varios tipos de cáncer como el mesotelioma maligno, cáncer de colon, de pulmón y de mama, se considera que este marcador tiene una buena sensibilidad 77.6% y especificidad 85.5% para identificar mesotelioma maligno, sin embargo no es muy útil para distinguir mesotelioma maligno de metástasis pleurales, carcinomas o lesiones pleurales iniciales asociadas al asbesto, por lo que existen discrepancias sobre su utilidad, algunas discrepancias podrían explicarse por el tipo de muestra que se utilizó para los ensayos, la OPN mostró un desempeño mejor cuando se usó plasma en comparación con suero (51)

Se han propuesto diferentes miARNs como biomarcadores de diagnóstico para muchos tipos de cáncer, incluido el mesotelioma maligno .Los miARNs son moléculas presentes en procesos celulares como la proliferación, diferenciación, metabolismo , apoptosis, angiogénesis por lo que se ha encontrado que la expresión de miARNs se encuentra alterada en tejidos tumorales, fluidos corporales provenientes de tejidos neoplásicos , pudiendo ser considerados como potenciales biomarcadores, una ventaja de estos biomarcadores es que son muy estables y cuantificables , por lo que pueden ser analizados en muestras de tejido como la sangre siendo una alternativa no invasiva para el diagnóstico (51)(55)

Se ha identificado que la expresión de miARNs en tejido tumoral podría estar asociada no solo con el diagnóstico sino también con el pronóstico, y la clasificación de la neoplasia, el mesotelioma maligno es una enfermedad multifactorial que involucra factores genéticos y epigenéticos, por esa razón es poco probable que un solo marcador pueda proporcionar un método de detección con la sensibilidad y especificidad necesarias para alcanzar una cifra precisa. La evidencia muestra que el valor diagnóstico del miR-126 se incrementa cuando este se mide en conjunto con SMRPs y Met-TM (methylated thrombomodulin promoter), y también el valor diagnóstico de miR-103a-3p en sangre se incrementa cuando se mide con SMRP en plasma, adicionalmente la medición de dos o más miARNs incrementa el valor diagnóstico en el uso clínico. (55)

Según la guía de práctica clínica Británica, no debe usarse los biomarcadores como prueba única para diagnóstico de mesotelioma maligno pleural ni como predictor de respuesta a tratamiento o pronóstico, se debe considerar pruebas con biomarcadores en pacientes con citología sospechosa y que no son candidatos para pruebas invasivas, todas estas recomendaciones se encuentran dentro de la clasificación B en grado de evidencia SIGN. (37)

El estudio de Ascoli et al, concluye que el goldstandar para diagnóstico de mesotelioma está compuesto por una muestra adecuada de tejido para evaluación microscópica y paneles inmunohistoquímicos en el contexto clínico , y hallazgos radiológicos y quirúrgicos, lo mismo concluye Roca et al, al mencionar que una integración del diagnóstico anatomopatológico con una definición biomolecular y genética , permitirán una mayor precisión de la enfermedad y el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas.(36)(47)

La inmunohistoquímica y estudios moleculares juegan un papel importante en el diagnóstico y manejo del mesotelioma, los paneles histológicos permiten establecer el linaje del mesotelioma diferenciándolo de patologías similares o proliferaciones reactivas, por otro lado estudios moleculares que incluyen FISH son valiosos en casos complejos donde no existe un diagnóstico morfológico o hallazgos inmunofenotípicos, cuando se trata de diagnóstico citológicos es importante reconocer que la citología no permite evaluar la invasión del estroma, y que los métodos para fijar los tejidos, podrían afectar la inmunotinción. A pesar de que se está avanzando mucho en las investigaciones para el diagnóstico de mesotelioma, aun significa un reto que incluye evaluaciones citopatológicas, opiniones de expertos y consultas para casos difíciles. (48)

1.2.7. Diagnóstico Diferencial

El diagnostico diferencial del mesotelioma depende del tipo histológico, el mesotelioma puede parecerse a una pleuritis reactiva, o diversos tumores incluidos carcinomas, melanomas y sarcomas

La organización mundial de la salud, clasifica las lesiones mesoteliales en tres tipos

1) mesotelioma localizado 2) WDPMT Well-differentiated papillary mesothelial tumor 3) tumor adenomatoide

El mesotelioma pleural localizado es microscópicamente idéntico al mesotelioma, aunque radiológicamente es solitario y circunscrito, genéticamente el mesotelioma pleural incluye tres tipos (mutaciones BAP 1, mutaciones TRAF7 y near-haploid

WDPMT es usualmente un hallazgo incidental en el peritoneo o pleura de mujeres caracterizado por las mutaciones TRAF7 o CDC42, morfológicamente es similar al mesotelioma.

El tumor adenomatoide afecta al tracto genital raramente a la pleura mutaciones recurrentes como TRAF7 han sido descritas en este tipo de tumores.

El quiste de inclusión peritoneal es un tumor benigno y raro que muestra múltiples quistes revestidos de mesotelio que pueden distinguirse de la neoplasia mesotelial, este tipo de lesiones han sido descritas en el peritoneo muy pocas veces en la pleura, Estas proliferaciones quísticas están revestidas por células mesoteliales blandas y carecen de estratificación significativa, estructuras papilares o atipia.

El mesotelioma in situ es una proliferación preinvasiva de células neoplásicas mesoteliales, el diagnóstico requiere de medición inmunohistoquímica del BAP1, CDKN2A, no se puede identificar ninguna masa a través de imágenes o toracoscopia. (46). En el anexo 1, se esquematiza el flujo diagnóstico antes descrito.

1.3. Pronóstico y Prevención del Mesotelioma

Como se ha tratado en los capítulos anteriores, el mesotelioma maligno es una enfermedad cuyo pronóstico es poco alentador, el mismo que está asociado a algunas variables como el tipo histológico, presencia de algunos biomarcadores, analítica sanguínea con presencia de componentes proinflamatorios, y otras características como la edad y el estado funcional que a continuación se tratarán.

1.3.1. Pronóstico y Características Histológicas

La clasificación histológica tipo sarcomatoide y bifásica tienen un peor pronóstico en comparación con la de tipo epitelioide, se ha encontrado que el reconocimiento de estas características permite decisiones terapéuticas, en la nueva clasificación 2021 WHO (World Health Organization) se incluyen otras variables que podrían ser usadas para el pronóstico tales como patrones estructurales, características citológicas y del estroma, así como un sistema de clasificación nuclear en mesotelioma pleural difuso (56)

Al respecto en esta clasificación de los tumores pleurales que hace la WHO en el 2021, se incluyó por primera vez una clasificación nuclear de los mesoteliomas epitelioides que determina características en relación al pronóstico, dentro de las cuales tenemos las favorables que son 1. patrones arquitectónicos tubulopapilares, trabeculares o adenomatoides 2. citología linfohistiocitoide 3. presencia de estroma mixoide, y las características desfavorables son 1. patrón micropapilar sólido (50%) 2. Características citológicas tipo rabdoide o pleomórfico 3. presencia de necrosis. (57)

Con respecto a la clasificación del mesotelioma epitelioide pleural difuso se distinguen 4 grupos pronósticos: Grado nuclear 1 (sin necrosis), Grado nuclear 1 (con necrosis), Grado nuclear 2 (sin necrosis), Grado nuclear 2 (con necrosis) y Grado nuclear 3, sobre esta clasificación un grupo multidisciplinario apoyado por (EURACAN)/International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), propuso un sistema de bajo grado y alto grado, incluyendo variables como características nucleares, mitosis y presencia o ausencia de necrosis , quedando agrupados dentro de bajo grado los de grado nuclear 1 (con o sin necrosis) y el grado nuclear 2(sin necrosis) y como grado alto los grado nuclear 2 (con necrosis) y grado nuclear 3. (56) (57)

Según Mastromarino et al. La diferenciación entre neoplasia de bajo y alto grado, podría mejorar la estratificación del riesgo de los pacientes, su respuesta terapéutica y permitiría identificar tumores con comportamiento más agresivo (57)

Y con respecto a las características histológicas de peor pronóstico en mesotelioma pleural difuso incluyen 1. un patrón arquitectónico sólido 2. características citológicas pleomórficas 3. patrón arquitectónico micropapilar, 4. características citológicas de transición (actualmente los mesoteliomas con características citológicas de transiciónn se clasifican como mesoteliomas sarcomatoides pues tienen peor pronóstico que el de tipo epitelioide y bifásico) 5. características citológicas tipo linfohistiocitoide (los mesoteliomas pleurales con características tipo linfohistiocitoide pueden ser clasificados como epitelioides o sarcomatoides, estas características se asocian con un mejor pronóstico) 6. Abundante estroma mixoide en proporción mayor o igual al 50% en mesotelioma epitelioide con menos del 50% de un patrón solido se asocia con un mejor pronóstico. (56)

1.3.2. Pronóstico y Marcadores Inmunohistoquímicos y Analítica sanguínea

Los autores Liang Y et al , en su estudio investigan los efectos pronósticos de indicadores inmunohistoquímicos y clínicos , coinciden con otros autores en que base importante de la fisiopatología del mesotelioma maligno es la inflamación crónica que generan las fibras de asbesto, por lo que decidieron medir CD74 una glicoproteína transmembrana asociada al MHC(complejo mayor de histocompatibilidad), la misma que se expresa en el citoplasma y la membrana celular y es pieza importante en múltiples procesos inmunológicos , se comporta como un receptor de citoquinas inflamatorio e inicia la señal de cascada para promover la formación tumoral, en estudios recientes se ha encontrado que la expresión de CD74 en tumores sólidos y niveles alto de la misma se asocian a peor pronóstico, sin embargo otros estudios indican que son factores independientes, por lo que este es un campo aun de estudio.(58)

Otro marcador importante asociado al pronóstico es la Ki-67, esta proteína se encuentra en las células que se están dividiendo, representa un nivel de proliferación de tejidos y se usa para determinar malignidad de tumores, la presencia de este marcador en pacientes con mesotelioma maligno en un porcentaje mayor de 15% sugiere poca probabilidad de beneficio frente al tratamiento. (58)

Los marcadores establecidos para el diagnóstico de mesotelioma son BAP 1, MTAP IHC y CDKN2A(p16) FISH, los mismos que también proporcionan información sobre el pronóstico, tal es así que BAP-1 está asociado a un mejor pronóstico y la presencia de CDKN2A con un peor pronóstico. (59)

En el estudio de Zhang et al, se analiza el pronóstico de los pacientes con mesotelioma maligno, los autores incluyeron valores como la edad, la ESR (Velocidad de sedimentación eritrocítica), el conteo de los linfocitos , de plaquetas y las proteínas totales , se encontró que niveles bajos de ESR y de plaquetas y mayor cantidad de linfocitos eran un indicativo de mejor pronóstico, esto podría explicarse por la asociación que existe entre la producción de citoquinas característica de la inflamación presente en pacientes con mesotelioma maligno , y la consecuente alteración del sistema inmunológico que actúa como un acelerador del crecimiento tumoral , es decir a mayor concentración de dichas sustancias en sangre periférica, peor pronóstico, por ejemplo la ESR se ha asociado a tumorigénesis en tumores de pulmón, y colorrectales , un nivel alto de plaquetas promueve la producción de citoquinas, y la activación del mecanismo de coagulación, lo que lleva a complicaciones relacionadas con el tumor, como trombos, aumentando así el riesgo de muerte, por otro lado se ha identificado que una conteo de linfocitos alto en estos casos podría inhibir la progresión del tumor , con respecto a la proteínas totales, estos valores se asocian al estado nutricional del paciente ,la hipoproteinemia es un indicativo de la disminución de la ingesta de alimentos, poca tolerancia a la actividad física , crecimiento del tumor , lo que podría reflejar la severidad de la enfermedad. (60)

En el estudio de Zhang et al , desarrollaron un modelo de predicción del tiempo de sobrevida de los pacientes con diagnóstico de mesotelioma maligno, estudios refieren que el tiempo de sobrevida es de 8 a 14 meses en pacientes no tratados, el tratamiento resulta costoso y con muchos efectos adversos , por lo que los autores consideraron que estimar un tiempo de sobrevida en estos pacientes podría

permitirles tomar decisiones terapéuticas más precisas , y así evitar que la calidad de vida final no se vea tan afectada. Para ello analizaron datos de pacientes con diagnóstico de mesotelioma por un periodo de 10 años (n=95), incluyeron datos de laboratorio, (calcio, linfocitos y plaquetas), estado funcional con la escala ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status), edad. Los resultados determinan que con respecto a la variable edad , los pacientes mayores tienen peor pronóstico, esto coincide con otros estudios y se asocia principalmente a que el estado de salud de las personas mayores podría estar más deteriorado por la presencia de enfermedades crónicas, con respecto al estado funcional medido a través de la escala ECOG-PS, se encontró una relación significativa con el pronóstico(menor puntaje -mejor pronóstico y mayor puntaje-peor pronóstico) este tipo de escalas miden el estado funcional (Performance Status PS), el mismo que se define como el nivel de actividad que puede realizar un individuo y su capacidad para autocuidado, son útiles principalmente en pacientes con cáncer avanzado , pues en esa etapa los factores clínicos son más relevantes que los factores como la extensión o el compromiso tumoral que se usan en el pronóstico de etapas más tempranas, adicionalmente las escalas del estado funcional , también se asocian al riesgo de complicaciones asociadas a terapias.(60)(61) .

Con respecto a los datos de laboratorio se encontró que niveles bajos de calcio en sangre podría estar asociado a un peor pronóstico, esto podría explicarse por baja ingesta, extensión tumoral, restricciones de movimiento del paciente, metástasis a hueso, quimioterapia y síndrome de lisis tumoral, sin embargo, algunos estudios difieren de estos hallazgos y los autores concluyen que se requiere de mayor investigación. También se encontró que un conteo alto de plaquetas es un factor de

peor pronóstico, esto debido a que una actividad tumoral mayor estimula la formación de citoquina y megacariocitos lo que incrementa el nivel de plaquetas, adicionalmente las plaquetas estimulan el crecimiento tumoral formando puentes de adhesión entre el tumor y los capilares promoviendo así la metástasis. Los linfocitos son importantes elementos antitumorales y este estudio se encontró que un conteo elevado de linfocitos estaba asociado a beneficios clínicos con la quimioterapia y la inmunoterapia. A partir de esos hallazgos los autores desarrollaron una escala de predicción de sobrevida a la que denominaron PLACE (Platelets, Lymphocyte, Age, Calcium, ECOG-PS), y dividieron los pacientes en dos grupos, bajo riesgo y alto riesgo. (62)

Los autores Liang XL et al , realizan un estudio en el que analizan factores pronóstico en pacientes con diagnóstico de mesotelioma maligno que desarrollan síndrome paraneoplásico, los estudios sobre mesotelioma determinan la dificultad diagnóstica de esta enfermedad precisamente por síntomas inespecíficos y variados , y el síndrome paraneoplásico según algunos autores es poco común en mesotelioma maligno, y tiene complejas manifestaciones clínicas que no están asociadas directamente al tumor sino a las hormonas asociadas a su presencia y puede estar presente tiempo antes del diagnóstico, por lo que los autores consideran importante tomar en cuenta esta manifestación para un diagnóstico más temprano y consecuentemente un mejor pronóstico, en este estudio se analizaron 146 casos de pacientes con mesotelioma maligno y se encontró que el síndrome paraneoplásico estuvo presente en 41% de los casos , dentro de este síndrome el hallazgo más común fue trombocitosis (33.6%), esto se podría explicar es que las células del mesotelioma segregan interleukina -6, lo que induce a la

trombocitopenia y consecuente trombocitosis esto está asociado a un comportamiento más agresivo del tumor y un peor pronóstico , el segundo hallazgo fue la fiebre (9.6%), lo que está asociado a la presencia de agentes pirógenos , necrosis tumoral, interleukina 2, macrófagos y prostaglandinas sintetizadas por el tumor. Los autores concluyen que el síndrome paraneoplásico está asociado a un estadio avanzado del tumor y un peor pronóstico. (63)

1.3.3. Modelos De Predicción Pronóstica

En los estudios revisados se ha identificado que para tener una aproximación al pronóstico se usan escalas con valores clínicos que incluyen el estado funcional de los pacientes afectados, a continuación, se explicará brevemente algunas de las escalas más utilizadas para dicho fin.

Escala ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group): Esta escala fue diseñada por un grupo de investigadores del instituto nacional de cáncer de los Estados Unidos y utiliza dos elementos para categorizar a los pacientes: capacidad de deambular y necesidad de cuidados, utiliza valores numéricos del 0 al 5, siendo el más bajo un paciente completamente activo capaz de realizar todas sus actividades de manera normal, y el puntaje 5 la muerte. El incluir características de funcionalidad sirve como parámetro para registrar el posible efecto de las quimioterapias y permite hacer una aproximación al pronóstico (61) en el estudio de Liang Y et al , se considera a esta escala como un factor determinante en el pronóstico de mesotelioma maligno, pacientes que tuvieron un puntaje de 2-4 tuvieron una sobrevida menor en comparación con los pacientes que puntuaron entre 0-1.(58)

Modelo de Predicción de pronóstico BRIMS : Esta escala define 4 grupos de riesgo con claras diferencias en el pronóstico de sobrevida y utiliza variables como : edad; sexo; fecha de diagnóstico; hallazgos histológicos; síntomas en la presentación, incluyendo disnea, dolor en el pecho y pérdida de peso (definido como cualquier pérdida de peso considerada significativa por el médico tratante); escala ECOG PS; investigaciones hematológicas realizadas de forma rutinaria (hemoglobina nivel, recuento de glóbulos blancos, leucocitos diferenciales recuento y recuento de plaquetas) e investigaciones bioquímicas (sodio sérico, potasio, bicarbonato, creatinina, bilirrubina, niveles de albúmina y alanina transaminasa; pleural pH del fluido; y proteínas, glucosa y lactato deshidrogenasa niveles); y fecha de muerte. Los autores de esta escala concluyen en la importancia de analizar la interacción de variables clínicas y de laboratorio y no solamente hallazgos histológicos para hacer un pronóstico. En el estudio del cual deriva esta escala se encontró que la pérdida de peso al momento del diagnóstico fue la variable que mejor predijo el pronóstico de sobrevida en pacientes con mesotelioma maligno. (64)

Adicionalmente los autores hacen énfasis en la importancia de utilizar escalas que incluyan características clínicas y de funcionalidad, su importancia radica en la toma de decisiones terapéuticas que involucren al paciente, y permite desarrollar estrategias con respecto a proceder o no con terapias anticancerígenas sistémicas o quizás optar por cuidados paliativos tempranos, los pacientes desean pronósticos honestos y decisiones informadas (64)

Puntuación LENT: La puntuación LENT es un sistema de estratificación para predecir la supervivencia en pacientes con mesotelioma maligno, incluye las

siguientes variables asociadas a la inflamación sistémica y funcionalidad como, Lactato deshidrogenasa del líquido pleural, ECOG PS, NLR (índice Neutrófilo-Linfocito séricos) y Tipo de Tumor, la puntuación clasifica a los pacientes en tres categorías, bajo riesgo (0-1), riesgo moderado (2-4) y alto riesgo (5-7).

El estudio de Clive et al, concluye que esta escala tiene mejor precisión en aproximarse al pronóstico de supervivencia de pacientes con mesotelioma maligno en comparación con la escala ECOG PS sola. (65)

Por otro lado, los investigadores Soyler et al, en un estudio retrospectivo que realizaron en 69 pacientes, la escala LENT no logró predecir la supervivencia de los pacientes del estudio (no se encontró asociación significativa entre el índice neutrófilo-linfocito y la supervivencia) por lo que concluyen que es necesario más estudios de tipo prospectivos multicéntricos para definir la utilidad clínica de dicha herramienta. (66)

Otras escalas que se utilizan para predecir el pronóstico de supervivencia de los pacientes con mesotelioma maligno y que se citan en muchos estudios son la EORTC diseñada por la Organización Europea para Investigación y tratamiento del cáncer y la CALGB del grupo B de Cáncer y Leucemia, estos grupos de investigadores han publicado sistemas de puntuación de pronóstico usando para ello variables como la edad, sexo, pérdida de peso, exposición a asbesto, dolor en el pecho, escala ECOG PS, conteo de células blancas, plaquetas, hemoglobina, tipo histológico, certeza de diagnóstico, resección quirúrgica. La escala EORTC divide a los pacientes en los de bajo riesgo y alto riesgo, y la escala CALGB los divide en 6 grupos. En el estudio de Edwards et al, validan ambas escalas e identifican que

características como sexo masculino, mayor edad, pérdida de peso, dolor de pecho, pobre estado funcional, índices hematológicos anormales, tipo histológico no epitelioide, se asocian a un peor pronóstico. Los autores concluyen que ambas escalas son útiles para estratificar el pronóstico de sobrevida, adicionalmente consideran que usar el sistema TNM (Tumor-Nódulo-Metástasis) para el estadiaje podría resultar impreciso y sugieren incorporar estas escalas para tener una mejor aproximación al pronóstico y planificar el tratamiento. (67)

Es importante mencionar que para aquellos pacientes candidatos a cirugía con terapia multinodal, terapia sistémica o radioterapia, se debe realizar un estadiaje que incluya variables como la edad, el estado funcional, de esa manera se podrá tener una aproximación de si estas terapias serán o no toleradas. (68)

1.3.4. Pronostico y Clasificación TNM

El sistema más usado para la estadificación del cáncer es el TNM (Tumor, Nódulo metástasis), este sistema permite entender la gravedad de cáncer y las probabilidades de supervivencia, en el caso de mesotelioma maligno la última guía NCCN, hace referencia al Cancer Staging Manual 8th, a continuación, se explicarán las categorías según el College of American Pathologist (69)

Pathologic Stage Classification (pTNM)

Cabe mencionar que el reporte de las categorías pT, pN y (cuando corresponda) pM se basa en la información disponible para el patólogo en el momento del informe, es responsabilidad del médico establecer la etapa patológica final basado en toda la información pertinente.

Categoría pT

pT no asignada (no puede ser determinado en base información patológica disponible)

pT0 No existe evidencia de tumor primario

pT1 Tumor limitado a la pleura lateral ipsilateral con o sin afectación de: pleura visceral; pleura mediastínica; pleura diafragmática

pT2: Tumor que afecta cada una de las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastínica, diafragmática, y pleura visceral) con al menos una de las siguientes características: afectación del músculo diafragmático; extensión del tumor desde la pleura visceral al parénquima pulmonar subyacente

pT3: describe un tumor localmente avanzado, pero potencialmente resecable. Tumor que afecta todas las superficies ipsilaterales (pleura parietal, mediastínica, diafragmática y visceral), con al menos una de las siguientes características: afectación de la fascia endotorácica; extensión a la grasa mediastínica; foco solitario de tumor completamente resecable que se extiende hacia los tejidos blandos de la pared torácica; no transmural afectación del pericardio

pT4: Describe un tumor técnicamente irresecable localmente avanzado. Tumor que afecta todas las superficies ipsilaterales (pleura parietal, mediastínica, diafragmática y visceral), con al menos una de las siguientes características: extensión difusa o masas multifocales del tumor en la pared torácica, con o sin destrucción asociada de costillas ; extensión transdiafragmática directa del tumor al peritoneo; extensión directa del tumor a la pleura contralateral; extensión directa del tumor a órganos mediastínicos; extensión directa del tumor a la columna; Tumor

que se extiende hasta la superficie interna del pericardio con o sin derrame pericárdico, o tumor que afecte al miocardio.

Categoría pN

pN: No asignado (nódulos no encontrados)

pN: No asignado (o se puede determinar basándose en la información patológica disponible)

pN0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales

pN1: metástasis ipsilateral en las vías broncopulmonar, hiliar o mediastínica (incluida ganglios linfáticos mamarios, peridiafragmáticos, de grasa pericárdica o intercostales)

pN2: metástasis mediastínica contralateral, ipsilateral o nódulos supraclaviculares contralaterales.

Categoría pM (Categoría requerida solo si se confirma patológicamente)

No aplicable: el pM no se puede determinar a partir de las muestras enviadas.:

pM1: Metástasis a distancia presentes

Con respecto a la categoría clínicas T (Tumor), en el sistema TNM, según Opitz et a la deficiencia más común para realizar el estadiaje clínico es la dificultad de identificar invasión oculta en la pared torácica o pericárdica. Análisis exploratorios sugieren que la medición absoluta del espesor del tumor pleural se correlaciona con la supervivencia. (59)

Adicionalmente cuando se trata de la categoría N (ganglios linfáticos) no se ha encontrado correlación entre el tamaño ganglionar y la probabilidad de afectación maligna. Por otro lado con respecto al espesor del tumor según Nowak et al, pacientes con tumor de espesor máximo de $<5,1$ mm tenía un riesgo del 14% de metástasis ganglionares, mientras que este riesgo aumentaba al 38% en pacientes con tumores de espesor máximo $>5,1$ mm, al respecto el grupo de expertos de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) encuentran algunas deficiencias en esta estadificación pues en ocasiones no es posible acceder a todos los ganglios específicamente a aquellos en áreas extramediastínicas, áreas peridiafragmáticas o intercostales, a esto se suma que el uso de imágenes no invasivas es inexacto en la evaluación de los ganglios y metástasis e incluso la biopsia directa pueden no excluir enfermedad ganglionar oculta. Por lo que es necesario tener en cuenta estas limitaciones de estadificación cuando se discute el pronóstico previo al tratamiento. (59)(70)

Para la categoría M, es poco común encontrar metástasis al momento del diagnóstico, en pacientes candidatos a cirugía es necesario excluir metástasis a través de PET-CT, ya que existe diferencias significativas entre sitio único o múltiples de metástasis. (68)

1.3.5. Uso de Imágenes para el Pronóstico

Según Murphy et al, la utilización de imágenes para determinar el estadiaje y aproximarse al pronóstico en pacientes con mesotelioma maligno, no es muy precisa pues existe mucha variabilidad de opiniones entre los observadores incluso entre los más experimentados, adicionalmente existe deficiencias en los reportes

radiográficos con respecto a la categorización de la invasión del tumor, esto podría explicarse por la morfología irregular del mesotelioma y por la mala resolución del contraste entre el tumor y las estructuras adyacentes lo que limita la determinación del grado de invasión (71) (72)

En el estudio de los autores Gill et al , investigan 129 casos de pacientes con mesotelioma maligno, los casos son evaluados por dos diferentes radiólogos , calcularon el estadio clínico según TNM, revisaron imágenes, realizaron cálculos semiautomáticos del volumen del tumor utilizando un software, con respecto al estadio clínico , la determinación clínica de la clasificación T por parte de los radiólogos ,no se correspondía con el estado patológico T, de manera general se puede decir que ambos evaluadores sobrestimaron el número de casos en estadios tempranos y subestimaron casos en estadios avanzados, esto podría evidenciar como ya se ha mencionado en otros estudios, las limitaciones del uso de imágenes para determinar estadio en mesotelioma maligno , por otro lado la medición del volumen del tumor si presentó una correlación significativa con el estadio T patológico. Los autores concluyen que la medición del volumen del tumor podría ser útil en la identificación del estadio de la enfermedad y el pronóstico, sin embargo, esta técnica un está siendo investigada. (71) (72)(73)

Los autores Kircheva et al , consideran que el sistema de clasificación TNM es impreciso cuando se trata de tumores difusos como los presentes en el mesotelioma, es más útil cuando se trata de tumores de pulmón, esto se debe a la limitación que se encuentra cuando se usa exámenes de imagen como CT y MRI, pues las características de los tumores en mesotelioma como la de ser difusos, con variedad de espesor semejan densidades circundantes y hace que sea más difícil calcular la

carga tumoral y el grado de invasión , por lo que a menudo el mesotelioma maligno es clínicamente subestimado, estos autores realizan un estudio en el que miden el peso y volumen de los tumores extraídos en 116 pacientes sometidos a pleurectomía y decorticación , y a través de un modelo de regresión identifican predictores de supervivencia y concluyen que existe una correlación entre el peso y el volumen del tumor y el estadiaje (Categoría T del sistema TNM), estas variables en el estudio tienen la misma importancia que el tipo histológico y el estado funcional en predecir supervivencia , los autores proponen estos dos parámetros (peso y volumen del tumor) para futuras escalas de estadiaje y sugieren validaciones de los mismos a través de estudios multicéntricos. (74)

En el estudio de Escalón et al, se investigó si existe alguna asociación entre el tipo histológico del mesotelioma maligno y las imágenes obtenidas a través de tomografía, ellos analizaron 125 casos de pacientes con diagnóstico de mesotelioma maligno 77% de tipo histológico epitelioide, 14% tipo bifásico y 11% tipo sarcomatoide, agruparon los hallazgos en dos grupos: No epitelioide (que incluye tipo bifásico y sarcomatoide) y el epitelioide. Encontraron que placas calcificadas en invasión local estuvo más presente en el grupo No epitelioide. Placas calcificadas 46% en comparación con 25% e invasión local 71% en comparación con 52%. Cabe mencionar que la clasificación histológica usada en este estudio proviene de resección quirúrgica lo que podría ser dar un resultado más preciso (75). La presencia de placas podría ser también un factor pronóstico, según Xu et al , se ha descrito la utilidad de la toracoscopia para definir el diagnóstico en un 87.5% de los casos, siendo la adhesión pleural y la presencia de placas un criterio para definir un peor pronóstico en pacientes con mesotelioma maligno(76)

1.3.6. Prevención Asbesto

El abordaje preventivo de las enfermedades relacionadas con el asbesto (ERA) parte de dos premisas que la evidencia contemporánea considera establecidas: que todas las formas de asbesto, incluido el crisotilo, son carcinógenas para el ser humano, sin que exista un umbral de exposición demostrado como seguro (3,79). En 2019 se atribuyeron a la exposición ocupacional al asbesto 239 330 muertes y 4 189 000 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en el mundo; entre 1990 y 2019 las muertes y los AVAD aumentaron 65,65 % y 43,66 %, respectivamente, con el cáncer de pulmón, el mesotelioma y el cáncer de ovario como principales contribuyentes (más del 96 %), y se proyecta que la cifra absoluta de muertes siga creciendo hasta 2035 (81). Estas cifras, junto con las estimaciones conjuntas OMS/OIT de la carga laboral de enfermedad (82), configuran al asbesto como el principal carcinógeno ocupacional y justifican organizar la prevención en tres niveles articulados con la jerarquía de controles: primario (eliminación de la fuente), secundario (detección temprana en expuestos) y terciario (limitación del daño).

a) Prevención primaria: eliminación, sustitución y control de la fuente

El nivel jerárquicamente superior es la eliminación. La Organización Mundial de la Salud y la Organización Internacional del Trabajo sostienen que la manera más eficaz de eliminar las ERA es cesar el uso de todas las formas de asbesto y sustituirlo por materiales más seguros, complementando esta medida con el desmontaje seguro del asbesto instalado, el manejo de residuos como peligrosos y la creación de registros de personas expuestas (79). Cuando la exposición no es totalmente evitable, típicamente en demolición, mantenimiento o remoción de

asbesto de legado los controles de ingeniería (encerramiento del proceso, humectación y sistemas de ventilación con colectores de alta eficiencia) preceden a los controles administrativos y al uso de equipo de protección respiratoria certificado con prueba de ajuste (77).

La trayectoria normativa ilustra el desplazamiento del paradigma desde el “control” hacia la “eliminación”. El Convenio 162 y la Recomendación 172 de la OIT (1986) fueron reexaminados por el Grupo de Trabajo Tripartito del MEN, que en su Nota Técnica N.º 5 concluyó que estos instrumentos, aunque vigentes, no reflejan los avances científicos en particular que todas las formas de asbesto son cancerígenas y requieren medidas adicionales (78). En esa misma línea, la Directiva (UE) 2023/2668 redujo el límite de exposición profesional (LEP) vinculante de 0,1 a 0,01 fibras/cm³ como promedio ponderado en 8 horas, diez veces más estricto que el valor de 0,1 fibras/cm³ basado en el TLV,TWA de la ACGIH que aún se emplea como referencia, con una reducción adicional prevista hasta 0,002 fibras/cm³ hacia diciembre de 2029 y la incorporación obligatoria de la microscopía electrónica, más sensible para detectar fibras finas (80). Este endurecimiento operacionaliza el principio de “exposición tan baja como sea posible”.

En el Perú, la Ley N.º 29662 (2011) prohíbe el asbesto anfíboles y *regula*, no prohíbe, el uso del asbesto crisotilo, reglamentada por el D.S. N.º 028,2014, SA (85). Esta arquitectura normativa mantiene una brecha respecto de la posición de la IARC, la OMS y la OIT, que recomiendan la eliminación de todas las variedades, incluido el crisotilo (3,79). Reconocer explícitamente esta brecha resulta indispensable para orientar cualquier propuesta preventiva de alcance nacional.

b) Prevención secundaria: vigilancia médica estratificada y detección temprana

Dado el prolongado periodo de latencia del mesotelioma (habitualmente 20 a 50 años entre la exposición y el diagnóstico), la prevención secundaria debe extenderse más allá del vínculo laboral activo. Su punto de partida es la reconstrucción cuantitativa de la exposición mediante el índice de exposición acumulada (IEA), que integra la identificación de grupos de exposición similar, la concentración promedio ponderada a 8 horas por oficio y el tiempo de exposición en años, permitiendo estratificar el riesgo individual (77). Sobre esa estratificación se define la periodicidad y la intensidad de la vigilancia.

Las herramientas de detección temprana presentan un desempeño heterogéneo que conviene precisar para evitar recomendaciones sobredimensionadas. En imagen, la tomografía computarizada de baja dosis ha demostrado utilidad en el cribado de cáncer de pulmón es relevante por el efecto multiplicativo entre asbesto y tabaco, pero su rendimiento para el mesotelioma incipiente es limitado, por el patrón de crecimiento no circular del tumor y la dificultad para distinguir placas pleurales de enfermedad temprana. En cuanto a los biomarcadores circulantes (mesotelina/SMRP, calretinina, osteopontina y fibulina,3), ninguno ha sido validado de forma aislada para el tamizaje poblacional; su valor aumenta al combinarlos. El estudio prospectivo MoMar, sobre una cohorte de 2 769 trabajadores previamente expuestos, mostró que la combinación de calretinina y mesotelina puede detectar el mesotelioma aproximadamente un año antes del diagnóstico clínico habitual, alcanzando una sensibilidad cercana al 46 % con especificidad muy alta (83,84). En consecuencia, los biomarcadores deben

incorporarse como prueba complementaria de estratificación y priorización, no como prueba diagnóstica ni como sustituto de la confirmación histológica.

c) Prevención terciaria

Confirmada la sospecha, la prevención terciaria busca limitar el daño y garantizar derechos: evaluación diagnóstica dirigida (toracoscopia, histología e inmunohistoquímica con marcadores como BAP1 y MTAP/CDKN2A), tratamiento y rehabilitación, y —de manera indisociable en medicina ocupacional— la notificación de la enfermedad profesional y la indemnización correspondiente. La Comisión de Expertos de la OIT ha señalado reiteradamente la insuficiencia de los exámenes periódicos tras el término de la relación laboral y la escasez de estadísticas nacionales sobre trabajadores expuestos y afectados (78), dos vacíos que un modelo preventivo moderno debe corregir de forma estructural.

d) Aporte para la medicina ocupacional: Modelo Integrado y Estratificado de Vigilancia y Prevención del Asbesto (MIEVA,Asbesto)

A partir de la revisión precedente, se propone un aporte original para la práctica de la medicina ocupacional, particularmente aplicable a países que, como el Perú, aún regulan el crisotilo en lugar de eliminarlo: un modelo que integra en un único flujo operativo la reconstrucción de la exposición, la vigilancia escalonada por riesgo, el uso complementario de biomarcadores y un registro de trazabilidad de por vida, con retroalimentación hacia la política pública. El modelo articula cinco componentes:

1. **Registro nominal permanente de expuestos.** Un registro interoperable que da seguimiento al trabajador durante la vida laboral y en el periodo post

ocupacional, respondiendo a la larga latencia del mesotelioma y subsanando el vacío de vigilancia tras el cese laboral señalado por la OIT (78,79).

2. **Estratificación del riesgo por IEA.** Cada trabajador se clasifica a partir del índice de exposición acumulada reconstruido en categorías de riesgo (bajo, moderado, alto muy alto) que determinan la periodicidad y el contenido de la vigilancia (77).
3. **Protocolo de vigilancia escalonado.** Por estrato se define un paquete diferenciado: anamnesis y examen dirigidos, espirometría, imagen (radiografía y tomografía de baja dosis selectiva) y un panel de biomarcadores complementario (calretinina + mesotelina) reservado a los estratos de mayor riesgo como herramienta de priorización pre,clínica (83,84).
4. **Nodo de decisión y confirmación dirigida.** Ante un hallazgo alterado en imagen y/o biomarcador, se activa la evaluación diagnóstica dirigida; confirmado el diagnóstico, se ejecuta la notificación de enfermedad profesional, la indemnización y el manejo terciario, y se cierra el circuito en el registro.
5. **Retroalimentación de política.** Los datos agregados del registro alimentan el monitoreo del cumplimiento del LEP en transición hacia 0,01 fibras/cm³ y microscopía electrónica (80) y sustentan la recomendación de transitar de la regulación del crisotilo (Ley N.º 29662) hacia su eliminación, alineando la normativa nacional con la IARC, la OMS y la OIT (3,79,85).

El carácter innovador del modelo no reside en ninguno de sus insumos aislados todos con respaldo en la evidencia revisada sino en su integración: convierte una secuencia dispersa de acciones (medir, examinar, notificar) en un sistema cerrado y trazable que enlaza la vigilancia clínica con la vigilancia epidemiológica y con la decisión de política, y que resulta implementable incluso en contextos donde el asbesto todavía no ha sido prohibido. En el anexo 2 se esquematiza el flujo operativo del modelo.

II. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- El mesotelioma maligno es una enfermedad responsable del 70% de las muertes anuales por cáncer de tipo ocupacional, siendo el mesotelioma pleural el más frecuente.
- El mesotelioma se clasifica en 3 variantes histológicas principales: epitelioide, sarcomatoide y mixto/bifásico
- El mesotelioma maligno es más frecuente en hombres que en mujeres y se presenta entre la cuarta y sexta década de vida.
- La principal etiología de Mesotelioma Maligno es el asbesto.
- La IARCC Centro internacional de investigación sobre el Cáncer, ha determinado que todas las formas de asbesto incluida la crisotilo son cancerígenas.
- Se ha determinado que ciertos tipos de radiación (radioterapia en linfomas)y el uso de dióxido de torio como material de contraste está asociado a presencia de mesotelioma.
- Se ha considerado un posible rol del virus del simio SV40 en la etiología del mesotelioma.
- Se ha identificado mutaciones en genes supresores de tumores como el gen de la proteína 1 asociada a BRCA1 (BAP1) , el gen inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A), el gen de la neurofibromina 2 (NF2) en el desarrollo de mesotelioma.

- La inflamación crónica como respuesta a la presencia de las fibras de asbesto es el mecanismo identificado en el proceso del desarrollo del mesotelioma.
- El diagnóstico de mesotelioma constituye un reto , esto se debe a que los hallazgos clínicos pueden simular otras patologías y a la sintomatología es inespecífica.
- El diagnóstico del mesotelioma es en etapas avanzadas de la enfermedad, el periodo de latencia es de 40-50 años.
- La tomografía es el examen de elección para iniciar la investigación diagnóstica.
- La PET-CT se usa para la evaluación de la estadificación
- La resonancia magnética se usa para encontrar invasión diafragmática , se usa también cuando existe alguna contraindicación con el agente de contraste yodado.
- Para el diagnóstico patológico se considera que la biopsia pleural por toracoscopia es el Gold estándar.
- La inmunohistoquímica y los estudios moleculares juegan un papel importante en el diagnóstico y manejo del mesotelioma
- Para establecer el diagnóstico de mesotelioma se usan marcadores inmunohistoquímicos mesoteliales WT1, caretinin, D2-40 y marcadores para adenocarcinoma CEA,TTF-1 y claudin -4. Se recomienda incluir al menos dos marcadores mesoteliales y dos marcadores adenocarcinoma negativos para establecer el diagnóstico.

- Los biomarcadores BAP 1, MTAP IHC y CDKN2A(p16) FISH son los marcadores establecidos para el diagnóstico de mesotelioma.
- Un adecuado diagnóstico de mesotelioma incluye una muestra adecuada de tejido para evaluación, paneles inmunohistoquímicos, hallazgos radiológicos, quirúrgicos y opiniones de expertos.
- El pronóstico de los pacientes con mesotelioma maligno es poco alentador.
- La clasificación sarcomatoide y bifásica tienen peor pronóstico que la epitelioide, en promedio 7.3 meses en pacientes con tipo sarcomatoide y 12.2 meses en pacientes con variedad epitelioide.
- Con respecto a la clasificación de los tumores de la pleura, las características histológicas de peor pronóstico son patrón micropapilar sólido, características citológicas tipo rabdoide o pleomórfico, presencia de necrosis.
- La presencia de una analítica sanguínea con características de inflamación crónica está asociada a un peor pronóstico. Valores mayores de velocidad de sedimentación eritrocítica, trombocitosis, presencia de glicoproteínas proinflamatorias como CD74, ki-67, están asociadas a peor pronóstico.
- Para una mejor aproximación al pronóstico de sobrevida se usan modelos predictivos que incluyen valoraciones del estado funcional y necesidad de cuidados tales como ECOG PS.
- Las escalas de predicción de sobrevida más usadas incluyen variables clínicas y de laboratorio, no solamente hallazgos histológicos.
- Las escalas pronósticas deben incluir hallazgos clínicos, y de funcionalidad esto ha demostrado estar asociado a mejores decisiones terapéuticas

- La clasificación patológica a través del sistema TNM se usa para determinar el estadiaje de la enfermedad, sin embargo, clínicamente se ha encontrado deficiencias asociadas a uso de imágenes por la dificultad de identificar invasión oculta en la pared torácica, dificultad de identificar ganglios en áreas extramediastínicas, peridiafragmáticas o intercostales, y dificultad en identificar metástasis.
- El uso de imágenes para determinar el estadiaje en pacientes con diagnóstico de mesotelioma maligno es poco preciso pues existe variabilidad de opiniones entre los observadores ya que los tumores semejan densidades circundantes por lo que se hace difícil calcular el grado de invasión.
- La medición del volumen y peso del tumor podría ser útil en la identificación del estadio de la enfermedad y pronóstico.
- La OMS considera que la forma más eficaz de prevenir las enfermedades por asbesto es prohibir su uso en todas sus formas.
- El Convenio sobre el asbesto número 162 y la Recomendación número 172, del año 1986, aún vigentes, tienen como principal objetivo la prevención y control de la exposición al asbesto y cuando no se pueda prevenir o controlar, deberá adoptarse medidas de reemplazo, sustitución o prohibición de dicho material.
- La Comisión de Expertos de análisis del Convenio número 162 , plantean de manera recurrente aspectos de revisión del convenio tales como : necesidad de legislación para dar efecto el convenio , revisiones periódicas alineadas a los avances científicos, rotulación adecuada de productos con asbesto, protección de trabajadores durante los procesos de demolición o

eliminación de asbesto, exámenes médicos periódicos incluso después del término de relación laboral, indemnización a trabajadores con enfermedad laboral por asbesto.

- La comisión de expertos considera que los gobiernos brindan información insuficiente sobre la aplicación del Convenio número 162 (actividades de inspección, estadísticas sobre trabajadores expuestos a asbesto y afectados por enfermedad profesional causada por asbesto)
- La Conferencia resolvió suprimir el uso futuro de asbesto y gestionar el instalado actualmente y no usar el convenio número 162 para justificar el uso de dicho material.
- La comisión tripartita de revisión de normas determina que el convenio número 162 no está alineado a los avances científicos por lo que recomiendan su revisión incluyendo un seguimiento y un plazo definido.
- Se propone organizar la prevención en tres niveles articulados con la jerarquía de controles: primario (eliminación de la fuente), secundario (detección temprana en expuestos) y terciario (limitación del daño).
- A partir de la revisión se propone un modelo integrado y estratificado de vigilancia y prevención del Asbesto, el mismo que articula cinco componentes tales como un registro nominal permanente de expuestos, estratificación del riesgo por índice de exposición acumulada, protocolo de vigilancia escalonado, nodo de decisión y confirmación dirigida y finalmente una retroalimentación de política.

III. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Case BW, Abraham JL, Meeker G, Pooley FD, Pinkerton KE. Applying definitions of "asbestos" to environmental and "low-dose" exposure levels and health effects, particularly malignant mesothelioma. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.*[internet] 2011[citado el 13 de enero de 2025];14(1-4):3-39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21534084/> doi: 10.1080/10937404.2011.556045. PMID: 21534084; PMCID: PMC3118487.
2. Leong SL, Zainudin R, Kazan-Allen L, Robinson BW. Asbestos in Asia. *Respirology.* [internet] 2015 [citado el 13 de enero de 2025];May;20(4):548-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819225/> doi: 10.1111/resp.12517. Epub 2015 Mar 29. PMID: 25819225.
3. IARC International Agency for Research on Cancer. Asbestos (chrysotile, amosite, crocidolite, tremolite, actinolite, and anthophyllite). *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* [internet] 2012[citado el 13 de enero de 2025];100C:219–309 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304374/> (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/index.php>, accessed 11 March 2014).
4. Chen Z, Cai Y, Ou T, Zhou H, Li H, Wang Z, Cai K. Global burden of mesothelioma attributable to occupational asbestos exposure in 204 countries and territories: 1990-2019. *J Cancer Res Clin Oncol.* [internet] 2024[citado el 13 de enero de 2025]; May 28;150(5):282. Disponible en:

doi: 10.1007/s00432-024-05802-6. PMID: 38806867; PMCID: PMC11133219.

5. World Health Organization Asbesto Crisolito Chemical Safety and Health Unit. [internet] 2014. [citado el 14 de enero de 2025] Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/178803/9789243564814_spa.pdf;jsessionid=C016F8EAD52EC2A617000158CB09C085?sequence=1
ISBN: 9789243564814
6. Alpert N, van Gerwen M, Taioli E. Epidemiology of mesothelioma in the 21st century in Europe and the United States, 40 years after restricted/banned asbestos use. Transl Lung Cancer Res. [internet] 2020[citado el 14 de enero de 2025]; Feb;9(Suppl1):S28-S38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32206568/> doi: 10.21037/tlcr.2019.11.11. PMID: 32206568; PMCID: PMC7082259.
7. Bridda A, Padoan I, Mencarelli R, Frego M. Peritoneal mesothelioma: a review. MedGenMed. [internet] 2007[citado el 15 de enero de 2025]; May 10;9(2):32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17955087/> PMID: 17955087; PMCID: PMC1994863.
8. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. Lancet. 2005 Jul 30-Aug [internet] 2005[citado el 15 de enero de 2025]; 5;366(9483):397-408. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16054941/> doi: 10.1016/S0140-6736(05)67025-0. PMID: 16054941.

9. Dacic S. Pleural mesothelioma classification-update and challenges. *Mod Pathol.* [internet] 2022 [citado el 16 de enero de 2025]; Jan;35(Suppl 1):51-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34465883/> doi: 10.1038/s41379-021-00895-7. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34465883.
10. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, Pagano I, Morris PT, Dogan UA, Gazdar AF, Pass HI, Yang H. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *J Cell Physiol.* [internet] 2012 [citado el 16 de enero de 2025]; Jan;227(1):44-58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412769/> doi: 10.1002/jcp.22724. PMID: 21412769; PMCID: PMC3143206.
11. Tibaduiza Torres AL, Betancur Romero JE, Silva Aparicio A, Rico Mendoza MA. Mesotelioma maligno en Colombia: carga de enfermedad, panorama general e índice sociodemográfico subnacional, 2015-2020 *Rev Panam Salud Publica.* [internet] 2023 [citado el 17 de enero de 2025]; Dec 8;47:e95. Disponible en: Spanish. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10712569/> doi: 10.26633/RPSP.2023.95. PMID: 38089107; PMCID: PMC10712569
12. Moore AJ, Parker RJ, Wiggins J. Malignant mesothelioma. *Orphanet J Rare Dis.* [internet] 2008 [citado el 18 de enero de 2025]; Dec 19;3:34. Disponible en: doi: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-3-34> PMID: 19099560; PMCID: PMC2652430.
13. Betti M, Aspesi A, Sculco M, Matullo G, Magnani C, Dianzani I. Genetic predisposition for malignant mesothelioma: A concise review. *Mutat Res*

- Rev Mutat Res. [internet] 2019 [citado el 18 de enero de 2025]; Jul-Sep;781:1-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416570/> doi: 10.1016/j.mrrev.2019.03.001. Epub 2019 Mar 6. PMID: 31416570
14. Handra CM, Chirila M, Smarandescu RA, Ghita I. Near Missed Case of Occupational Pleural Malignant Mesothelioma, a Case Report and Latest Therapeutic Options. *Int J Environ Res Public Health*. [internet] 2022 [citado el 19 de enero de 2025]; Nov 10;19(22):14763. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36429481/> doi: 10.3390/ijerph192214763. PMID: 36429481; PMCID: PMC9690238.
 15. Gutiérrez Hernández P, Granados Pacheco F, Romero Madrid B, Bautista de Ojeda MD, Robles Cabeza L. Mesotelioma deciduoide pleural: presentación de 3 casos y revisión de la literatura. *Rev Esp Patol*. [internet] 2022 [citado el 19 de enero de 2025]; Sep;55 Suppl 1:S32-S38. Disponible en: Spanish. doi: 10.1016/j.patol.2020.03.001. Epub 2020 May 28. PMID: 36075660.
 16. Hui M, Uppin SG, Bhaskar K, Kumar NN, Paramjyothi GK. Malignant mesothelioma: A histomorphological and immunohistochemical study of 24 cases from a tertiary care hospital in Southern India. *Indian J Cancer* [internet] 2018 [citado el 19 de enero de 2025]; 55(2):p 190-195, Apr–Jun 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30604735/> DOI: 10.4103/ijc.IJC_584_17
 17. Vorster T, Mthombeni J, teWaterNaude J, Phillips JL. The Association between the Histological Subtypes of Mesothelioma and Asbestos Exposure Characteristics. *Int J Environ Res Public Health*. [internet] 2022 [citado el 19 de enero de 2025]; Nov 5;19(21):14520. Disponible en:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36361401/> doi: 10.3390/ijerph192114520. PMID: 36361401; PMCID: PMC9654086.
18. Dunleavey R. Malignant mesothelioma: risk factors and current management. *Nurs Times*. [internet] 2004 [citado el 19 de enero de 2025]; Apr 20-26;100(16):40-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15132064/> PMID: 15132064.
 19. Chua TC, Yao P, Akther J, Young L, Bao S, Samaraweera U, Yan TD, Morris DL. Differential expression of Ki-67 and sex steroid hormone receptors between genders in peritoneal mesothelioma. *Pathol Oncol Res*. [internet] 2009 [citado el 19 de enero de 2025]; Dec;15(4):671-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19401830/> doi: 10.1007/s12253-009-9170-0. Epub 2009 Apr 29. PMID: 19401830.
 20. Pinton G, Brunelli E, Murer B, Puntoni R, Puntoni M, Fennell DA, Gaudino G, Mutti L, Moro L. Estrogen receptor-beta affects the prognosis of human malignant mesothelioma. *Cancer Res*. [internet] 2009 [citado el 19 de enero de 2025]; Jun 1;69(11):4598-604. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487281/> doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4523. PMID: 19487281.
 21. Portilla, M; Varón, J Análisis de la normatividad en salud entorno al uso de asbesto a nivel mundial. Universidad ECCI-Colombia [internet] 2019 [citado el 19 de enero de 2025] Disponible en : <https://repositorio.ecci.edu.co/handle/001/2364>
 22. Huang J, Chan SC, Pang WS, Chow SH, Lok V, Zhang L, Lin X, Lucero-Prisno DE 3rd, Xu W, Zheng ZJ, Elcarte E, Withers M, Wong MCS; NCD

- Global Health Research Group, Association of Pacific Rim Universities (APRU). Global Incidence, Risk Factors, and Temporal Trends of Mesothelioma: A Population-Based Study. *J Thorac Oncol*. [internet] 2023 [citado el 19 de enero de 2025]; Jun;18(6):792-802. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36775192/> doi: 10.1016/j.jtho.2023.01.095. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36775192.
23. Pan XL, Day HW, Wang W, Beckett LA, Schenker MB. Residential proximity to naturally occurring asbestos and mesothelioma risk in California. *Am J Respir Crit Care Med*. [internet] [citado el 21 de enero de 2025]; 2005 Oct 15;172(8):1019-25. Disponible en: doi: 10.1164/rccm.200412-1731OC. Epub 2005 Jun 23. PMID: 15976368; PMCID: PMC2718408.
24. Mesaros C, Worth AJ, Snyder NW, Christofidou-Solomidou M, Vachani A, Albelda SM, Blair IA. Bioanalytical techniques for detecting biomarkers of response to human asbestos exposure. *Bioanalysis*. [internet] 2015 [citado el 21 de enero de 2025];7(9):1157-73. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4487641/> doi: 10.4155/bio.15.53. PMID: 26039812; PMCID: PMC4487641.
25. Attanoos RL, Churg A, Galateau-Salle F, Gibbs AR, Roggli VL. Malignant Mesothelioma and Its Non-Asbestos Causes. *Arch Pathol Lab Med*. [internet] 2018 [citado el 21 de enero de 2025]; Jun;142(6):753-760. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480760/> doi: 10.5858/arpa.2017-0365-RA. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29480760

26. Hernández-Solís A, García-Hernández C, Reding-Bernal A, Cruz-Ortiz H, Cicero-Sabido R. Mesotelioma maligno: factores de riesgo, experiencia en el Hospital General de México [Malignant mesothelioma risk factors: experience in the General Hospital of Mexico]. *Cir Cir.* [internet] 2013 [citado el 22 de enero de 2025]; Jul-Aug;81(4):312-6. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/662/66228318008.pdf> Spanish. PMID: 25063896.
27. Hui M, Uppin SG, Bhaskar K, Kumar NN, Paramjyothi GK. Malignant mesothelioma: A histomorphological and immunohistochemical study of 24 cases from a tertiary care hospital in Southern India. *Indian J Cancer.* [internet] 2018[citado el 26 de enero de 2025]; Apr-Jun;55(2):190-195. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30604735/> doi: 10.4103/ijc.IJC_584_17. PMID: 30604735.
28. Lacourt A, Gramond C, Rolland P, Ducamp S, Audignon S, Astoul P, Chamming's S, Gilg Soit Ilg A, Rinaldo M, Raheison C, Galateau-Salle F, Imbernon E, Paireon JC, Goldberg M, Brochard P. Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma. *Thorax.* [internet] 2014 [citado el 26 de enero de 2025]; Jun;69(6):532-9. Disponible en: doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203744. Epub 2014 Feb 7. PMID: 24508707.
29. Pérez-Sosa M, Guarnizo-Herreño C, Buitrago G, Triana I, Pino L. Asbesto como carcinógeno ocupacional en Colombia: desde la biología molecular hasta la salud pública. *rev.colomb.cancerol.* [Internet] 2022 [citado el 26 de enero de 2025]; June [cited 2025 Jan 21]; 26(2): 127-136. Disponible

en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-90152022000200127&lng=en. Epub June 30,2022. <https://doi.org/10.35509/01239015.752>.

30. Hylebos M, Van Camp G, van Meerbeeck JP, Op de Beeck K. The Genetic Landscape of Malignant Pleural Mesothelioma: Results from Massively Parallel Sequencing. *J Thorac Oncol*. [internet] 2016 [citado el 26 de enero de 2025]; Oct;11(10):1615-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27282309/> doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.020. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27282309.
31. Wang Q, Xu C, Wang W, Zhang Y, Li Z, Song Z, Wang J, Yu J, Liu J, Zhang S, Cai X, Li W, Zhan P, Liu H, Lv T, Miao L, Min L, Li J, Liu B, Yuan J, Jiang Z, Lin G, Chen X, Pu X, Rao C, Lv D, Yu Z, Li X, Tang C, Zhou C, Zhang J, Guo H, Chu Q, Meng R, Liu X, Wu J, Hu X, Zhou J, Zhu Z, Chen X, Pan W, Pang F, Zhang W, Jian Q, Wang K, Wang L, Zhu Y, Yang G, Lin X, Cai J, Feng H, Wang L, Du Y, Yao W, Shi X, Niu X, Yuan D, Yao Y, Huang J, Wang X, Zhang Y, Sun P, Wang H, Ye M, Wang D, Wang Z, Hao Y, Wang Z, Wan B, Lv D, Yu J, Kang J, Zhang J, Zhang C, Wu L, Shi L, Ye L, Wang G, Wang Y, Gao F, Huang J, Wang G, Wei J, Huang L, Li B, Zhang Z, Li Z, Liu Y, Li Y, Liu Z, Yang N, Wu L, Wang Q, Huang W, Hong Z, Wang G, Qu F, Fang M, Fang Y, Zhu X, Du K, Ji J, Shen Y, Chen J, Zhang Y, Ma S, Lu Y, Song Y, Liu A, Zhong W, Fang W. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *Thorac Cancer*. [internet]2023 [citado el 3 de febrero de 2025]Sep;14(26):2715-2731. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10493492/>

doi: 10.1111/1759-7714.15022. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37461124; PMCID: PMC10493492.

32. Ban CJ, Shi HZ, Zhang YH. Improvement of Malignant Pleural Mesothelioma Prognosis: Early Diagnosis and Multimodality Treatment. *Chin Med J (Engl)*. [internet]2017 [citado el 3 de febrero de 2025]5th Jan 2017;130(1):1-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28051015/> doi: 10.4103/0366-6999.196585. PMID: 28051015; PMCID: PMC5221096.
33. Sahu RK, Ruhi S, Jeppu AK, Al-Goshae HA, Syed A, Nagdev S, Widyowati R, Ekasari W, Khan J, Bhattacharjee B, Goyal M, Bhattacharya S, Jangde RK. Malignant mesothelioma tumours: molecular pathogenesis, diagnosis, and therapies accompanying clinical studies. *Front Oncol*. [internet]2023[citado el 3 de febrero de 2025] Jul 4;13:1204722. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37469419/> doi: 10.3389/fonc.2023.1204722. PMID: 37469419; PMCID: PMC10353315.
34. Guo Z, Carbone M, Zhang X, Su D, Sun W, Lou J, Gao Z, Shao D, Chen J, Zhang G, Hu J, Chen K, Wang F, Pass HI, Yu H, Napolitano A, Yang H, Mao W. Improving the Accuracy of Mesothelioma Diagnosis in China. *J Thorac Oncol*. [internet]2017[citado el 3 de febrero de 2025] Apr;12(4):714-723. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5567857/> doi: 10.1016/j.jtho.2016.12.006. Epub 2016 Dec 19. PMID: 28007630; PMCID: PMC5567857.

35. Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Savès M, de Quillacq A, Frenay C, Chamming's S, Arveux P, Boutin C, Launoy G, Paireon JC, Astoul P, Galateau-Sallé F, Brochard P. The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med*. [internet]2006[citado el 4 de febrero de 2025] Jun;63(6):390-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469823/> doi: 10.1136/oem.2005.023200. Epub 2006 Feb 9. PMID: 16469823; PMCID: PMC2078115.
36. Roca E, Aujayeb A, Astoul P. Diagnosis of Pleural Mesothelioma: Is Everything Solved at the Present Time? *Curr Oncol*. [internet]2024 [citado el 4 de febrero de 2025] Aug 27;31(9):4968-4983. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39329996/> doi: 10.3390/curroncol31090368. PMID: 39329996; PMCID: PMC11430569.
37. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, De Fonseca D, Edey A, Edwards J, Faivre-Finn C, Fennell DA, Holmes S, Kerr KM, Nakas A, Peel T, Rahman NM, Slade M, Steele J, Tsim S, Maskell NA. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax*. [internet]2018[citado el 5 de febrero de 2025] Mar;73(Suppl 1):i1-i30. Disponible en: https://thorax.bmj.com/content/73/Suppl_1/i1 doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211321. PMID: 29444986.
38. Rossi G, Davoli F, Poletti V, Cavazza A, Lococo F. When the Diagnosis of Mesothelioma Challenges Textbooks and Guidelines. *J Clin Med*. [internet] 2021[citado el 5 de febrero de 2025] May 30;10(11):2434. Disponible en:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34070888/> doi: 10.3390/jcm10112434.
PMID: 34070888; PMCID: PMC8198453.
39. Benitez J, Campayo M, Call S, Bastus R. Mesotelioma pleural maligno: experiencia de los últimos 8 años en nuestra área [internet] 2018 [Citado el 5 de febrero 2025] *Scientific Letters / Arch Bronconeumol.* 2018;54(12):629–642 Disponible en <https://www.archbronconeumol.org/es-mesotelioma-pleural-maligno-experiencia-los-articulo-S0300289618301613>
<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.03.012>
40. Bertuccio FR, Agustoni F, Galli G, Bortolotto C, Saddi J, Baietto G, Baio N, Montini S, Putignano P, D'Ambrosio G, Corsico AG, Pedrazzoli P, Stella GM. Pleural Mesothelioma: Treatable Traits of a Heterogeneous Disease. *Cancers (Basel).* [internet] 2023 [citado el 5 de febrero de 2025] Dec 6;15(24):5731. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38136277/doi:10.3390/cancers15245731>. PMID: 38136277; PMCID: PMC10741585.
41. Hallifax RJ, Haris M, Corcoran JP, Leyakathalikhhan S, Brown E, Srikantharaja D, Manuel A, Gleeson FV, Munavvar M, Rahman NM. Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy. *Thorax.* [internet] 2015 [citado el 5 de febrero de 2025] Feb;70(2):192-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25077699/doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206054>. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25077699.
42. Arnold DT, Maskell N. Imaging for malignant pleural effusions-still no routine role of positron emission tomography. *J Thorac Dis.* [internet] 2019[

- citado el 5 de febrero de 2025] Apr;11(4):1079-1081. Disponible en:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6531748/> doi:
 10.21037/jtd.2019.02.99. PMID: 31179044; PMCID: PMC6531748.
43. Sundaralingam A, Aujayeb A, Akca B, Tiedeman C, George V, Carling M, Brown J, Banka R, Addala D, Bedawi EO, Hallifax RJ, Iqbal B, Denniston P, Tsakok MT, Kanellakis NI, Vafai-Tabrizi F, Bergman M, Funk GC, Benamore RE, Wrightson JM, Rahman NM. Achieving Molecular Profiling in Pleural Biopsies: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Chest*. [internet]2023[citado el 6 de febrero de 2025] May;163(5):1328-1339.Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36410492/> doi: 10.1016/j.chest.2022.11.019. Epub 2022 Nov 19. PMID: 36410492.
44. Messina G, Bove M, Natale G, Di Filippo V, Opromolla G, Rainone A, Leonardi B, Martone M, Fiorelli A, Vicidomini G, Santini M, Ronchi A, Massimilla E, Della Corte CM, Pirozzi M, Caterino M, Ciardiello F, Fasano M. Diagnosis of malignant pleural disease: Ultrasound as "a detective probe". *Thorac Cancer*. [internet] 2023 [citado el 6 de febrero de 2025]Jan;14(3):223-230. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36415167/> doi: 10.1111/1759-7714.14735. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36415167; PMCID: PMC9870740.
45. Regragui M, Guebessi NB. Primary Malignant Deciduoid Mesothelioma: A Challenging Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. [internet] 2019 [citado el 6 de febrero de 2025]Apr;143(4):531-533. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500290/> doi: 10.5858/arpa.2017-0461-RS. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30500290.

46. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Mesothelioma: Pleural Version 2.2025 — January 14, [internet]2025[Citado el 7 de febrero de 2025] Disponible en : www.nccn.org/patients
47. Ascoli V. Pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: chronological prospect and advent of recommendations and guidelines. Ann Ist Super Sanita. [internet] 2015 [citado el 7 de febrero de 2025];51(1):52-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25857384/> doi: 10.4415/ANN_15_01_09. PMID: 25857384.
48. Husain AN, Chapel DB, Attanoos R, Beasley MB, Brcic L, Butnor K, Chirieac LR, Churg A, Dacic S, Galateau-Salle F, Hiroshima K, Hung YP, Klebe S, Krausz T, Khor A, Litzky L, Marchevsky A, Nabeshima K, Nicholson AG, Pavlisko EN, Roden AC, Roggli V, Sauter JL, Schulte JJ, Sheaff M, Travis WD, Tsao MS, Walts AE, Colby TV. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Mesothelioma: 2023 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med. [internet]2024 [citado el 7 de febrero de 2025] Nov 1;148(11):1251-1271. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38586983/> doi: 10.5858/arpa.2023-0304-RA. PMID: 38586983.
49. Kettunen E, Savukoski S, Salmenkivi K, Böhling T, Vanhala E, Kuosma E, Anttila S, Wolff H. CDKN2A copy number and p16 expression in malignant pleural mesothelioma in relation to asbestos exposure. BMC Cancer. [internet]2019 [citado el 8 de febrero de 2025]May 28;19(1):507.

- Disponibile en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6537412/doi:10.1186/s12885-019-5652-y>. PMID: 31138176; PMCID: PMC6537412.
50. Onofre FB, Onofre AS, Pomjanski N, Buckstegge B, Grote HJ, Böcking A. 9p21 Deletion in the diagnosis of malignant mesothelioma in serous effusions additional to immunocytochemistry, DNA-ICM, and AgNOR analysis. *Cancer*. [internet]2008[citado el 8 de febrero de 2025] Jun 25;114(3):204-15. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18306350/> doi: 10.1002/cncr.23413. PMID: 18306350.
51. Chen Z, Gaudino G, Pass HI, Carbone M, Yang H. Diagnostic and prognostic biomarkers for malignant mesothelioma: an update. *Transl Lung Cancer Res*. [internet]2017[citado el 8 de febrero de 2025] Jun;6(3):259-269. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5504120/> doi: 10.21037/tlcr.2017.05.06. PMID: 28713671; PMCID: PMC5504120.
52. Sorino C, Mondoni M, Marchetti G, Agati S, Inchingolo R, Mei F, Flamini S, Lococo F, Feller-Kopman D. Pleural Mesothelioma: Advances in Blood and Pleural Biomarkers. *J Clin Med*. [internet]2023 [citado el 8 de febrero de 2025] Nov 9;12(22):7006. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38002620/> doi: 10.3390/jcm12227006. PMID: 38002620; PMCID: PMC10672377.
53. Franceschini MC, Ferro P, Canessa PA, Battolla E, Dessanti P, Valentino A, Casolari L, Fontana V, Pezzi R, Fedeli F, Pistillo MP, Roncella S. Mesothelin in serum and pleural effusion in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma with non-positive cytology. *Anticancer Res*. [internet]

- 2014 [citado el 8 de febrero de 2025] Dec;34(12):7425-9. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503183/> PMID: 25503183.
54. Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, Grigoriu BD, Robinson BW, Scherpereel A, Cristaudo A, Pass HI, Nackaerts K, Rodríguez Portal JA, Schneider J, Muley T, Di Serio F, Baas P, Tomasetti M, Rai AJ, van Meerbeeck JP. Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol*. [internet] 2012 [citado el 9 de febrero de 2025] May 1;30(13):1541-9. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22412141/> doi: 10.1200/JCO.2011.39.6671. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22412141; PMCID: PMC3383122
55. Martínez-Rivera V, Negrete-García MC, Ávila-Moreno F, Ortiz-Quintero B. Secreted and Tissue miRNAs as Diagnosis Biomarkers of Malignant Pleural Mesothelioma. *Int J Mol Sci*. [internet] 2018 [citado el 9 de febrero de 2025] Feb 17;19(2):595. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5855817/> doi: 10.3390/ijms19020595. PMID: 29462963; PMCID: PMC5855817.
56. Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos RL, Butnor KJ, Churg A, Husain AN, Kadota K, Khoor A, Nicholson AG, Roggli V, Schmitt F, Tsao MS, Travis WD. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. *J Thorac Oncol*. [internet] 2022 [citado el 16 de febrero de 2025] May;17(5):608-622. Disponible <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026477/> doi: 10.1016/j.jtho.2021.12.014. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35026477.

57. Mastromarino MG, Lenzini A, Aprile V, Ali G, Bacchin D, Korasidis S, Ambroggi MC, Lucchi M. New Insights in Pleural Mesothelioma Classification Update: Diagnostic Traps and Prognostic Implications. *Diagnostics (Basel)*. [internet] 2022 [citado el 16 de febrero de 2025] Nov 22;12(12):2905. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36552912/> doi: 10.3390/diagnostics12122905. PMID: 36552912; PMCID: PMC9776784.
58. Liang Y, Li C, Liu Y, Tian L, Yang D. Prognostic role of CD74, CD10 and Ki-67 immunohistochemical expression in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a retrospective study. *BMC Cancer*. [internet] 2023 [citado el 16 de febrero de 2025] May 5;23(1):406. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37147569/doi:10.1186/s12885-023-10871-w>. PMID: 37147569; PMCID: PMC10161649.
59. Opitz I, Scherpereel A, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, Astoul P, Bölükbas S, Boyd J, Coolen J, De Bondt C, De Ruyscher D, Durieux V, Faivre-Finn C, Fennell DA, Galateau-Salle F, Greillier L, Hoda MA, Klepetko W, Lacourt A, McElnay P, Maskell NA, Mutti L, Pairon JC, Van Schil P, van Meerbeeck JP, Waller D, Weder W, Putora PM, Cardillo G. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*. [internet] 2020 [citado el 17 de febrero de 2025] Jul 1;58(1):1-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32448904/> doi: 10.1093/ejcts/ezaa158. PMID: 32448904.

60. Zhang Y, Li R, Gu Y, LiZhu Y, Liu X, Zhang S. Clinical, Laboratory, Histological, Radiological, and Metabolic Features and Prognosis of Malignant Pleural Mesothelioma. *Medicina (Kaunas)*. [internet] 2022 [citado el 17 de febrero de 2025]Dec 19;58(12):1874. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36557076/doi:10.3390/medicina58121874>. PMID: 36557076; PMCID: PMC9785569.
61. Perez-Cruz P, Acevedo F Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer. *Gastroenterol. latinoam* [internet]2014 [citado el 17 de febrero de 2025]; Vol 25, N° 3: 219-226 Disponible en: <https://www.gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2014n300007.pdf>
62. Zhang Y, Li N, Li R, Gu Y, Liu X, Zhang S. Predicting survival for patients with mesothelioma: development of the PLACE prognostic model. *BMC Cancer*. [internet] 2023 [citado el 18 de febrero de 2025]Jul 26;23(1):698. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37495975/> doi: 10.1186/s12885-023-11180-y. PMID: 37495975; PMCID: PMC10369846.
63. Liang XL, Su YD, Li XB, Fu YB, Ma R, Yang R, Wu HL, Li Y. Risk factors and prognosis of malignant peritoneal mesothelioma with paraneoplastic syndrome. *World J Surg Oncol*. [internet] 2024[citado el 18 de febrero de 2025] Jan 24;22(1):29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38267958/> doi: 10.1186/s12957-024-03312-w. PMID: 38267958; PMCID: PMC10809535.
64. Brims FJ, Meniawy TM, Duffus I, de Fonseka D, Segal A, Creaney J, Maskell N, Lake RA, de Klerk N, Nowak AK. A Novel Clinical Prediction Model for Prognosis in Malignant Pleural Mesothelioma Using Decision

- Tree Analysis. J Thorac Oncol. [internet] 2016 [citado el 19 de febrero de 2025] Apr;11(4):573-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776867/> doi: 10.1016/j.jtho.2015.12.108. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26776867.
65. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, Bhatnagar R, Morley AJ, Zahan-Evans N, Bintcliffe OJ, Boshuizen RC, Fysh ET, Tobin CL, Medford AR, Harvey JE, van den Heuvel MM, Lee YC, Maskell NA. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. Thorax. [internet] 2014 [citado el 19 de febrero de 2025] Dec;69(12):1098-104. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25100651/> doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205285. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25100651; PMCID: PMC4251306.
66. Söyler Y, Kavurgacı S, Gürel Akan E, Yılmaz Ü. The clinical utility of the LENT score in patients with malignant pleural mesothelioma. Tuberk Toraks. [internet] 2022 [citado el 20 de febrero de 2025] Dec;70(4):341-348. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36537091/> doi: 10.5578/tt.20229605. PMID: 36537091.
67. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. Thorax. [internet] 2000 [citado el 20 de febrero de 2025] Sep;55(9):731-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10950889/> doi: 10.1136/thorax.55.9.731. PMID: 10950889; PMCID: PMC1745842.

68. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, Girard N, Nicholson AG, Nowak AK, Opitz I, Scherpereel A, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[☆]. *Ann Oncol*. [internet] 2022 [citado el 21 de febrero de 2025] Feb;33(2):129-142.Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861373/> doi: 10.1016/j.annonc. [internet] 2021.11.005. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34861373.
69. Schneider F, Roden AC, Dacic S, Baker TP. Protocol for the examination of specimens from patients with malignant pleural mesothelioma. Version 4.1.0.0. Based on AJCC/UICC TNM, 8th edition. Protocol web posting date: June 2021: Collage of American Pathologists; [internet]2022. [citado el 21 de febrero de 2025] Disponible en: https://documents.cap.org/protocols/PleuraPericard_4.1.0.0.REL_CAPCP.pdf.
70. Nowak AK, Chansky K, Rice DC, Pass HI, Kindler HL, Shemanski L, Billé A, Rintoul RC, Batirel HF, Thomas CF, Friedberg J, Cedres S, de Perrot M, Rusch VW; Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol*. [internet] 2016 [citado el 22 de febrero de 2025]Dec;11(12):2089-2099. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687963/>doi: 10.1016/j.jtho.2016.08.147. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27687963.

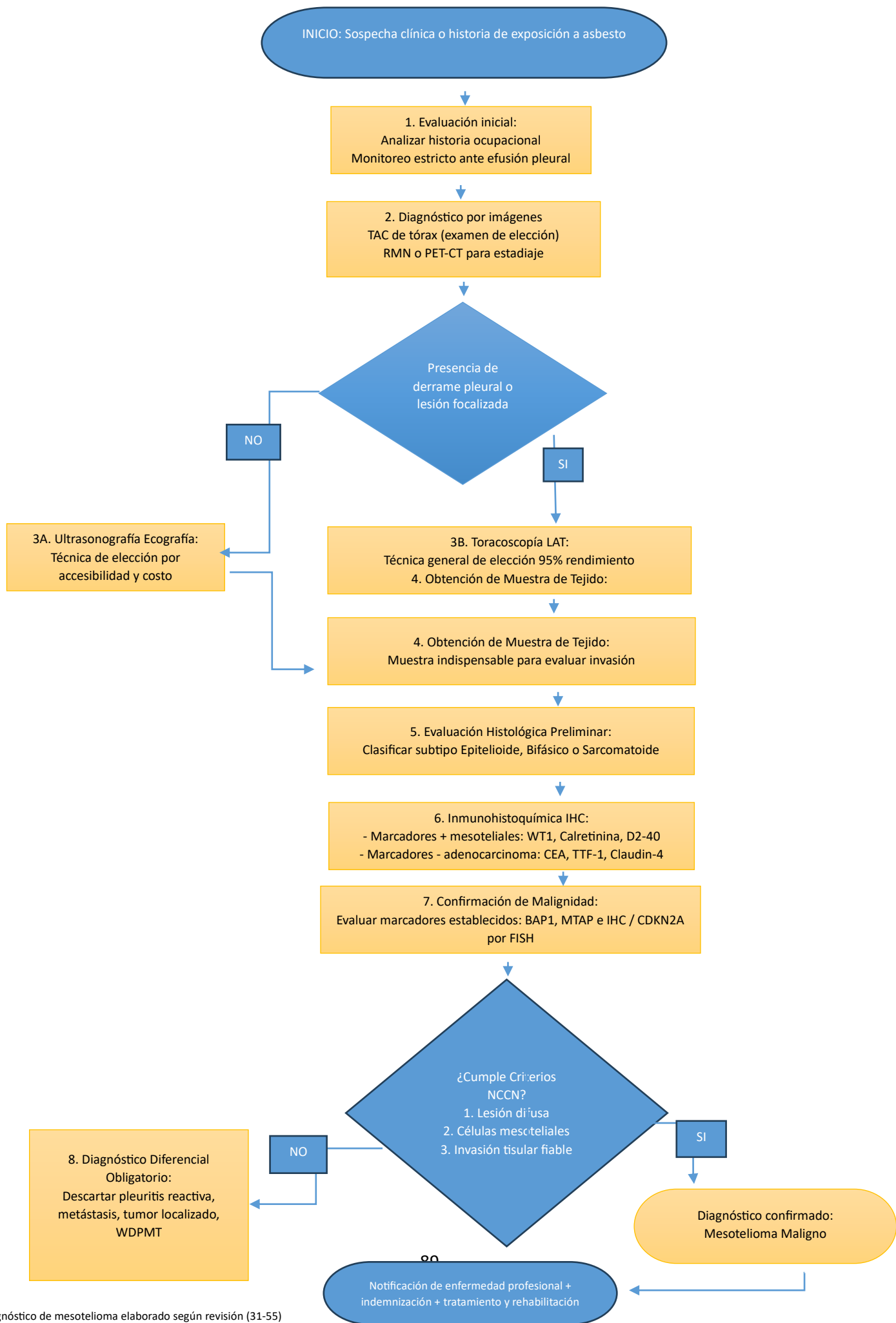
71. Gill RR, Naidich DP, Mitchell A, Ginsberg M, Erasmus J, Armato SG 3rd, Straus C, Katz S, Patios D, Richards WG, Rusch VW; Malignant Mesothelioma Volumetric CT Study Group. North American Multicenter Volumetric CT Study for Clinical Staging of Malignant Pleural Mesothelioma: Feasibility and Logistics of Setting Up a Quantitative Imaging Study. *J Thorac Oncol.* [internet] 2016 [citado el 23 de febrero de 2025] Aug;11(8):1335-1344. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27180318/> doi: 10.1016/j.jtho.2016.04.027. Epub 2016 May 12. PMID: 27180318; PMCID: PMC5075991.
72. Murphy DJ, Gill RR. Volumetric assessment in malignant pleural mesothelioma. *Ann Transl Med.* [internet] 2017 [citado el 24 de febrero de 2025] Jun;5(11):241. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5497118/> doi: 10.21037/atm.2017.05.23. PMID: 28706909; PMCID: PMC5497118.
73. Tsao AS, Pass HI, Rimner A, Mansfield AS. New Era for Malignant Pleural Mesothelioma: Updates on Therapeutic Options. *J Clin Oncol.* [internet] 2022 [citado el 25 de febrero de 2025] Feb 20;40(6):681-692. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34985934/> doi: 10.1200/JCO.21.01567. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34985934; PMCID: PMC8853621
74. Kircheva DY, Husain AN, Watson S, Kindler HL, Durkin A, Vigneswaran WT. Specimen weight and volume: important predictors of survival in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg.* [internet] 2016

- [citado el 26 de febrero de 2025]Jun;49(6):1642-7. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802143/> doi: 10.1093/ejcts/ezv422.
 Epub 2016 Jan 21. PMID: 26802143.
75. Escalon JG, Harrington KA, Plodkowski AJ, Zheng J, Capanu M, Zauderer MG, Rusch VW, Ginsberg MS. Malignant Pleural Mesothelioma: Are There Imaging Characteristics Associated With Different Histologic Subtypes on Computed Tomography? J Comput Assist Tomogr. [internet] 2018 [citado el 27 de febrero de 2025]Jul/Aug;42(4):601-606. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29613986/>doi:
 10.1097/RCT.0000000000000727. PMID: 29613986; PMCID:
 PMC6053321
76. Xu LL, Yang Y, Wang Z, Wang XJ, Tong ZH, Shi HZ. Malignant pleural mesothelioma: diagnostic value of medical thoracoscopy and long-term prognostic analysis. BMC Pulm Med. [internet] 2018[citado el 27 de febrero de 2025] Apr 3;18(1):56. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29615010/> doi: 10.1186/s12890-018-0619-3. PMID: 29615010; PMCID: PMC5883515.
77. Ministerio de Protección Social .Guía de Atención Integral Basada en la Evidencia Neumoconiosis para (silicosis neumoconiosis del minero de carbón y asbestosis [internet] 2007 [citado el 27 de febrero 2025] Disponible en:<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/guia-atencion-integral-neumoconiosis.pdf>
78. OIT Organización Internacional del Trabajo Tercera Reunión Del Grupo De Trabajo Tripartito Del MEN (25-29 De Septiembre De 2017) Examen De

- Los Instrumentos Relacionados Con La Seguridad Y Salud En El Trabajo (Disposiciones Generales Y Riesgos Específicos) Nota técnica núm. 5: Instrumentos relativos al asbesto[internet] 2017 [citado el 27 de febrero 2025] Disponible en: <https://www.ilo.org/es/resource/nota-tecnica-5-2025>
79. Organización Mundial de la Salud. Asbesto [nota descriptiva]. Ginebra: OMS; 2025. Disponible en: <https://www.who.int/news,room/fact,sheets/detail/asbestos>
80. Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea. Directiva (UE) 2023/2668 del 22 de noviembre de 2023 por la que se modifica la Directiva 2009/148/CE relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición al amianto durante el trabajo. Diario Oficial de la Unión Europea; 30 nov 2023. Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/dir/2023/2668/oj>
81. Miao X, Yao T, Dong C, Chen Z, Wei W, Shi Z, et al. Global, regional, and national burden of non,communicable diseases attributable to occupational asbestos exposure 1990–2019 and prediction to 2035: worsening or improving? BMC Public Health. 2024;24:832. doi:10.1186/s12889,024,18099,4
82. Pega F, Hamzaoui H, Náfrádi B, Momen NC. Global, regional and national burden of disease attributable to 19 selected occupational risk factors for 183 countries, 2000–2016: a systematic analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work,related Burden of Disease and Injury. Scand J Work Environ Health. 2022;48(2):158–168. doi:10.5271/sjweh.4001

83. Johnen G, Burek K, Raiko I, Wichert K, Pesch B, Weber DG, et al. Prediagnostic detection of mesothelioma by circulating calretinin and mesothelin – a case,control comparison nested into a prospective cohort of asbestos,exposed workers. Sci Rep. 2018;8:14321. doi:10.1038/s41598,018,32315,3
84. Weber DG, Casjens S, Wichert K, Lehnert M, Taeger D, Rihs HP, et al. Tasks and experiences of the prospective, longitudinal, multicenter MoMar (Molecular Markers) study for the early detection of mesothelioma in individuals formerly exposed to asbestos using liquid biopsies. Cancers (Basel). 2023;15(24):5896. doi:10.3390/cancers15245896
85. Congreso de la República del Perú. Ley N.º 29662, Ley que prohíbe el asbesto anfíboles y regula el uso del asbesto crisotilo. Lima: Diario Oficial El Peruano; 2011. Reglamentada por Decreto Supremo N.º 028,2014,SA. Disponible en: <https://www.gob.pe/>

ANEXO 1



ANEXO 2

