

# Mesotelioma maligno: factores de riesgo, experiencia en el Hospital General de México

Alejandro Hernández-Solís,<sup>1</sup> Cyntia García-Hernández,<sup>1</sup> Arturo Reding-Bernal,<sup>2</sup>  
Humberto Cruz-Ortiz,<sup>3</sup> Raúl Cicero-Sabido<sup>2</sup>

## Resumen

**Antecedentes:** el mesotelioma maligno es un tumor de mal pronóstico relacionado con el contacto con asbesto; sin embargo, existen numerosos casos sin este antecedente.

**Objetivo:** describir la relación entre la exposición al asbesto y otros factores con el mesotelioma maligno.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo de casos y controles pareado 1: 1-3 por edad y sexo de pacientes con diagnóstico de mesotelioma maligno. Se registraron: la exposición al asbesto, tabaco, humo de leña y antecedentes familiares de cáncer. Se empleó regresión logística para razones de momios (OR's).

**Resultados:** se estudiaron 61 casos con mesotelioma maligno, 41 hombres y 20 mujeres. La edad promedio fue  $56 \pm 13$  años; 56 casos fueron mesotelioma maligno epitelial (91.8%), tres sarcomatosos (4.9%), uno desmoplásico y uno bifásico. Sólo en 8 (13.1%) se identificó exposición al asbesto. En el modelo de regresión logística el asbesto tuvo una razón de momios de 3.083  $p > 0.05$ . Ninguna otra variable resultó ser un factor de riesgo para mesotelioma maligno.

**Conclusiones:** la exposición al asbesto es un factor de riesgo para mesotelioma maligno, lo que se confirma en este estudio; sin embargo, es importante ampliar la investigación de otros posibles factores causales de esta enfermedad.

**Palabras clave:** mesotelioma maligno, asbesto, humo de leña.

## Abstract

**Background:** Malignant mesothelioma is a neoplasm of bad prognosis, it is linked with asbestos contact, but there are cases without this antecedent.

**Objective:** To investigate the relationship of asbestos exposition and other factors with malignant mesothelioma.

**Methods:** Retrospective analysis of histologic confirmed cases of malignant mesothelioma, neoplastic familiar history, tobacco smoking, exposition to wood smoke and to asbestos, were annotated in a paired case/control study 1: 1-3 with logistic regression model to identify risk factors for OR.

**Results:** 61 cases of malignant mesothelioma were confirmed by histopathologic study, 41 male and 20 female. Mean age was  $56 \text{ years} \pm 13 \text{ years}$ ; 56 cases (91.8%) correspond to epithelial malignant mesothelioma, three sarcomatous (4.9%) one desmoplastic and one biphasic. One in eight (13.1%) had exposure to asbestos. Model of logistic regression with four variables: history of familiar cancer, tobacco smoking, wood smoke and asbestos exposition, the last one with an OR= 3.083 and  $p > 0.05$ . No other variables found to be a risk factor for malignant mesothelioma.

**Conclusions:** Exposure to asbestos is a risk factor for malignant mesothelioma, which is confirmed in this study, however it is important to extend the investigation of other possible causal factors of this disease.

**Key words:** Malignant mesothelioma, asbestos, wood smoke exposition.

## Introducción

El mesotelioma maligno difuso es una neoplasia poco frecuente en México, representa 2% de los tumores del tórax,<sup>1</sup> pero en el decenio de 1990-2000 se observó mayor prevalencia, lo que despertó un interés epidemiológico en salud pública<sup>2-6</sup> y algunos autores han llegado a mencionarlo como epidemia mundial.<sup>7</sup>

El mesotelioma maligno se origina en las células mesoteliales; la pleura es su localización más frecuente, menos de 10% de los casos se localizan en el peritoneo.<sup>6</sup> Predomina en hombres, casi siempre entre los 50 y 70 años de edad. En la bibliografía consultada se refiere que en 80% de los casos está relacionado con la exposición a polvo de asbes-

<sup>1</sup> Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax. Hospital General de México O.D. Secretaría de Salud.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

<sup>3</sup> Servicio de Patología. Hospital General de México O.D. Secretaría de Salud.

### Correspondencia:

Dr. Alejandro Hernández Solís

Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax

Hospital General de México OD.

Dr. Balmis 148

México 06726 DF

Tel.: 52 55 27892000 Ext.: 1372

drhernandezsolis@yahoo.com.mx; cyntiagarciah@hotmail.com

Recibido: 29 de enero 2013

Aceptado: 21 de marzo 2013

to,<sup>6</sup> y otros autores señalan que cifras de 80 a 33% no tienen antecedente de contacto con asbestos.<sup>8</sup> En estudios previos el antecedente de tabaquismo no ha demostrado ser un riesgo para mesotelioma maligno.<sup>9</sup> La inhalación de humo de leña que se ha mencionado como carcinógeno que podría estar relacionado con el mesotelioma maligno, aunque no existe evidencia patognomónica.<sup>10</sup>

El periodo de latencia entre la exposición inicial y la aparición del tumor varía de tres a cinco décadas en promedio, por lo que la mayoría de los nuevos casos ocurren en sujetos de más de 60 años.<sup>11</sup> Otros mesoteliomas están relacionados con radioterapia previa y en algunos existe el antecedente de vacunas para poliomielitis contaminadas con el virus Sv40 existente en primates.<sup>12</sup>

Después de confirmado el diagnóstico, el curso de la enfermedad es rápido y fatal. Los síntomas más constantes son: disnea crónica progresiva, y dolor torácico difuso;<sup>13</sup> además, puede coexistir derrame pleural, tos, astenia y adinamia que aparecen en el transcurso de la enfermedad.

Histológicamente el mesotelioma maligno tiene diferentes variedades: *a*) epitelioide que comprende más de 50% de los casos, generalmente de mejor pronóstico y expectativa de vida; *b*) sarcomatoide que corresponde de 7 a 20%; *c*) desmoplásico de 10 al 30%; *d*) mixto o bifásico que ocurre en 20 a 35% de los casos.

El objetivo de este estudio fue: determinar la frecuencia de mesotelioma maligno y su relación con el asbestos y otros posibles factores de riesgo según la experiencia en pacientes atendidos en el Hospital General de México en el periodo de 1999 a 2009.

## **Material y métodos**

Estudio retrospectivo de casos y controles realizado en el servicio de Neumología y Cirugía de Tórax del Hospital General de México, de pacientes con diagnóstico de mesotelioma maligno comprobado por histología. Se estudiaron 61 casos de mesotelioma maligno de enero de 1999 a diciembre del 2009 y las variables fueron: edad, sexo y lugar de residencia rural o urbana. Asimismo se analizaron algunos posibles factores de riesgo para el mesotelioma maligno, como: tabaquismo, inhalación de humo de leña, antecedente de contacto laboral o ambiental con asbestos, antecedentes familiares y personales de neoplasia.

El estudio histopatológico lo revisó un patólogo certificado experto en tumores con técnicas de inmunohistoquímica con los marcadores Calretinin, Cytokeratin, Wilm's Tumor-1 (WT-1), E caderin, TTF-1, y HBME. Se reportaron los síntomas registrados en los expedientes: disnea, dolor torácico, tos, baja de peso, astenia, adinamia y derrame pleural.

Los 61 casos de mesotelioma maligno se parearon con 130 pacientes con patología no neoplásica como controles por edad y sexo en una relación 1: 1-3.

El análisis del mesotelioma maligno y sus posibles factores de riesgo se analizaron con un modelo de regresión logística múltiple con el programa de cómputo estadístico de STATA versión 10, las variables independientes fueron: antecedentes de cáncer, tabaquismo, exposición a la leña, y exposición al asbestos. Cada una de las variables se analizó de manera dicotómica, conformadas como presencia o ausencia de la exposición.

## **Resultados**

El mesotelioma maligno representó 10% (61 casos) de todas las neoplasias malignas del tórax atendidas (601 casos) en el periodo de 1999 a 2009 en el Hospital General de México.

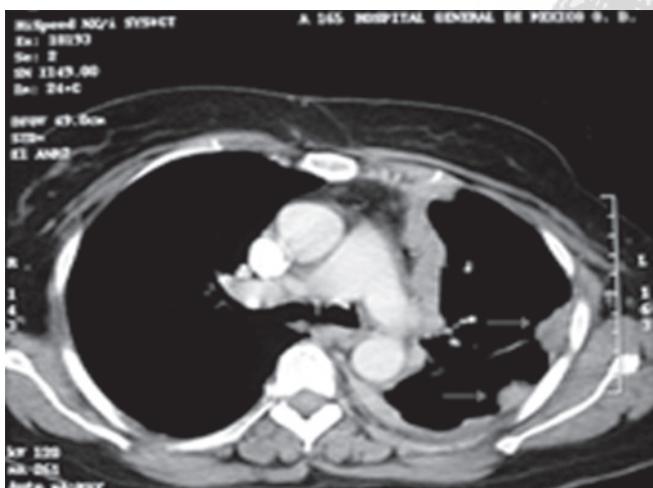
De los 191 casos que conformaron este análisis 61 tenían mesotelioma maligno y 130 patología no neoplásica, estos últimos se seleccionaron como testigos pareados por edad y sexo. La edad promedio de los pacientes con mesotelioma maligno fue de  $56 \pm 13$  años, con mayor frecuencia en hombres de 61 a 70 años, seguido del grupo de 51 a 60 años.

Los casos con mesotelioma maligno, 41 (67.2%) fueron del sexo masculino y 20 (33%) del femenino. El 80% residían en el área urbana y el 20% en área rural. El consumo de tabaco se registró en 20 (32.8%) pacientes, con un promedio índice paquete-año de 15. En ocho mujeres hubo antecedentes de neoplasias familiares (tres con cáncer de mama, cuatro con cáncer cérvico-uterino, uno con cáncer gástrico). En 12 casos hubo exposición al humo de leña.

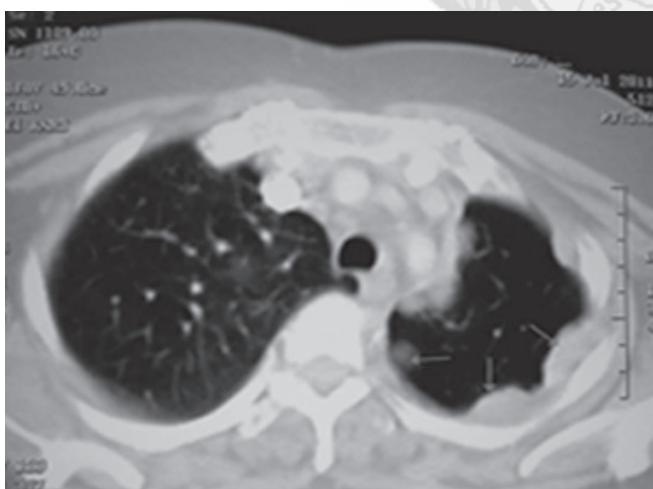
De los pacientes diagnosticados con mesotelioma maligno 100% experimentó los síntomas de dolor torácico, tos, disnea, pérdida de peso, astenia y adinamia. Sólo ocho casos (13.1%), siete hombres y una mujer tenían antecedentes de exposición laboral a asbestos, todos con diagnóstico histopatológico de mesotelioma maligno epitelial. Las imágenes radiográficas sugerentes de mesotelioma maligno por radiología y tomografía computada de tórax fueron unilateral en 48 pacientes (78%), bilateral en 13 casos (21%), se encontraron 49 casos (80%) (Figura 1) con derrame pleural, la imagen de pleura mediastinal alterada se encontró en tres pacientes y consistió en engrosamiento festoneado de la pleura parietal y en menor proporción engrosamiento de la pleura mediastinal (Figuras 2 y 3). Los mesoteliomas malignos predominaron en el estadio III con 33 casos (54%), 23 hombres y 10 mujeres, seguido del estadio IV con 19 pacientes (31%), 14 hombres y 5 mujeres, del estadio II se observaron 7 casos (11%) y el estadio I con 2 casos (3%).



**Figura 1.** Radiografía de tórax con imagen de derrame pleural izquierdo que se presenta en la mayoría de los casos de mesotelioma maligno.



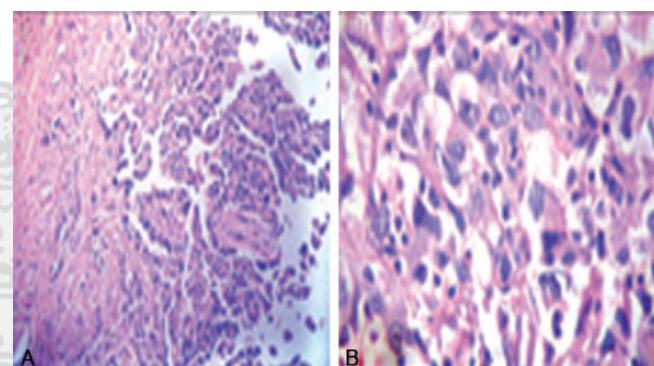
**Figura 2.** Tomografía computada de tórax. Corte a nivel medio que muestra engrosamiento pleural izquierdo con nodulaciones en la periferia del campo pulmonar.



**Figura 3.** Tomografía computada de tórax. Corte en el vértice del hemitórax izquierdo con nodulaciones pleurales más evidentes.

El diagnóstico histológico se realizó en biopsias pleurales trans-torácicas con aguja de Abrams en 34 casos (56%) y por biopsia toracoscópica directa o toracotomía mínima video-asistida en 27 (44%).

La estirpe histológica en 56 casos (91.8%) fue epitelioide, 37 hombres y 19 mujeres; sarcomatoide en 3 (4.9%), en uno desmoplásico y en otro bifásico, estos últimos casos en hombres (Figura 4).



**Figura 4.** A. Mesotelioma maligno donde se aprecia proliferación del mesotelioma pleural con formación de papillas de tamaño pequeño (Hematoxilina-Eosina 125X). B. A mayor aumento células mesoteliales con pleomorfismo nuclear y atipia sin formación de estructuras tubulares o glandulares (Hematoxilina-Eosina.250X).

Se analizaron modelos de regresión logística donde la variable dependiente fue el mesotelioma maligno y las variables independientes fueron: antecedentes familiares de cáncer, tabaquismo, exposición al humo de leña y asbesto. Se realizaron distintas interacciones de las variables independientes pero ninguna resultó ser estadísticamente significativa, por lo que en el modelo final sólo se incluyeron las 4 variables iniciales; de estas la de exposición ha asbesto tuvo una razón de momios de 3.083 con una  $p < 0.05$  de significación, lo que confirma la asociación entre el asbesto y el mesotelioma maligno reportados en la bibliografía. El resto de las variables incluidas en el modelo no resultaron ser un factor de riesgo para el mesotelioma maligno (Cuadro I).

## Discusión

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

**Cuadro I.** Modelo de regresión logística. Factores de riesgo para mesotelioma maligno

	Razón de momios	Error estándar	z	p> z	95%	Intervalo de confianza
Ant. de cáncer	0.906	0.534	-0.17	0.868	0.285	2.880
Tabaquismo	0.123	0.044	-5.86	0.000	0.061	0.248
Exp. Leña	1.041	0.454	0.09	0.925	0.442	2.450
Exp. asbestos	3.083	1.891	1.84	0.066	0.929	10.259

Ant: Antecedentes, Exp: Exposición

N= 191, LR  $\chi^2(4) = 42.06$ , Prob >  $\chi^2 = 0.0000$ , Logaritmo de verosimilitud = -98.610813 Pseudo R2 = 0.1758.

La asociación con asbestos fue semejante a la distribución encontrada por otros autores en México,<sup>13,14</sup> sin embargo en los datos analizados en este estudio, esta asociación no resultó ser significativa, independiente del hecho bien comprobado de la asociación de mesotelioma maligno y asbestos.

Los síntomas de dolor torácico, tos, disnea, astenia y adinamia se presentaron en todos los pacientes diagnosticados con mesotelioma maligno. La presencia de dolor y la pérdida de peso son propios de la enfermedad avanzada y son datos de mal pronóstico, en los casos analizados con mesotelioma maligno, 52 estuvieron en etapas avanzadas (estadios II y III de la enfermedad). En los casos con duda diagnóstica el examen por microscopía electrónica permite la diferenciación con adenocarcinoma.<sup>15</sup>

La bibliografía consultada indica que la exposición al asbestos es el principal factor de riesgo que se ha comprobado en 80 a 90% de los mesotelioma maligno, sin embargo, en los datos analizados en este estudio se observó que 86.9% de los casos no tenía historia de contacto con asbestos, además de que esta variable no resultó ser significativa en el modelo de regresión logística, por lo que es recomendable continuar la investigación en búsqueda de otros factores de riesgo como causa del mesotelioma maligno.

Etiológicamente la exposición a asbestos ha sido reportada como el factor de riesgo más importante (80%) y dado que sólo 5-17% de los individuos expuestos desarrollan mesotelioma maligno, se duda de la relación directa entre ambos, proponiéndose un marco fisiopatológico multifactorial, particularmente en casos sin antecedentes de contacto con asbestos, radiaciones, y virus.<sup>16</sup>

Dentro del proceso multifactorial se han involucrado también los factores genéticos en los cromosomas 1p, 6q, 9p, 13q, y 14q (2-12-13); la pérdida de una copia del cromosoma 22, la monosomía 4 y 7, mutaciones en p16, p14ARF, NF2, y p53 que han sido identificadas en mesotelioma maligno, y se ha confirmado su asociación con asbestos.<sup>17</sup> Además de que se ha sugerido un patrón de herencia

autosómico dominante. La posibilidad de que el mesotelioma maligno tenga un factor familiar parece atractiva,<sup>18</sup> sin embargo no se encontraron mesoteliomas en miembros de una misma familia en esta serie.

El virus SV40 simiano en vacunas antipoliomielitis parece favorecer el mesotelioma maligno. Aunque no hay una evidencia definitiva de que el tabaco aumente el riesgo de la enfermedad, si se ha encontrado relación entre la existencia de radiación previa, y calcificación posttuberculosis con casos de mesotelioma maligno.<sup>19,20</sup>

La exposición a otras fibras minerales como erionito, hidratos potásicos, sodio, calcio, magnesio, silicato de aluminio, en Turquía; el tremolito (silicatos de calcio y silicato-hidróxido de magnesio) en Grecia, tiene relación con el mesotelioma maligno. Otras fibras son crocrolido y amonio cuyos períodos de latencia de la exposición al desarrollo de mesotelioma maligno varían de 44.9 a 51 años respectivamente.<sup>21-23</sup> Otras posibles causas son las fibras sintéticas, como factores de riesgo para el desarrollo de mesotelioma maligno, los nanotubos de carbono han sido capaces de producir cambios inflamatorios e inducir mesotelioma en modelos experimentales.<sup>24,25</sup>

Estas consideraciones sugieren que la susceptibilidad individual y la participación de otros carcinógenos no identificados en población Mexicana podrían tener un papel determinante para el desarrollo de mesotelioma maligno.

## Conclusiones

El mesotelioma pleural maligno mostró en una casuística de 10 años aumento discreto de esta neoplasia, constituyendo 10% de todas las neoplasias malignas del tórax. Ningún caso fue asintomático, la sospecha de derrame pleural fue el motivo de consulta. La mayoría ingresó en estadios III y IV con invasión de la pared torácica y estructuras mediastinales sin posibilidad de tratamiento quirúrgico radical y con mal pronóstico. De acuerdo con el estudio retrospec-

tivo de casos y controles realizado en el Hospital General de México en el servicio de Neumología y Cirugía de Tórax, y en virtud de que en 86.9% de los datos analizados no hubo antecedentes de exposición a asbestos, es importante considerar la posibilidad de otros factores etiológicos en la población estudiada. En el caso del mesotelioma maligno debe pensarse en otros factores de riesgo, incluso en pacientes sin exposición documentada a asbestos, lo que representa una oportunidad para el diagnóstico, de tal forma que el mesotelioma maligno no sea considerado únicamente como un diagnóstico de exclusión. También es importante incluir el análisis de posibles factores genéticos que pudieran estar relacionados con esta enfermedad.

## Referencias

1. Villalba Caloca J, Martínez Heredero R. Frecuencia del mesotelioma maligno. Revisión clínica. Experiencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante 1998-2002. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2003;16:150-157.
2. Kazan-Allen L. Asbestos and mesothelioma. Worldwide trends. *Lung Cancer* 2005;49(suppl 1):S3-S8.
3. Gaafar RM, Eldin NHA. Epidemic of mesothelioma in Egypt. *Lung Cancer* 2005;49(suppl 1):S17-S20.
4. Filiberti R, Montanaro F. Epidemiology of pleural mesothelioma in Italy. *Lung Cancer* 2004;45(suppl 1):S25-S27.
5. McDonald JC, Edwards CW, Gibbs AR, Lloyd HM, Pooley FD, Ross DJ, et al. Case-Referent Survey of Young Adults with Mesothelioma: II. Occupational Analysis. *Ann Occup Hyg* 2001;45:519-523.
6. West SD, Lee YC. Management of malignant pleural mesothelioma. *Clin Chest Med* 2006;27:335-354.
7. Robinson BWS, Lake RA. Advances in Malignant Mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;353:1591-1603.
8. Villena Garrido V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Álvarez Martínez C, Rey Terrón L, Sotelo MT, et al. Pleural Mesothelioma: Experience With 62 Cases in 9 Years. *Arch Bronconeumol* 2004;40:203-208.
9. Muscat JE, Wynder EL. Cigarette Smoking, Asbestos Exposure, and Malignant Mesothelioma. *Cancer Res* 1991;51:2263-2267.
10. Delgado J, Martínez LM, Sanchez TT, Ramirez A, Iturria C, Gonzalez-Avila G. Lung Cancer Pathogenesis Associated With Wood Smoke Exposure. *Chest* 2005;128:124-131.
11. van Meerbeeck JP, Hillerdal G. Screening for Mesothelioma. More Harm than Good? *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:781-782.
12. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002;29:2-17.
13. Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005;366(9483):397-408.
14. García-López MP, Barrera-Rodríguez R. Mesotelioma maligno: descripción clínica de 45 casos con y sin exposición a asbestos. *Salud Pública Méx* 2000;42:511-519.
15. Bacci B, Morandi F, De Meo M, Marcato PS. Ten cases of feline mesothelioma: an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Comp Pathol* 2006;134:347-354.
16. Carbone M, Bedrossian CWM. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:56-60.
17. Hirvonen A, Tuimala J, Ollikainen T, Linnainmaa K, Kinnula V. Manganese superoxide dismutase genotypes and asbestos-associated pulmonary disorders. *Cancer Lett* 2002;178:71-74.
18. Ugolini D, Neri M, Ceppi M, Cesario A, Dianzani I, Filiberti R. Genetic susceptibility to malignant mesothelioma and exposure to asbestos: the influence of the familial factor. *Mutat Res* 2008;658:162-171.
19. Hirvonen A, Mattson K, Karjalainen A, Ollikainen T, Tammilehto L, Hovi T, et al. Simian virus 40 (SV40)-like DNA sequences not detectable in Finnish mesothelioma patients not exposed to SV40-contaminated polio vaccines. *Mol Carcinog* 1999;26:93-99.
20. Dikensoy O. Mesothelioma due to environmental exposure to erionite in Turkey. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:322-325.
21. You B, Blandin S, Gérinière L, Lasset C, Souquet PJ. Family mesotheliomas: genetic interaction with environmental carcinogenic exposure? *Bull Cancer* 2007;94:705-710.
22. Yarborough CM. The risk of mesothelioma from exposure to chrysotile asbestos. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:334-338.
23. Jaurand MCF, Renier A, Daubriac J. Mesothelioma: Do asbestos and carbon nanotubes pose the same health risk? Part Fibre Toxicol 2009;6:16.
24. Pacurari M, Castranova V, Vallyathan V. Single- and Multi-Wall Carbon Nanotubes Versus Asbestos: Are the Carbon Nanotubes a New Health Risk to Humans? *J Toxicol Environ Health A* 2010;73:378-395.
25. Berry G, Newhouse ML, Antonis P. Combined effect of asbestos and smoking on mortality from lung cancer and mesothelioma in factory workers. *Brit J Ind Med* 1985;42:12-18.