

Mesotelioma pleural: experiencia durante 9 años y descripción de 62 casos

V. Villena Garrido^a, A. López Encuentra^a, J. Echave-Sustaeta^a, C. Álvarez Martínez^a,
L. Rey Terrón^a, M.T. Sotelo^b y C. Ballestín^b

^aServicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense. Madrid.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense. Madrid. España.

OBJETIVO: Describir las características clínicas, radiológicas, el método diagnóstico y la evolución de los pacientes con mesotelioma pleural estudiados en nuestro hospital durante 9 años.

PACIENTES Y MÉTODO: Se ha incluido a todos los pacientes diagnosticados de mesotelioma pleural en nuestro hospital entre enero de 1992 y diciembre de 2000.

RESULTADOS: Se ha incluido a 62 pacientes (49 varones), con una edad media de 65 años (rango: 45-85). De ellos, 41 (66%) tenían antecedentes de contacto con asbesto seguro o probable. El 94% presentaba dolor torácico o disnea al comenzar el estudio; el tumor era derecho en 33 pacientes, en 59 había derrame pleural y en 3 sólo engrosamiento pleural. El líquido pleural era hemático en el 19% de los pacientes. El 44% tenía concentraciones de glucosa inferiores a 60 mg/dl, y en el 19% el pH pleural era inferior a 7,20. El diagnóstico se realizó en el 52% de los pacientes mediante biopsia pleural, y en el 44% mediante toracoscopia o toracotomía. La mediana de supervivencia fue de 11 meses (intervalo de confianza del 95%, 8-15); la probabilidad de supervivencia fue de 0,22 a los 2 años, y del 0,09 a los 5 años. Para los tumores epiteliales la probabilidad de supervivencia era de 0,31 a los 2 años y de 0,16 a los 5 años. En el análisis univariante se asociaron al pronóstico de supervivencia el estado clínico general (escala de Karnofsky), el número de plaquetas, la albúmina sérica, así como el pH, la glucosa y la lactodeshidrogenasa pleurales y el tipo histológico.

CONCLUSIONES: Se describen las características clínicas, radiológicas, del líquido pleural y la supervivencia de los pacientes con mesotelioma pleural.

Pleural Mesothelioma: Experience With 62 Cases in 9 Years

OBJECTIVES: To describe the diagnostic approach, clinical and radiological characteristics, and survival of patients with pleural mesothelioma treated in our hospital over a 9-year period.

PATIENTS AND METHOD: All patients with a diagnosis of pleural mesothelioma diagnosed in our hospital from January 1992 through December 2000 were studied.

RESULTS: Sixty-two patients (49 men) with a mean age of 65 years (range, 45-85) were diagnosed. Probable or known contact with asbestos was established for 41 patients (66%). Ninety-four percent of the patients had chest pain or dyspnea at the onset of clinical assessment. The tumor was situated in the right hemithorax in 33 patients; 59 patients had pleural effusion, and 3 only had pleural thickening. The pleural fluid was bloody in 19% of patients, glucose levels were less than 60 mg/dL in 44%, and the pH of pleural fluid was less than 7.20 in 19%. The diagnosis was established by pleural biopsy for 52%, and by thoracoscopy or thoracotomy for 44%. The median survival was 11 months (95% confidence interval, 8-15); the probability of survival was 0.22 after 2 years, and 0.09 after 5. For the subgroup of patients with epithelial tumors the probability of survival was 0.31 after 2 years and 0.16 after 5 years. In the univariate analysis the predictors of survival were general clinical status (Karnofsky scale), platelet count, serum albumin level, pleural pH, glucose and lactate dehydrogenase levels, and histological type.

CONCLUSIONS: The clinical, radiological, and biochemical characteristics of the pleural fluid from patients with pleural mesothelioma and their survival rate were described.

Palabras clave: Mesotelioma. Derrame pleural maligno. Biopsia pleural. Supervivencia.

Key words: Mesothelioma. Malignant pleural effusion. Pleural biopsy. Survival.

Introducción

La descripción de casos de mesotelioma pleural comenzó a incrementarse cuantitativamente a partir de las

primeras décadas del siglo XX. Los estudios epidemiológicos lo han relacionado principalmente con el contacto con amianto, un material ya conocido por los egipcios, pero manufacturado en forma creciente sólo desde finales del siglo XIX. Las previsiones apuntan a que su incidencia aumentará en Europa^{1,2} durante las 2 primeras décadas del siglo XXI, mientras que es posible que en EE.UU. ya se haya alcanzado el máximo de su incidencia³. España no posee minas de amianto, por lo

Correspondencia: Dra. V. Villena Garrido.
Servicio de Neumología. Hospital 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: mvg01m@saludalia.com

Recibido: 9-7-2003; aceptado para su publicación: 26-11-2003.

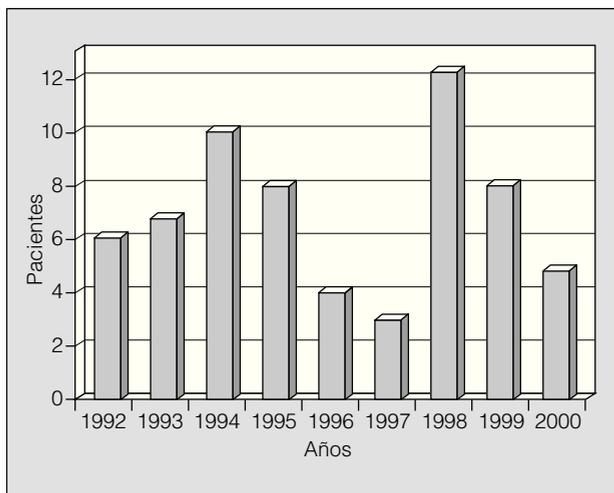


Fig. 1. Distribución de los pacientes diagnosticados de mesotelioma pleural respecto a los años de estudio.

que la utilización de este mineral se ha realizado en función de las importaciones efectuadas. Teniendo en cuenta que las mayores cantidades importadas de este material se llevaron a cabo durante la década de 1970⁴ y que el período de latencia entre el contacto con amianto y el desarrollo de mesotelioma suele encontrarse entre 20 y 40 años, es probable que la incidencia de mesotelioma pleural aumente en los próximos años en nuestro país. Hasta la actualidad, son escasas las publicaciones españolas referentes a series de este tipo de tumor⁵⁻¹⁰.

El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas, radiológicas, el método diagnóstico y la evolución de los pacientes con mesotelioma pleural estudiados en nuestro hospital durante 9 años.

Pacientes y método

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes diagnosticados de mesotelioma pleural en nuestro hospital entre enero de 1992 y diciembre de 2000. Se incluyó a los pacientes que presentaban derrame pleural al realizar el estudio en nuestro centro en el protocolo de estudio de derrame pleural vigente en nuestro servicio¹¹. En dicho protocolo se incluye la determinación de parámetros bioquímicos, interferón gamma, así como cultivo de Löwenstein o bacterianos en casos seleccionados. Durante el período en el que se desarrolló la presente serie, se llevó a cabo un estudio que incluía la determinación de marcadores tumorales en el líquido pleural, por lo que sólo algunos pacientes disponen de dichos valores.

La exposición a amianto se clasificó en 4 grupos¹²: grupo 1, segura, si era referida por el paciente; grupo 2, probable, si la profesión del paciente u otras actividades de éste estaban asociadas con situaciones que habitualmente se reconoce que guardan relación con la exposición a amianto¹³; grupo 3, improbable, de acuerdo con la información del paciente, y grupo 4, indeterminada, si no constaba información sobre la profesión del paciente.

Para el diagnóstico histológico de mesotelioma los fragmentos recibidos en formol al 10% se incluyeron en parafina, en Autotecnicon-Shandon. De cada bloque de parafina se realizaron cortes finos y seriados en 2 portas, y se tiñeron con hematoxilina-eosina, y también en algunos casos se realizaron otras tinciones como Masson, PAS o PAS-diastasa. El diag-

nóstico de mesotelioma pleural se sospechó en la microscopía óptica si existían los siguientes criterios: a) infiltración de células mesoteliales en el tejido fibroso de la pleura formando nidos o túbulos; b) atipia citológica en estas células, y c) presencia de papilas para los mesoteliomas epiteliales.

En el bloque de parafina sobrante del estudio óptico se aplicaron técnicas de inmunohistoquímica utilizando el método avidina-estreptoavidina-peroxidasa cómplex y un sistema de tinción automático (Tech-Mate 500, Dako). En cada serie se realizaron controles positivos y negativos (sustituyendo el anticuerpo primario por suero no inmunitario). Se utilizó una batería de anticuerpos para diferenciar adenocarcinoma de mesotelioma^{14,15}: a) marcadores de adenocarcinoma: Ber EP4 (Dako), Moc 32 (Dako), antígeno carcinoembrionario monoclonal (Dako), B72.3 (Biogenex) y Leu M1 (Becton-Dickinson), y b) marcadores de mesotelio: queratina 5/6 (Chevison), antimesotelio clon HBME- (Dako), trombomodulina (Dako), calretinina (Novocastra) y vimentina (Dako). Se empleó además una queratina de amplio espectro (AE1-AE3) como marcador común de mesotelioma y de carcinoma, que aunque no permite la diferenciación entre ambos sí permite comprobar la antigenicidad del material en estudio.

Desde 1999 nuestro servicio ha participado en un estudio aleatorizado de tratamiento que incluye quimioterapia. De los pacientes incorporados en este estudio (n = 11) se han remitido las muestras para su revisión a un panel de patólogos, habiéndose ratificado el diagnóstico en todos los casos.

Análisis estadístico

El análisis de supervivencia se realizó por el método de Kaplan-Meier y las comparaciones se analizaron con la prueba de rangos logarítmicos. La supervivencia se calculó desde la fecha de la toracocentesis o punción de la masa-engrosamiento pleural. Se aplicó la regresión de Cox para el estudio multivariante de supervivencia, con el método de *stepwise*. Teniendo en cuenta el número de pacientes en que no fue posible establecer el tipo histológico de mesotelioma, probablemente por su pequeño tamaño en la biopsia pleural transparietal, se seleccionó un modelo de regresión de Cox que no incluyera dicha variable.

Resultados

Se incluyó en el estudio a 62 pacientes (49 varones y 13 mujeres), con una edad media (± desviación estándar) de 65 ± 9 años (rango: 45-85 años). La distribución de los pacientes en los años del estudio se muestra en la figura 1. En relación con el contacto con amianto, se clasificó a 25 pacientes en el grupo 1, a 16 en el grupo 2, a 9 en el grupo 3 y a 12 en el grupo 4. En la tabla I se indican las actividades relacionadas con el amianto en

TABLA I
Tipos de exposición a amianto en 41 pacientes con exposición segura o probable

Tipo de contacto	N.º de pacientes (%)
Industria	10 (24,4)
Fibrocemento o fibrotubo	8 (19,5)
Ferrovionario	7 (17,1)
Automóviles	5 (12,2)
Construcción y mantenimiento de edificios	5 (12,2)
Astilleros	3 (7,3)
Bomberos	1 (2,4)
Contacto no especificado	2 (4,9)

los 41 pacientes de los grupos 1 y 2. Ninguno de los 62 pacientes había recibido radioterapia torácica previa.

Los síntomas que presentaban los pacientes en la primera consulta se exponen en la tabla II. El 94% presentaba dolor torácico y/o disnea, y sólo un paciente se encontraba asintomático, comenzándose el estudio por un hallazgo en la radiografía de tórax. El primer síntoma fue dolor en 19 pacientes, disnea en otros 19, ambos en 19 y otros en 5. Dos pacientes habían presentado un neumotórax antes de comenzar el estudio, uno de ellos un año antes, y en el otro fue la causa del comienzo del estudio. Un paciente había sido estudiado por derrame pleural en nuestro servicio 5 años antes y presentado 2 biopsias pleurales no diagnósticas; el derrame y los síntomas desaparecieron con posterioridad y recidivaron en el mismo hemitórax en el presente episodio. Un paciente había presentado una trombosis venosa profunda en los 3 meses previos al diagnóstico. Ningún paciente tenía acropaquías en la exploración física. En 11 de los 62 pacientes el recuento de plaquetas era superior a 400.000 células/ μ l. El índice de Karnofsky en el momento del diagnóstico era igual o superior a 80 en 38 pacientes (61%).

La afección pleural al comienzo del estudio era derecha en 33 pacientes, e izquierda en 29. En 59 se objetivó derrame pleural al comienzo del estudio, mientras que en los otros 3 sólo se encontró engrosamiento pleural. El tamaño del derrame era grande en 32 pacientes, masivo en 9 de ellos, mediano en 24 y pequeño en 3. Las manifestaciones radiológicas en la radiografía de tórax y la primera tomografía computarizada realizada se recogen en la tabla III. En parte de los pacientes se había realizado drenaje del derrame pleural antes de la tomografía computarizada, por lo que los hallazgos no son completamente coincidentes con los de la radiografía de tórax. De 10 pacientes, no incluidos en la tabla correspondiente, no se dispone de tomografía computarizada torácica cercana en el tiempo al diagnóstico.

En los 59 pacientes con derrame pleural, el líquido era seroso en 21 (34%), serohemático en 18 (29%), hemático en 12 (19%), turbio en 3 (5%), y en 5 no se dispone del aspecto. En todos ellos era exudado siguiendo los criterios de Light¹⁶, y 2 de ellos presentaban un cociente de proteínas en líquido pleural/suero inferior a 0,5, con un cociente de lactatodeshidrogenasa en líquido pleural/suero superior a 0,6. En 57 pacientes se disponía de la concentración de glucosa en el líquido pleural, que era inferior a 60 mg/dl en 25 de ellos, y asimismo se disponía del pH en el líquido pleural en 53 pacientes, en 10 de los cuales se encontró un valor inferior a 7,20; en 27 pacientes alguno de los 2 valores era inferior a los límites referidos. El interferón gamma en el líquido pleural fue inferior al punto de corte utilizado en nuestro hospital (3,5 pg/ml) en los 48 pacientes en que se dispone de su valor. El antígeno carcinoembrionario y el CA-72.4 fueron inferiores a los puntos de corte establecidos (20 ng/ml y 16 UI/ml, respectivamente) en todos los pacientes en que se determinaron: 35 pacientes en el caso del antígeno carcinoembrionario y 33 en el del CA-72.4. Sin embargo, el CA-15.3 fue superior a 45 UI/ml en el 58% de los pacientes (19 de 33), y el CA-549 superior a 24 UI/ml en el 61% de los pacientes (11 de 18).

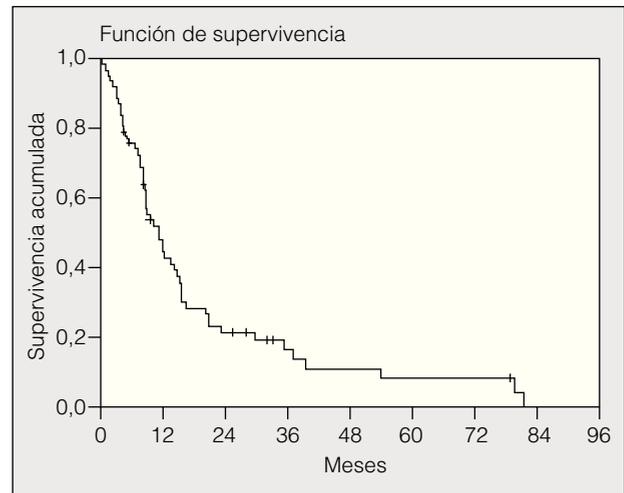


Fig. 2. Función de supervivencia de los 62 pacientes con mesotelioma pleural.

Los métodos diagnósticos se muestran en la tabla IV. La biopsia pleural transparietal ha sido la prueba que ofreció el diagnóstico en el 52% de los pacientes. En 5 pacientes entre el comienzo del estudio y la consecución del diagnóstico transcurrieron más de 6 meses, en uno de

TABLA II
Síntomas de los pacientes en el momento del estudio

Síntomas	N.º de pacientes (%)
Disnea	49 (79)
Dolor torácico	40 (64,5)
Astenia	16 (25,8)
Tos seca	14 (22,6)
Febrícula	14 (22,6)
Anorexia	12 (19,4)
Tos y expectoración	11 (17,7)
Pérdida de peso*	6 (9,7)
Molestias abdominales	3 (4,8)
Sudación nocturna	2 (3,2)
Hemoptisis	2 (3,2)
Asintomático	1 (1,6)

*Se consideró pérdida de peso si era superior a 5 kg.

TABLA III
Manifestaciones en la radiografía de tórax en el momento de presentación de la enfermedad y en la primera tomografía computarizada realizada en cada paciente

Manifestaciones radiológicas	Radiografía de tórax
Derrame pleural	59 (95,2%)
Pérdida de volumen	24 (38,7%)
Desplazamiento mediastínico homolateral	7 (11,3%)
Desplazamiento mediastínico contralateral	7 (11,3%)
Engrosamiento pleural	3 (4,8%)
Calcificaciones pleurales	2 (3,2%)
Manifestaciones radiológicas	Tomografía torácica
Derrame pleural	37 (59,7%)
Engrosamiento pleural	36 (58,1%)
Adenopatías mediastínicas	6 (9,7%)
Calcificaciones pleurales	1 (1,6%)

TABLA IV
Prueba por la que se estableció el diagnóstico
en los 62 pacientes de nuestro estudio.
Rentabilidad diagnóstica de los distintos
métodos de biopsia utilizados

Prueba diagnóstica	Pacientes
Biopsia pleural transparietal	32 (51,6%)
Toroscopia	16 (25,8%)
Toracotomía	11 (17,7%)
Punción-aspiración	3 (4,8%)
Prueba diagnóstica	Diagnósticas/realizadas
Primera biopsia pleural	23/52 (44,2%)
Segunda biopsia pleural	9/22 (40,9%)
Toroscopia	16/23 (69,6%)
Toracotomía	11/12 (91,7%)

ellos a pesar de la realización de una toroscopia y una toracotomía que resultaron no diagnósticas; en éste se estableció el diagnóstico posteriormente mediante punción-aspiración de una masa que invadía la pared torácica.

Los tipos histológicos corresponden en 32 pacientes a mesotelioma epitelial, en 9 casos era sarcomatoso y en 4, mixto. En 17 pacientes no fue posible establecer el tipo histológico del mesotelioma.

En 32 pacientes el tratamiento fue sólo sintomático. En 23 enfermos se realizó pleurodesis, con o sin otros tratamientos. Se practicó una neumonectomía extrapleural a un paciente, y 13 pacientes han sido incluidos en un ensayo terapéutico con quimioterapia, en curso.

TABLA V
Análisis univariable de supervivencia

Variable	N	Mediana de supervivencia (IC del 95%)	p
Sexo			
Varón	49	287 (197-377)	
Mujer	13	470 (280-660)	0,1649
Índice de Karnofsky			
< 80	24	224 (81-367)	
≥ 80	38	457 (333-581)	0,0002
Plaquetas (células/μl)			
< 500.000	57	355 (222-488)	
≥ 500.000	5	95 (43-147)	0,0004
Albumina sérica (g/dl)			
< 4,5	43	262 (177-347)	
≥ 4,5	6	1186 (592-1780)	0,0064
pH pleural			
< 7,30	33	261 (232-290)	
≥ 7,30	20	403 (187-619)	0,0218
Glucosa pleural (mg/dl)			
< 65	28	253 (234-272)	
≥ 65	29	467 (297-637)	0,0096
LDH pleural (UI/l)			
< 300	29	443 (236-650)	
≥ 300	28	256 (229-283)	0,0018
Tipo histológico			
Epitelial	32	443 (267-619)	0,7834 ^a
Mixto	4	287 (0-700)	0,0150 ^b
Sarcomatoso	9	244 (60-428)	0,2821 ^c

La supervivencia se expresa en días. IC: intervalo de confianza; LDH: lactatodeshidrogenasa. ^aEpitelial frente a mixto; ^bepitelial frente a sarcomatoso; ^cmixto frente a sarcomatoso.

Durante el seguimiento se produjo el fallecimiento en 53 pacientes, 4 continuaban vivos cuando se realizó el análisis y 6 se perdieron en el seguimiento. En la figura 2 se muestra la probabilidad de supervivencia en relación con el tiempo. La mediana de supervivencia fue de 11 meses (intervalo de confianza del 95%, 8-15); la probabilidad de supervivencia fue de 0,22 a los 2 años, y de 0,09 a los 5 años. Para los tumores epiteliales la probabilidad de supervivencia era de 0,31 a los 2 años y de 0,16 a los 5 años. En la tabla V se muestran los resultados del análisis univariante de supervivencia. No se encontró relación entre la supervivencia y la edad, la duración de los síntomas previamente al inicio del estudio, el comienzo clínico de la enfermedad con dolor o sin él, la pérdida de peso o la existencia de febrícula o el contacto con asbesto.

En la tabla VI se presenta la mejor combinación de pacientes y parámetros de la enfermedad, seleccionados mediante el método de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se seleccionaron las variables estado clínico general (índice de Karnofsky), número de plaquetas inferior frente a igual o superior a 500.000/μl y un valor de lactatodeshidrogenasa en líquido pleural inferior frente a igual o superior a 300 UI/l.

Discusión

El mesotelioma pleural es tumor poco frecuente, de difícil diagnóstico y con escasos recursos terapéuticos hasta la actualidad. En los años que incluye el presente estudio no se encuentra una clara tendencia a su incremento, pero si se compara con la experiencia de nuestro grupo entre los años 1974 y 1985⁵, el aumento de su incidencia es evidente. Aunque este incremento puede ser secundario a la aceptación de pacientes para su inclusión en un ensayo terapéutico en los últimos meses, en años previos no conocemos otras causas que pudieran haber modificado su incidencia.

Entre nuestros pacientes la mayoría (n = 41; 66%) se clasificó en los grupos 1 o 2 de contacto con asbesto. El hecho de que la exposición a amianto sea más frecuente en nuestra serie que en otras de nuestro país⁶⁻¹⁰ puede deberse a que, si bien la revisión de los datos ha sido retrospectiva, la mayoría de estos pacientes se incluyeron prospectivamente en una serie de estudio de pacientes con derrame pleural. Es probable que con un interrogatorio más completo en todos ellos (profesión del cónyuge, exposición ambiental no laboral, etc.) el número de expuestos sea superior.

TABLA VI
Regresión de Cox

Variable	Razón de riesgos (IC del 95%)	p
Estado clínico general (índice de Karnofsky)	0,966 (0,947-0,985)	0,0005
Plaquetas ^a	4,415 (1,599-12,192)	0,0042
LDH ^b	2,078 (1,083-3,987)	0,0279

IC: intervalo de confianza. LDH: lactatodeshidrogenasa. ^aNúmero de plaquetas inferior o igual o superior a 500.000 células/μl; ^blactatodeshidrogenasa en el líquido pleural inferior o igual o superior a 300 UI/l.

Las manifestaciones clínicas coinciden con las encontradas por otros autores. La mayoría de ellos presentaba derrame pleural, acompañado o no de engrosamiento pleural en el momento del diagnóstico.

En cuanto a la bioquímica del líquido pleural, el 44% de los pacientes en los que se analizó tuvieron un pH y/o una glucosa disminuidos, lo que incrementa considerablemente la probabilidad de neoplasia en ausencia de infección¹⁶. La positividad del CA-15.3 en algunos mesoteliomas ya se había sido descrita en un menor número de pacientes por nuestro grupo con anterioridad¹⁷, así como por Miédougé et al¹⁸ en otra publicación.

El diagnóstico requiere estudios anatomopatológicos, y con frecuencia es necesaria la ayuda de la inmunohistoquímica^{14,15,19}. La rentabilidad de la biopsia pleural a ciegas es habitualmente escasa. Sin embargo, en nuestro medio, al 51,6% de los pacientes se les diagnosticó mediante esta técnica, con una sensibilidad ligeramente superior al 40%. Creemos que esta elevada rentabilidad diagnóstica se debe en parte a la existencia de un patólogo experimentado en examinar muestras pleurales, ayudado por técnicas de inmunohistoquímica^{14,15}. La toracoscopia y la toracotomía presentan cifras de sensibilidad similares a las referidas por otros autores^{20,21}.

Una posible limitación del estudio es que, dado el período amplio del estudio, con variaciones en las características técnicas y de calidad en la imagen radiológica, y teniendo en cuenta que en muchos pacientes no se realizó toracoscopia o toracotomía, no hemos valorado la estadificación del tumor, ya que no disponíamos de los medios adecuados para ello.

El tratamiento del mesotelioma pleural es un tema controvertido en los últimos años²². A los tradicionales resultados encontrados con la utilización de quimioterapia²³, radioterapia o cirugía, en los últimos años Sugarbaker et al²⁴ han aportado mejores cifras de supervivencia con la utilización de neumonectomía extrapleural, radioterapia y quimioterapia, en grupos de pacientes muy seleccionados, no aleatorizados. Para definir las expectativas del tratamiento de estos pacientes en un futuro no muy lejano, probablemente sea necesario conocer la reproducibilidad de los datos referidos por Sugarbaker et al en otros grupos quirúrgicos, o la utilidad de técnicas de quimioterapia intrapleural, inmunoterapia o genoterapia.

La supervivencia de nuestros pacientes es similar a la de otras series publicadas²⁵. En las series que analizan los factores pronósticos de estos pacientes existe gran variabilidad sobre los factores encontrados. Los factores que más frecuentemente se han asociado con un mejor pronóstico son la estirpe epitelial²⁶⁻³³, un mejor estado clínico^{26,28,31-37}, un menor estadio^{12,27,29,30,33-35,38}, una edad más joven^{12,26,29-31,33,36,38,39}, una mayor duración de los síntomas previamente al diagnóstico^{32,34,35,39} o la ausencia de dolor torácico^{26,31,33,34}. Otros autores señalan como factores favorables el sexo femenino^{28,32,38}, la ausencia de pérdida de peso²⁷, una cifra de plaquetas normal^{26,37}, la no elevación de lactatodeshidrogenasa en suero²⁶, la ausencia de leucocitosis²⁸, la exposición a asbesto¹², valores bajos de pH en el líquido pleural⁴⁰ o las concentraciones no elevadas de Cyfra 21.1 en suero³⁷.

En nuestro estudio, son factores pronósticos en el análisis univariante el estado clínico general, el tipo histológico, las plaquetas o la albúmina en suero, el pH y las concentraciones de glucosa o lactatodeshidrogenasa en el líquido pleural. En el estudio multivariante, hemos seleccionado la regresión de Cox que incluye el estado clínico general y el recuento sérico de plaquetas. La probabilidad de supervivencia a los 5 años fue de 0,09 para todos los pacientes, y de 0,16 para los pacientes con mesotelioma epitelial, lo que se debe tener en cuenta al considerar el beneficio terapéutico obtenido por estudios no aleatorizados.

Agradecimiento

Estamos en deuda con Dña. Paloma Ferrando, bioestadística de la Unidad de Investigación del Hospital 12 de Octubre, por su valiosa ayuda en el análisis matemático de la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Peto J, Hodgson JT, Mathews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995;345:535-9.
- Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999;79:666-72.
- Price B. Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. *Am J Epidemiol* 1997;145:211-8.
- Cárcoba Alonso A. Informe sobre el amianto en España. En: Cárcoba AC, editor. *El amianto en España*. Madrid: Ediciones GPS, 2000; p. 17-55.
- López Encuentra A, Varela Simó G, Sotelo Rodríguez T. Mesoteliomas pleurales malignos. Descripción de 23 casos con análisis de supervivencia. *Rev Clin Esp* 1987;181:496-502.
- Narváez Rodríguez I, Candela Maestú M, Domínguez Platas T, Entrenas Costa LM, Antona Gómez JM, Checa Pinilla JM, et al. Mesotelioma pleural: revisión de 10 años. *Neumotur* 1992;1:23-7.
- Grupo de Estudio del mesotelioma en Barcelona (GEMEB). Mortalidad por mesotelioma pleural en la provincia de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1993;101:565-9.
- Mesía R, Pallares C, Mendoza L, Bellet M, Vega M, León C, et al. Mesotelioma maligno pleural. Características clínicas, factores pronósticos y tratamiento. *Arch Bronconeumol* 1995;31:455-9.
- Montero Martínez C, Yebra Pimentel MT, Bouso Montero M, Blanco Aparicio M, Veres Racaamonde A, Otero González I, et al. Mesotelioma difuso maligno: aportación de 23 casos. *Rev Clin Esp* 1998;198:665-8.
- García Prim JM, López Perales M, Moreno Balsalobre R, Prados Sánchez MC, Saldaña Garrido D, Bravo Bravo JL. Mesotelioma pleural en la Comunidad de Madrid. *Neumomadrid-PAR* 1999; 2(Supl):146-7.
- Villena V, Nieto Barbero A. Derrame pleural. En: Martín Escribano P, López Encuentra A, editores. *Pautas de práctica clínica en neumología*. Madrid: Idepsa, 1996; p. 58-67.
- Ruffie P, Feld R, Minkin S, Cormier Y, Boutan-Lazore A, Ginsberg R, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989;7:1157-68.
- Teschke K, Morgan MS, Chekaway H, Franklin G, Spinelly JJ, Belle G, et al. Mesothelioma surveillance to locate sources of exposure of asbestos. *Can J Public Health* 1997;88:163-8.
- García Prats MD, Ballestín C, Sotelo MT, López Encuentra A, Mayordomo JI. A comparative evaluation of immunohistochemical markers for the differential diagnosis of malignant pleural tumors. *Histopathol* 1998;32:462-72.
- González Lois G, Ballestín C, Sotelo MT, López Ríos F, García Prats MD, Villena V. Combined use of novel epithelial (Moc-31) and mesothelial (HBME-1) immunohistochemical markers for optimal first line diagnostic distinction between mesothelioma and metastatic carcinoma in pleura. *Histopathol* 2001;38:528-34.

16. Light RW. Pleural diseases. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
17. Villena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín Escribano P, Ortuño de Solo B, Estenoz Alfaro J. Diagnostic value of CA 72.4, carcinoembrionic antigen, CA 15.3 and CA 19.9 assay in pleural fluid: a study of 207 patients. *Cancer* 1996;78:736-40.
18. Miédougé M, Rouzaud P, Salama G, Pujazon MC, Vicent C, Mauduyt MA, et al. Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. *Br J Cancer* 1999;81:1059-65.
19. Ordóñez NG. Role of immunohistochemistry in differentiating epithelial mesothelioma from adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 1999;112:75-89.
20. Branscheid D, Krysa S, Bauer E, Bilzbruck H, Schirren J. Diagnostic and therapeutic strategy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1991;5:466-73.
21. Cantó A, Guijarro R, Arnau A, Galbis J, Martorell M, García Aguado R. Videothoracoscopy in the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma with associated pleural effusions. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45:16-9.
22. Serman DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999;116:504-20.
23. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Masciaux C, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002;38:111-21.
24. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:54-65.
25. Steele JPC. Prognostic factors in mesothelioma. *Semin Oncol* 2002;29:36-40.
26. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by cancer an leukemia group B. *Chest* 1998;113:723-31.
27. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, Viallat JR, Astoul P, Ledoray V. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients, part 2: prognosis and staging. *Cancer* 1993;72:394-404.
28. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research an Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998;16:145-52.
29. De Pangher Manzini V, Brollo A, Francheschi S, De Matthaes M, Talamini R, Bianchi C. Prognostic factors of malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 1993;72:410-7.
30. Van Gelder T, Damhuis RAM, Hoogsteden HC. Prognostic factors and survival in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1994;7:1035-8.
31. Antman K, Shemin R, Ryan L, Klegar K, Osteen R, Herman T, et al. Malignant mesothelioma: prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana-Faber Cancer Institute and Brigham and Women's hospital experience over two decades, 1968-1985. *J Clin Oncol* 1988;6:147-53.
32. Tammilehto L. Malignant mesothelioma: prognostic factors in a prospective study of 98 patients. *Lung Cancer* 1992;8:175-84.
33. Calavrezos A, Koschel G, Husselmann H, Taylessani A, Heilman HP, Faber H, et al. Malignant mesothelioma of the pleura: a prospective study of 132 patients from 1981-1985. *Klin Wochenschr* 1988;66:607-13.
34. Sridhar KS, Doria R, Raub WA, Thurer RJ, Saldana M. New strategies are needed in diffuse malignant mesothelioma. *Cancer* 1992;70:2969-79.
35. Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, Vorobiof DA, Van der Merwe CA. Malignant pleural mesothelioma: a disease unaffected by current therapeutic maneuvers. *J Clin Oncol* 1988;6:527-35.
36. Chahinian AP, Pajak TF, Holland JF, Norton L, Ambinder RM, Mandel EM. Diffuse malignant mesothelioma. *Ann Intern Med* 1982;96:746-55.
37. Schouwink H, Korse CM, Bonfrer JM, Hart AA, Baas P. Prognostic value of the serum tumour markers Cyfra 21-1 and tissue polypeptide antigen in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 1999; 25:25-32.
38. Spirtas R, Conelly RR, Tucker MA. Survival patterns for malignant mesothelioma: the SEER experience. *Int J Cancer* 1988;42:525-30.
39. Chailleux E, Dabuois G, Pioche D, Lajarte M, Lajarte AY, Rembeaux A, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1988;93:159-62.
40. Gottehrer A, Taryle DA, Reed CE, Sahn SA. Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. *Chest* 1991;100:1003-6.