



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Trabajo de fin de grado en MEDICINA

“Mesotelioma peritoneal. A propósito de un caso.”

Gonzalo Calderón Martínez

Curso 2018/2019

Tutor: Alberto Miján de la Torre

Jefe de Unidad. Servicio de Medicina
Interna. Unidad de nutrición clínica.
Hospital Universitario de Burgos.
PRAS CS. Dpto Medicina, UVA

Índice

| | |
|----------------------------------------------|----|
| Índice..... | 2 |
| Resumen | 3 |
| Abstract..... | 3 |
| Introducción | 4 |
| Material y métodos..... | 4 |
| Epidemiología..... | 5 |
| Etiología | 5 |
| Presentación clínica..... | 5 |
| Diagnóstico | 5 |
| Histología e inmunohistoquímica | 7 |
| Estadíaje | 8 |
| Tratamiento | 9 |
| Terapia quirúrgica | 9 |
| Quimioterapia sistémica | 10 |
| Terapia molecular | 11 |
| Factores pronósticos | 12 |
| Caso clínico | 12 |
| Comentario y discusión: | 17 |
| Bibliografía..... | 18 |
| Anexo 1: Glosario | 22 |
| Anexo 2:..... | 23 |
| Imágenes radiológicas..... | 23 |
| Anexo 3:..... | 32 |
| Imágenes histológicas | 32 |

Resumen

El mesotelioma peritoneal maligno difuso (MPM) es una neoplasia de infrecuente aparición que surge de las células mesoteliales del peritoneo. Tiene una incidencia aproximada de 2500 casos al año a escala mundial. El diagnóstico de esta patología es muy complicado y no hay ninguna técnica ni prueba específica que nos proporcione certeza. El tratamiento, si el paciente reúne las condiciones necesarias, puede ser mediante cirugía citorreductora seguida de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), o mediante quimioterapia convencional si no reúne las condiciones necesarias para la operación.

En el siguiente trabajo se ha realizado una revisión de la literatura existente para conocer la epidemiología, etiología, las posibilidades diagnósticas y el tratamiento de esta enfermedad en el momento actual. Asimismo, se expone un caso clínico con una discusión final sobre cómo podrían mejorarse las condiciones para el paciente durante el ingreso en esta patología.

Abstract

Diffuse malignant peritoneal mesothelioma (MPM) is an infrequent neoplasm arising from the mesothelial cells of the peritoneum. It has an approximate incidence of 2,500 cases a year worldwide. The diagnosis of this entity is very complicated and there is no specific technique or test that could prove it completely. The treatment, if the patient meets the necessary conditions, can be by cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (HIPEC), or by conventional chemotherapy if it does not meet the necessary conditions for the surgical procedure. In this manuscript, a review of the existing literature has been carried out to know the epidemiology, aetiology, diagnostic possibilities and treatment of this disease at present. Likewise, a clinical case is presented with a final discussion on how the conditions for the patient could be ameliorated during the course of the illness.

Introducción

El mesotelioma es una neoplasia de infrecuente aparición que surge de las células mesoteliales de las membranas serosas (pleura, peritoneo, pericardio y túnica vaginal). El mesotelioma peritoneal maligno difuso (MPM) supone algo menos de un cuarto de los mesoteliomas a nivel mundial, con una incidencia aproximada de 2500 casos al año a escala mundial, siendo el segundo en incidencia después del pleural (1) (2).

Se suele presentar de forma difusa y bastante extensa en la cavidad abdominal, siendo infrecuente la diseminación metastásica más allá de esta. La muerte generalmente se debe a la progresión de la enfermedad en el propio abdomen (1) (3).

Suele relacionarse con la exposición a contaminantes, siendo el más usual como antecedente el asbesto, con un 33% de los pacientes refiriendo exposición a este. Aun así, la relación con el asbesto es mucho mayor en el mesotelioma pleural. (2)

La enfermedad se suele presentar con síntomas y signos bastante inespecíficos como dolor abdominal difuso, masas pélvicas palpables, hábito intestinal alterado, nódulos tumorales de diversos tamaños que se localizan de forma difusa en toda la cavidad peritoneal y ascitis maligna masiva. (2)

Los subtipos morfológicos se dividen en epitelioides, sarcomatoides y bifásicos, siendo los epitelioides los más frecuentes y los que tienen mejor pronóstico. (4)

La cirugía citorreductora (CRS) con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) es ahora mismo la primera opción de tratamiento en pacientes con un aceptable estado general y enfermedad resecable. Esta opción tiene mejores resultados y mejor supervivencia a largo plazo, pero también se asocia a una importante morbilidad perioperatoria en más de la mitad de los pacientes. Si el MPM es inoperable, se indica quimioterapia paliativa con pemetrexed, cisplatino y gemcitabina, sólo o en combinación. Actualmente no hay definida una segunda línea de tratamiento. (2)

Material y métodos

Se buscó un caso clínico real que ingresó en el hospital universitario de Burgos (HUBU) y que se ha transcrito aquí, con permiso por parte del paciente. Para la revisión de bibliografía existente sobre el mesotelioma peritoneal se efectuó en pubmed la búsqueda “malignant peritoneal mesotelioma”, “malignant peritoneal mesotelioma diagnosis” y “malignant peritoneal mesotelioma treatment” con los filtros “Full text”, “5 years” y “humans”, en idioma inglés. Se hizo una segunda búsqueda sin el filtro “5 years” entre los artículos relacionados que sugirieron más relevancia.

Epidemiología

Actualmente el mesotelioma peritoneal es el segundo en frecuencia entre los mesoteliomas malignos, suponiendo un 20% de los casos (5). La relación mujer/hombre es de 0.7 (6) pero suelen tener mayor supervivencia, lo que indica que probablemente haya una importancia pronóstica que se relacione con el sexo. Los enfermos de MPM son más jóvenes y tienen una peor mediana de supervivencia global (SG) que aquellos afectados por mesotelioma pleural (2).

Etiología

El carcinógeno más relacionado es el asbesto, pero solo el 33-50% de los diagnosticados informan sobre una exposición al amianto. Hay otros carcinógenos que pueden estar implicados como el talco, la mica, la ceniza volcánica y el thorotrast (se utilizó antaño como contraste). La peritonitis crónica, la enfermedad de Hodgkin o las radiaciones terapéuticas también pueden estar relacionadas con el MPM (2) (1). Excluyendo el asbesto, la radioterapia abdominal es la única causa bien documentada de mesotelioma (7).

Presentación clínica

El MPM es una enfermedad difícil de diagnosticar debido a que sus síntomas son muy vagos e inespecíficos. La presencia de estos signos y síntomas se ve claramente influida y determinada por el grado de propagación de la enfermedad en la cavidad abdominal. La distensión abdominal, causada por las masas tumorales y la ascitis, está presente en el 30-80% de los pacientes, siendo el signo inicial más frecuente. Le sigue en frecuencia el dolor abdominal, que se presenta en un 27-58% de los pacientes afectados. El patrón de crecimiento del MPM es difuso y no infiltrativo, y el dolor que genera es a su vez difuso e inespecífico, siendo infrecuente pero existente la posibilidad de presentación como un abdomen agudo causado por una perforación u obstrucción del intestino afectado. Son frecuentes también las quejas por pérdida de peso, saciedad temprana, anorexia, náuseas y diarrea o estreñimiento. Hay presentaciones raras como una hernia de inicio reciente, fiebre de origen desconocido, sudores nocturnos o un diagnóstico casual por laparoscopia (2) (1).

El tiempo medio de diagnóstico desde que se inician los síntomas es bastante alto, en una serie fue de 4 a 6 meses, lo que explica que casi todos los casos de MPM se encuentren ya diseminados por toda la cavidad abdominal en el momento del diagnóstico (1).

Diagnóstico

El diagnóstico del MPM se basa en la historia médica y en una buena anamnesis, seguida de exámenes radiológicos, de laboratorio y patológicos (1).

Ninguna técnica de imagen es diagnóstica específicamente para el MPM, y esta dolencia no tiene imágenes patognomónicas, pero el TC se destaca como la técnica de primera línea, pues suele ser uno de los primeros estudios que se piden cuando el paciente presenta distensión y dolor abdominal (1).

El MPM aparece en el TC como una masa sólida y heterogénea de tejidos blandos con márgenes irregulares que aumenta su definición con el uso de contraste intravenoso. El MPM tiende a la expansión más que a la infiltración, por lo que si encontramos una imagen de distribución difusa por la cavidad abdominal deberíamos pensar en esta patología como una posibilidad. La falta de un tumor primario, la no afectación de ganglios linfáticos y la falta de aparición de metástasis a distancia (8) puede ayudar en el diagnóstico diferencial del MPM con otras neoplasias malignas intraperitoneales. Encontramos ascitis en la imagen del 60-100% de los pacientes recién diagnosticados. También se pueden visualizar apelmazamiento, engrosamiento o masas en el omento, nódulos mesentéricos, engrosamiento peritoneal, compromiso diafragmático o a los órganos abdominales como el hígado y el bazo festoneados. Puede haber ascitis loculada. La RM mejorada con gadolinio puede demostrar con mayor precisión la extensión de la enfermedad, pero no se usa de forma rutinaria. El PET proporciona más información sobre el estadio en que se encuentra el MPM en pacientes preoperatorios y permite la detección de afectación de los ganglios linfáticos, que puede ser indetectable en la tomografía computarizada. También puede detectar una enfermedad recurrente potencial con más sensibilidad. Gracias a las imágenes de corte transversal, podemos llegar al diagnóstico diferencial de MPM con otras neoplasias como carcinomatosis peritoneal, carcinoma peritoneal seroso y ovárico, así como linfomatosis y peritonitis tuberculosa (1) (2).

Las sensibilidades de los marcadores tumorales son demasiado bajas para ser utilizadas con fines de diagnóstico. Los niveles de proteína sérica relacionada con la mesotelina (SRMP) con una sensibilidad del 60% son los más sensibles. Los niveles de referencia de CA-125 y CA 15-3 están elevados en el 53,3% y el 48,5% de los pacientes, respectivamente (2) (9). Si bien no son útiles para fines diagnósticos en MPM, CA-125 y mesotelina tienen utilidad como marcador de respuesta tumoral o vigilancia en el seguimiento de la enfermedad. Si se elevó inicialmente, el CA-125 sérico a menudo se normaliza a los niveles iniciales después del tratamiento y se ha demostrado que su elevación se correlaciona con la progresión de la enfermedad posterior al tratamiento (2) (1).

La laparoscopia diagnóstica se utiliza cada vez más para precisar mejor el volumen y la distribución de la enfermedad (9).

Histología e inmunohistoquímica

Dado que los síntomas son inespecíficos y las imágenes y marcadores también pueden serlo el diagnóstico definitivo de MPM se realiza mediante evaluación histopatológica.

El análisis citológico del líquido ascítico no suele ser concluyente debido al escaso número de células malignas y a la gran variedad citológica de las células tumorales.

Con la biopsia por aguja fina de uno de los implantes tumorales se puede llegar a un diagnóstico inmunohistoquímico pero dada la variabilidad de la expresión de marcadores tumorales, la precisión diagnóstica aumenta con muestras mayores de tumores sólidos (10) (1) (11).

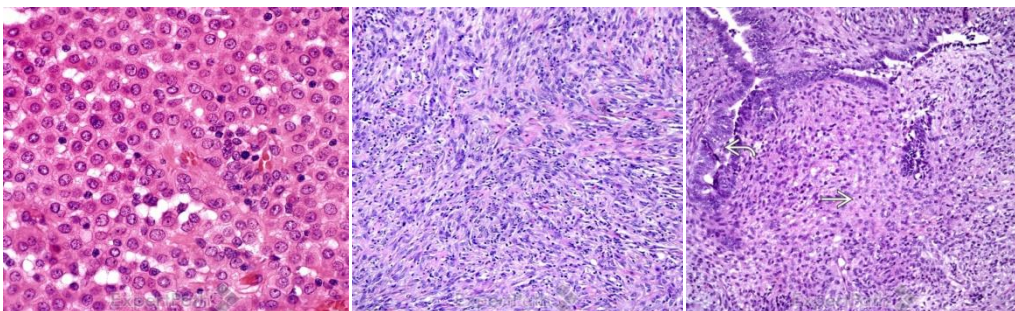
Estas muestras pueden obtenerse mediante la punción con aguja gruesa guiada por radiología intervencionista o mediante laparoscopia diagnóstica. La laparoscopia tiene la ventaja de que permite visualizar la cavidad peritoneal lo que ayuda al diagnóstico y puede encauzar posibles terapias adicionales (1) (9) (2).

El MPM se divide en tres subtipos histológicos según la OMS: epitelioide, sarcomatoide y bifásico o mixto. Esta división nos va a ser útil tanto a nivel pronóstico como terapéutico.

En el subtipo epitelioide las células se parecen a las células mesoteliales peritoneales normales pero se disponen en patrón tubulopapilar o trabecular con figuras mitóticas poco comunes. Este subtipo es difícil de distinguir del adenocarcinoma histológicamente, ya que en ocasiones encontramos respuesta desmoplásica y células en anillo de sello.

En el subtipo sarcomatoide visualizamos células fusiformes muy compactas, con presencia ocasional de elementos osteoides, condroides o musculares malignos.

En el bifásico vemos componentes epitelioides y sarcomatoides, y cada uno de ellos tiene que contribuir en al menos un 10% a la histología general (1) (2) (9).



Subtipo epitelioide

Subtipo sarcomatoide

Subtipo bifásico

La flecha curva señala la parte epitelioide y la recta la sarcomatoide.

De estos tres subtipos el epitelioide es con diferencia el más común, representando aproximadamente el 75% y además es el que tiene mejor pronóstico. Hay un 25% de MPM bifásicos, siendo el MPM sarcomatoide tremendamente raro. En un estudio la supervivencia media

de los pacientes con subtipos epitelioides fue de 55 meses en comparación con 13 meses en el subtipo bifásico (1) (12).

El MPM puede ser difícil de diagnosticar basándose únicamente en patrones histológicos, por lo que los marcadores inmunohistoquímicos son importantes en el diagnóstico.

Ningun marcador es específico para el MPM, así que se utilizan paneles de marcadores para diferenciar el MPM de otros tumores más comunes que tienen características histológicas similares. Las tinciones son inmunorreactivas para EMA (antígeno de membrana epitelial), calretinina, citoqueratina (CK) 5/6, tumor de Wilms (WT)-1, mesotelina y anticuerpo antimesotelial-1 en el MPM, y negativas para marcadores de carcinoma CEA (antígeno carcinoembrionario), Ber-EP4, LeuM1 y Bg8, factor de transcripción de tiroides-1 y B72. 3, que son positivos en la mayoría de los carcinomas serosos.

Estos marcadores ayudan a la hora de hacer diagnóstico diferencial del MPM con el carcinoma papilar seroso primario del peritoneo, los carcinomas ováricos serosos, el adenocarcinoma colorrectal que afecte a peritoneo y los tumores serosos límite. La recomendación es usar dos marcadores de mesotelioma y dos marcadores de carcinoma (1) (2) (9).

Recientemente, se ha demostrado que la pérdida de expresión de la proteína 1 asociada a BRCA (BAP1) es altamente específica para diferenciar el MPM de la proliferación mesotelial (benigna) (1) (13). La pérdida de BAP1 confirma el diagnóstico pero no ofrece información sobre el pronóstico (2).

Estadíaie

En el MPM la morbilidad y mortalidad son debidas a la diseminación difusa de este a través de la cavidad abdominal. Los casos de MPM localizado son extremadamente raros. El MPM tiene un poder metastásico hematológico y linfático muy pequeño y por ello, aunque la biología del tumor es agresiva, tiende a quedar confinado en la cavidad abdominal (1).

Si hubiese enfermedad extraabdominal, esta podría presentarse en forma de derrames pleurales, extensión trans-diafragmática o diseminación a ganglios linfáticos extraabdominales. Estas presentaciones son muy infrecuentes, como ya hemos mencionado, y suelen darse en enfermedad de larga duración (14).

Pese a la extensa diseminación abdominal, los nódulos linfáticos no suelen verse afectados, siendo la mayoría de los nodos de apariencia sospechosa patológicamente negativos. En los pacientes que se someten a cirugía citorreductora sólo el 20-28% tienen metástasis en los ganglios linfáticos (15) (16).

Por la escasa frecuencia de diseminación nodal y metastásica, el MPM no encaja bien en la estadificación TNM típica. En un estudio de 2011 se propuso un nuevo sistema de estadificación

“TNM” que se basaba en el grado de la enfermedad peritoneal (T), las metástasis nodales intraabdominales (N) y las metástasis extraabdominales (M) (17).

La etapa T se determina calculando el PCI (índice de carcinomatosis peritoneal), correspondiendo las etapas T 1, 2, 3 y 4 con las puntuaciones PCI de 1 a 10, 11 a 20, 21 a 30 y 31 a 39 respectivamente.

El estadio I de la enfermedad incluyó T1N0M0, el II T2-3N0M0, y el III T4N0M0 y cualquier enfermedad N / M positiva. La supervivencia a 5 años fue del 87%, 53% y 29% para las enfermedades en estadio I, II y III respectivamente. (17)

Este sistema de estadificación permite una mejor estratificación pronóstica. (1)

Tratamiento

Terapia quirúrgica

Dada la escasa prevalencia del MPM no se han realizado ensayos clínicos controlados aleatorios sobre las mejores estrategias de tratamiento (18). La mayoría de datos que tenemos se han recopilado de informes retrospectivos de una sola institución.

La CRS (cirugía citorreductora) y la quimioterapia intraperitoneal son el estándar como primera línea de tratamiento en ausencia de condiciones médicas coexistentes que aumenten el riesgo quirúrgico. Tiene que haber una evaluación preoperatoria para comprobar si una CRS completa es factible. Hay una serie de contraindicaciones para la CRS-HIPEC que incluyen la disfunción cardíaca, pulmonar, hepática o renal severa y los estados físicos deficientes. Son a su vez contraindicaciones una alta expansión de la enfermedad peritoneal con mucho volumen, la afectación extensa del intestino delgado o el mesenterio, masas tumorales grandes en el omento menor, enfermedad fuera de la cavidad peritoneal o metástasis en los nódulos linfáticos paraaórticos, ya que reducen la probabilidad de una CRS completa y se asocian con malos resultados (2).

La CRS es la base de esta modalidad terapéutica, mientras que HIPEC ofrece una actividad terapéutica mejorada al distribuir altas dosis de quimioterapia intraperitoneal a todas las superficies peritoneales en paralelo con la hipertermia. El objetivo de la CRS previa a quimioterapia intraperitoneal es lograr la resección completa del tumor macroscópico y la lisis de las adherencias intraabdominales preexistentes para posibilitar una exposición óptima a los fármacos intraperitoneales.

Hay procedimientos diferentes de peritonectomía que se pueden realizar por separado o combinados en la CRS: omentectomía mayor, esplenectomía, peritonectomía del cuadrante superior izquierdo, peritonectomía del cuadrante superior derecho, omentectomía menor,

colecistectomía con extirpación de la bolsa omental, peritonectomía pélvica con resección de la manga del colon sigmoide y antrectomía (2).

En la mayoría de los centros se aplica la expansión peritoneal para garantizar la exposición de los órganos intraabdominales y del peritoneo parietal.

La quimioterapia peritoneal puede administrarse en dos formas; quimioterapia intraperitoneal a alta temperatura (HIPEC) o quimioterapia postoperatoria temprana (EPIC). La mayoría de los informes institucionales se han hecho habiendo usado HIPEC. La mediana de supervivencia global en estos estudios retrospectivos usando CRS-HIPEC fue de entre 30 y 92 meses (15) (19) (20). El régimen HIPEC más común para MPM es una combinación de cisplatino y doxorubicina durante 60 minutos a 41–42 ° (9).

Al valorar este amplio rango hay que tener en cuenta la habilidad del cirujano, la selección del paciente y la modalidad del tratamiento, ya que no hay una técnica estandarizada acordada para HIPEC. Hay una curva de aprendizaje para CRS-HIPEC y la integridad de la citorreducción mejora con la experiencia (1).

Las metástasis en ganglios linfáticos son un factor pronóstico negativo para la supervivencia. Todos los ganglios linfáticos agrandados se deben extraer y evaluar histológicamente. Es recomendable extraer para la evaluación histopatológica los ganglios linfáticos epigástricos profundos, los ganglios linfáticos ilíacos externos, internos y comunes y los ganglios linfáticos en el origen de los vasos gastroepiploicos (2).

Aunque la CRS-HIPEC puede tener una morbilidad y mortalidad significativas, en instituciones con experiencia la mortalidad operatoria fue de 0 a 8% y la tasa de morbilidad con complicaciones graves del 10 al 45% (1) (14).

La mielosupresión es una complicación relativamente común en la HIPEC. Las infecciones de la herida, un ileo prolongado, la obstrucción intestinal, la dehiscencia fascial, las infecciones del tracto urinario, la sepsis y la formación de fístulas están a su vez relacionadas con la laparotomía y la CRS. Pese a esto, sin tratamiento la mediana de supervivencia va desde menos de cinco meses hasta doce meses, por lo que las ganancias son sustanciales a pesar de estos problemas.

Quimioterapia sistémica

La quimioterapia sistémica es el tratamiento para aquellos pacientes que no son candidatos a la intervención quirúrgica o que desean un tratamiento no quirúrgico. La quimioterapia perioperatoria se ha utilizado en pacientes con histología de alto riesgo o enfermedad extensa, pero todavía se está investigando su eficacia (1).

Actualmente, los datos apoyan el pemetrexed con cisplatino/carboplatino como el régimen de quimioterapia de primera línea con otras combinaciones de medicamentos reservadas para la

terapia de segunda línea. El pemetrexed es un antifolato que inhibe la timidilato sintasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT) (1). Dos estudios avalan la eficacia de pemetrexed solo o en combinación con cisplatino. En ellos la supervivencia media para el pemetrexed en solitario fue de 8,7 meses y de 13,1 meses para los pacientes que además recibieron cisplatino (22). Estos resultados fueron similares para aquellos pacientes que no habían sido tratados previamente con otro agente quimioterápico y para aquellos que sí.

En los estudios Pemetrexed fue bien tolerado. Las tasas de toxicidad hematológica fueron de anemia reportada en un 2% y neutropenia en un 1%. La toxicidad no hematológica incluyó deshidratación en un 7%, náuseas en un 5% y vómitos en otro 5% de los casos (22).

Reemplazar el cisplatino por carboplatino ha demostrado tener una eficacia similar, por lo que este tratamiento se ha propuesto para pacientes ancianos o paliativos (23).

El estudio más reciente sobre el uso de quimioterapia sistémica perioperatoria concomitante al CRS-HIPEC da peores resultados que la ausencia de esta (24). Este estudio sugiere que se debe evitar la quimioterapia neoadyuvante si CRS-HIPEC por adelantado es una opción viable.

Terapia molecular

Dado que los avances de la quimioterapia sistémica han sido modestos, la investigación sobre las vías moleculares que pueden manipular en el tratamiento de la MPM se ha acentuado. La mayor parte de la investigación que identifica vías moleculares relevantes se ha llevado a cabo sobre el mesotelioma pleural, pero se están identificando vías específicas en MPM. No se observó mejoría en la supervivencia para el mesotelioma pleural con la adición de bevacizumab, inhibidor de la angiogénesis, a la gemcitabina y al cisplatino. Tremelimumab, un anticuerpo monoclonal que se dirige al antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA4), se estudió como una terapia de segunda línea para el mesotelioma pleural y peritoneal. Parece haber cierta promesa como régimen de segunda línea después del fracaso de la quimioterapia más tradicional con tasas de respuesta y control de la enfermedad de 7% y 31% respectivamente y una supervivencia media libre de progresión de 6 meses. Además, las investigaciones preliminares sugieren que puede haber un papel para atacar las vías de señalización de la fosfamicina-3-quinasa y P13K / mTOR.

Una investigación en curso trata de identificar las vías moleculares pertinentes en el MPM, incluidas la mesotelina, el EGFR (Receptor del factor de crecimiento epidérmico) y las vías del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), así como los inhibidores de la histona desacetilasa y la quinasa de adhesión focal (FAK). Gran parte de esta investigación se ha centrado en el mesotelioma pleural, porque es la forma más frecuente de esta enfermedad rara. Sin embargo, con las diferencias en la biología de la enfermedad entre los sitios, es importante continuar observando los objetivos específicos de MPM (1) (2).

Factores pronósticos

El volumen del tumor, medido comúnmente con el índice de cáncer peritoneal (PCI), es un factor predictivo independiente del resultado de CRS e HIPEC en otras neoplasias malignas peritoneales, y puede estimarse mediante imágenes preoperatorias. Las imágenes tienen limitaciones para las lesiones pequeñas, pero se ha informado de ciertos criterios radiológicos que predicen la integridad de la citorreducción. Yan et al. descubrieron que la presencia de una masa tumoral de > 5 cm en la región epigástrica y la pérdida de la arquitectura normal del intestino delgado y su mesenterio son predictores significativos: los pacientes sin estos hallazgos en la TC tenían una probabilidad del 94% de realizar una citorreducción completa (9). No obstante, las imágenes por sí solas a menudo no son suficientes para excluir la enfermedad del intestino delgado o el MPM con bajo volumen. La laparoscopia de estadificación es un mecanismo útil para documentar la extensión y la distribución de la enfermedad, aunque agresivo (1) (9).

La administración de HIPEC es un factor predictivo independiente de mejor supervivencia, aunque los informes provienen de estudios retrospectivos en los que es probable un sesgo de selección (9). La elección del agente quimioterapéutico intraperitoneal puede ser importante: en una cohorte de 211 pacientes con MPM sometidos a mitomicina C o HIPEC a base de cisplatino después de una CRS completa, se observaron resultados de supervivencia significativamente más largos en el grupo tratado con cisplatino (9). El subtipo epitelioide se ha identificado como un predictor independiente del aumento de la supervivencia en comparación con bifásico y sarcomatoide (2) (1) (9). Los altos niveles preoperatorios de CA-125 en suero se asocian con una supervivencia adversa: las tasas de supervivencia general a 5 años para los pacientes con niveles normales (≤ 35 unidades / L) versus niveles elevados de CA-125 fueron 82% y 42.1%, respectivamente (9) .

El género también se ha identificado como un factor de supervivencia (1) (9) (2). En un registro multiinstitucional de 294 pacientes con PM, se encontró una PCI significativamente menor en mujeres y además se vio que eran más susceptibles de recibir HIPEC. Las tasas de supervivencia general en mujeres sometidas a CRS e HIPEC fueron más altas que en los hombres (supervivencia a 1, 3 y 5 años de 89%, 76% y 68%, versus 77%, 50% y 39%, respectivamente) (9). Otros predictores independientes de mejoría en la supervivencia después de CRS e HIPEC incluyen la edad <50 años, la ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos y el Ki-67 <10% (9).

Caso clínico

El paciente es un varón de 26 años que ingresa desde la UDR (unidad de diagnóstico rápido) el 4 de Julio de 2017 en medicina interna en el HUBU. Refiere un cuadro de aproximadamente tres semanas de evolución de deterioro del estado general, con febrícula, astenia, hiporexia, dolor

abdominal difuso y aumento del perímetro abdominal. Refiere que ha perdido unos tres kilos de peso junto a hiporexia y que ha tenido fiebre termometrada desde hace una semana. Está en tratamiento con amoxicilina de 750 cada 8 horas por amigdalitis con mejoría parcial de la fiebre.

Hace dos semanas acudió a urgencias por dolor abdominal, realizándosele analítica y Rx que no objetivaron patología.

Es natural de Burgos y reside en la ciudad. No refiere alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos conocidos. Es estudiante de medicina.

En marzo del 2002 tuvo un Linfoma No Hodking (LNH) linfoblástico T maduro estadio III-B (NCI) o IV-B (Murphy) con afectación mediastínica pleural izquierda diagnosticado. Inició tratamiento en hospital Vall D'Hebron de Barcelona según protocolo BMF-1990 (Mercaptopurina, Vincristina, Metotrexate, ARA-C, Asparraginas, TIT y Dexametasona). La enfermedad siguió progresando por lo que se inicio segunda línea de tratamiento citostático con ICE (Carboplatino, VP16 e Ifosfamida). Posteriormente empezó tratamiento con radioterapia mediastínica concomitante con cisplatino (20 mg/m² semanal x 4 dosis), y completa tratamiento ICE el 5-07-2002. Persistió una masa mediastínica anterior izquierda, por lo que se procedió a trasplante alogénico de donante emparentado (hermano) el 06-08-2002, para el cual se dio TBI (irradiación corporal total con radioterapia) y quimioterapia acondicionantes, y que presentó como complicaciones GRAFT cutáneo e intestinal de grado 2 y antigenemia positiva a CMV en Octubre de 2002, para lo que se realizó tratamiento. Presentó esclerodermia generalizada y severa en relación a enfermedad injerto contra huésped esclerodermiforme que fue tratada con fotoféresis en el hospital Ramón y Cajal de Madrid. La última revisión en hematología tuvo lugar hace un año sin evidencia de recidiva.

El paciente tiene una restricción pulmonar leve-moderada, con informe de neumología de 2013.

Se le han hecho varias colonoscopias; una con exéresis endoscópica de ocho pólipos en recto (adenomas tubulares de bajo grado y pólipos hiperplásicos) y dos pólipos en colon (un adenoma tubular con displasia epitelial de bajo grado y un pólipo hiperplásico) el 30/09/2015 y otra con exéresis endoscópica de dos pólipos en colon derecho, uno compatible con pólipo juvenil sin displasia y otro con leves alteraciones histológicas sin evidencia de cambios adenomatosos el 27/12/2016.

El paciente tuvo osteopenia e hiperglucemia transitorias tras la toma de corticoides y hormona de crecimiento, tiene una azoospermia postquimioterápica y ha sido intervenido de cataratas en ambos ojos.

No toma tratamiento de ningún tipo habitualmente.

Como antecedentes familiares nos cuenta que su abuelo paterno falleció a los 80 años con carcinoma de próstata y carcinoma de cabeza y cuello, su abuela paterna falleció por carcinoma gástrico a los 79 años, un tío paterno falleció por carcinoma gástrico a los 29 años y una tía paterna tuvo carcinoma de mama a los 35 años y vive actualmente. Su abuela materna falleció por carcinoma biliar a los 77 años y un tío materno falleció por carcinoma gástrico a los 59 años.

A la exploración observamos:

Presión arterial de 113/70, Saturación de O₂ 98%, Peso de 62.1 kg, Frecuencia Cardíaca de 110 lpm. Tiene regular estado general, con sequedad de piel e impresión de gravedad. Está eunéico.

No tiene ingurgitación yugular, no se palpan adenopatías ni bocio. Buena hidratación de piel y mucosas. La auscultación cardíaca es rítmica y sin soplos, la pulmonar tiene hipofonesis en base izquierda. Hay una asimetría residual en región pectoral. El abdomen es globuloso, con semiología de ascitis. No se palpan masas ni megalias.

El mismo día, 4 de julio, se le realiza una ecografía abdominal que muestra una discreta hepatomegalia y líquido libre peritoneal en la práctica totalidad de los espacios peritoneales. Presenta imágenes de "masa" a nivel perihepático en hipocondrio derecho, con vascularización en su espesor y aparentemente dependientes del peritoneo. Las mayores de aproximadamente 8 cm. También parece haber un engrosamiento epiploico de forma difusa, sugestivo de afectación peritoneal. Se ve un engrosamiento parietal de asas de intestino delgado, de forma difusa.

En la analítica del día 5 de julio:

-Hemograma: Hemoglobina 12.7, leucocitos 12200, Plaquetas 582000, coagulación normal.

-Bioquímica: GPT: 72, FA: 201, GGT: 87, PT: 6.3, PCR: 259

-Marcadores tumorales: SCC: 3.1, PSA: 0.2, CEA: 0.4, CA-19.9: 3.6, CA 15.3: 8.8, CA-125: 809.9, beta HGC: 0.1, beta 2 microglobulina: 2500, HE4: 158.5, AFP: 0.6

-Serología: Hepatitis B, C y VIH negativos. Hormonas tiroideas normales. ANA+ 1/640

El día 5 se le realiza un TC de cuello-torax-abdomen-pelvis en el que se encuentran adenopatías laterocervicales de rango no patológico, trombosis de vena yugular interna izquierda, tronco braquiocefálico izquierdo y vena subclavia izquierda, un aumento de tamaño de glándula tiroidea a expensas de lóbulo derecho, donde se ven varios nódulos hipodensos, aumento de la densidad de la grasa mediastínica anterior, asociada a calcificaciones en probable relación a antecedente de LNH linfoblástico y pequeños ganglios mediastínicos y axilares inespecíficos. Ganglios periesofágicos izquierdos inferiores. Tiene un pequeño derrame pleural izquierdo y atelectasias

subsegmentarias basales derechas. Hay una asimetría a nivel torácico, con hemitórax derecho de mayor tamaño que el izquierdo.

Hay una hepatomegalia de unos 20 cm de eje máximo, con hipertrofia relativa del lóbulo caudado e importante ascitis en todos los recesos abdominales, más evidente a nivel pelviano. A nivel peritoneal se visualizan múltiples lesiones solidas que afectan tanto a peritoneo parietal como visceral, en principio compatibles con implantes, y más evidentes a nivel de hipocondrio derecho. Se visualiza también un aumento de densidad a nivel del omento mayor, de morfología seudonodular sugestiva de implantes.

El día 6 el servicio de radiología intervencionista hace una BAG guiada por ecografía del implante peritoneal.

Ante la negatividad de la biopsia referida, el paciente es intervenido mediante laparoscopia por el servicio de Cirugía General el día 14/07/2017. Se revisa la cavidad abdominal apreciando abundante líquido ascítico amarillo-turbio, nódulos epiplóicos blandos algunos de los cuales parecen micoides, sobre todo en hipocondrio derecho, con algún fragmento epiploico desprendido pegado a superficie hepática y peritoneal hacia diafragma derecho. Todo el intestino delgado está ligeramente dilatado y algo hiperémico. Se realiza biopsia de nódulos epiploicos.

A.P informa de líquido peritoneal con hiperplasia mesotelial reactiva e inflamación aguda. En la biopsia de epiplón se observa proliferación mesotelial atípica con una nota adicional en la que se refiere muestra con proliferación mesotelial preferentemente exofítica con rasgos sospechosos pero que no llegan a demostrar características de pleomorfismo o de invasión clara que permitan asegurar de forma concluyente un diagnóstico de mesotelioma (estudio de inmunohistoquímica con positividad para calretinina y D240, con patrón de membrana, así como para CK-7, negatividad para CEA).

Se remite la muestra a Hospital Universitario Marques de Valdecilla para revisión del caso. Allí refieren una hiperplasia mesotelial de características atípicas con signos de micro-infiltración, con comentario adicional donde las lesiones encontradas no permiten diagnosticar con total seguridad un mesotelioma si bien es la primera posibilidad.

Ante la sospecha clínica, radiológica y anatomopatológica de mesotelioma peritoneal, se consulta el caso con el Hospital Universitario de Fuenlabrada, que tiene amplia experiencia en CRS+HIPEC y ellos deciden que lo mejor es intervenir al paciente.

El paciente es intervenido el 30/08/2017 mediante laparotomía media supra e infra umbilical. Se procede a evacuación de 2.5 litros de ascitis serosa discretamente turbia. Se aprecian peritoneo parietal y visceral de aspecto inflamatorio y grumos adherenciales entre asas laxos con sufusión

hemorrágica. Epiplon de aspecto inflamatorio adherido en fondo vesical. Tras retirar el epiplón se observa completamente ocupado por un tejido anormal con sufusión hemorrágica del que no se desprende el peritoneo. Afectación importante del peritoneo diafragmático derecho por nódulos blandos de diversos tamaños (hasta 3 cm), con un nódulo de 3 cm adherido a Glisson en segmento 5. Se realiza la extirpación del apéndice cecal sin lesiones macroscópicas. Se lleva a cabo una omentectomía mayor completa incluyendo la arcada GE (epiplón). Se realiza biopsia intraoperatoria de fragmento de peritoneo inflamado a nivel de diafragma izquierdo sin signos de malignidad. Resección completa de todo el peritoneo recto vesical, con disección de ambos uréteres hasta vejiga y de ambos conductos deferentes. Este peritoneo está muy engrosado y se extirpa deferente izquierdo, muy adherido. Extirpación de la mayor parte de los grumos adherenciales entre asas del intestino delgado. Extirpación de ligamento redondo hepático, sin lesiones macroscópicas salvo inflamación peritoneal. Extirpación de un fragmento de peritoneo de Morrison con nódulo macroscópico de 5 mm, además de la inflamación peritoneal referida. Peritonectomía completa de diafragma derecho con movilización extensa de lóbulo hepático derecho y extirpación de nódulo de Glisson en segmento 5. Se realiza HIPEC con Cisplatino-Doxorrubicina a 42° durante 90 minutos.

El informe de A.P confirma a nivel de apéndice cecal la infiltración de la serosa por mesotelioma maligno epiteliode con invasión vascular. A nivel de epiplón infiltración por mesotelioma maligno epiteliode. A nivel de nódulo pélvico, metástasis de mesotelioma maligno epiteliode con extensa necrosis. En biopsia intraoperatoria de diafragma izquierdo no se ven datos de malignidad y en la biopsia definitiva se aprecia inflamación crónica leve y cambios reactivos sin datos de malignidad. El ligamento redondo hepático y peritoneo de Morrison infiltrados por mesotelioma maligno epiteliode. En la peritonectomía de diafragma derecho se aprecia mesotelioma maligno epiteliode con arquitectura papilar y tubular (CK-7 positivo, Calretinina positiva, CK-19 positiva, CK5/6 positivo focal, S100 negativo, HMB45 negativo, Ki-67: 1-2%). El nódulo de Glisson en segmento 5 y la peritonectomía pélvica infiltrados por mesotelioma maligno epiteliode.

El postoperatorio tuvo lugar sin complicaciones salvo trombocitosis progresiva, por lo que se realizó tratamiento antiagregante de forma transitoria.

Ante la falta de evidencia de enfermedad en estudio postquirúrgico se establece la no indicación de tratamiento postquirúrgico y pasa a seguimiento cada tres meses con análisis y TAC.

Se le ha ido practicando seguimiento cada tres meses mediante TC y marcadores y el paciente sigue libre de enfermedad, habiendo incluso mejorado levemente el escaso líquido libre peritoneal que quedaba en la última revisión.

Comentario y discusión:

La etiología de nuestro paciente, después de la revisión de la literatura llevada a cabo y no habiendo tenido exposición previa al asbesto, es claramente la de MPM secundario a radiación abdominal, que le fue dada de forma previa al alo-TPH que recibió en 2002 debido a su antecedente de linfoma no Hodgkin.

En cuanto a la presentación clínica, también fue la habitual en esta patología, con una clara distensión abdominal, ascitis, dolor difuso, fiebre, pérdida de peso inexplicable y cambios en el hábito intestinal.

En cuanto a los exámenes radiológicos, aunque ya se ha comentado que no hay ninguno que permita diagnosticar el MPM, en nuestro caso, además de una importante ascitis a nivel de todos los recessos abdominales y multitud de lesiones sólidas compatibles con implantes, había una distribución difusa sin tumor primario o ganglios afectados y sin metástasis a distancia, lo cual puede contribuir a establecer un diagnóstico diferencial con otras patologías peritoneales.

La analítica mostraba un hemograma con leucocitosis y trombocitosis, una bioquímica con los marcadores de inflamación alterados y en los marcadores tumorales vimos un gran aumento del CA-125, que pudo servirnos más tarde como marcador de evolución favorable aunque no sea útil a la hora de hacer un diagnóstico diferencial.

La BAG mandada a A.P resultó ser una muestra insuficiente lo que nos llevó a hacer una laparoscopia para tomar muestras de mayor tamaño que informaba de nódulos epiploicos blandos y abundante líquido ascítico de un color amarillo turbio. En este caso es probable que si se hubiese tenido en cuenta el MPM como una de las sospechas diagnósticas la laparoscopia hubiese estado más orientada a la observación peritoneal diagnóstica y no sólo a tomar muestras de un tamaño mayor, lo que quizá hubiera acabado en un diagnóstico algo más temprano.

La inmunohistoquímica de las muestras tomadas con esa laparoscopia resulta también insuficiente para diagnosticar con certeza un MPM aunque lo sitúa como una clara posibilidad.

Pese a que todas las pruebas se hicieron en el menor tiempo posible y todas podían conducir al diagnóstico de MPM nuestro paciente estuvo un mes ingresado en la planta de medicina interna. Podemos afirmar con certeza que el diagnóstico de MPM es complejo y pese a seguir todos los pasos lógicos con la mayor premura es probable que nos encontremos ante pacientes que van a tener un ingreso prolongado.

Nuestro paciente no fue dado de alta hasta el momento en el que el Hospital Universitario de Fuenlabrada dijo que se le haría una laparotomía puesto que con todo lo expuesto anteriormente

consideraban que había criterios suficientes para considerarlo un MPM y corroborarlo durante la CRS.

El tratamiento fue de CRS+HIPEC, y el paciente ha tenido una buena evolución manteniendo normales los niveles de CA-125 y los TC sin novedades.

Los avances en el tratamiento se están investigando y está claro que ya han tenido lugar con la implementación de CRS+HIPEC que ha aumentado en gran medida la supervivencia, así que mi comentario para esta discusión es que se debería, en pacientes que muestren un diagnóstico difícil como es el caso, implementar guías y consensuar criterios con hospitales de referencia que agilicen decisiones diagnósticas y terapéuticas.

El paciente permaneció un mes entero ingresado en la planta de medicina interna del HUBU, sin conocer cuál era el diagnóstico preciso, con el consiguiente deterioro psíquico y físico, llegando a perder a lo largo de su enfermedad 20 kg de peso (10 de los cuales durante su ingreso dicha planta de medicina interna). Creo que en las guías deberían tenerse en cuenta otras necesidades de los pacientes: nutricionales, psicológicas, espirituales, derecho a una información secuencial y comprensible de su proceso, que posibiliten que su estancia en el hospital sea más comfortable y no se deteriore demasiado su estado general.

Si uno de los principales factores pronósticos favorables es que la CRS sea lo más completa posible y para llevar a cabo dicha CRS lo más eficazmente posible se tiene que tener un estado general y anímico aceptable me parece lógico proponer un protocolo de actuación multidisciplinar que englobe diferentes especialidades médico-quirúrgicas, psicólogos y rehabilitadores que puedan proporcionar al paciente unas mejores condiciones durante la espera diagnóstica, facilitando además el tratamiento posterior, mejorando su calidad de vida y posiblemente también su supervivencia.

Bibliografía

1. Malignant peritoneal mesothelioma: a review [Internet]. [citado 2 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5497105/>
2. Malignant peritoneal mesothelioma: clinical aspects, and therapeutic perspectives [Internet]. [citado 25 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6191875/>

3. Gómez Portilla A, Cendoya I, Muriel J, Olabarria I, Guede N, Moraza N, et al. Mesotelioma peritoneal maligno. Nuestra experiencia con la triple terapia combinada: citorreducción, quimioterapia intraperitoneal perioperatoria e hipertermia. *Cir Esp.* 1 de febrero de 2007;81(2):82-6.
4. Munkholm-Larsen S, Cao CQ, Yan TD. Malignant peritoneal mesothelioma. *World J Gastrointest Surg.* 30 de noviembre de 2009;1(1):38-48.
5. Blackham AU, Levine EA. Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Eur J Clin Med Oncol.* julio de 2012;4(2):25-32.
6. Marinaccio A, Corfiati M, Binazzi A, Di Marzio D, Scarselli A, Ferrante P, et al. The epidemiology of malignant mesothelioma in women: gender differences and modalities of asbestos exposure. *Occup Environ Med.* abril de 2018;75(4):254-62.
7. Qin KR, Dua D. Diagnostic Dilemma: Primary Peritoneal Mesothelioma With Para-Occupational Asbestos Exposure. *J Glob Oncol.* 31 de agosto de 2016;3(6):828-32.
8. Liang Y-F, Zheng G-Q, Chen Y-F, Song H, Yin W-J, Zhang L. CT differentiation of diffuse malignant peritoneal mesothelioma and peritoneal carcinomatosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(4):709-15.
9. García-Fadrique A, Mehta A, Mohamed F, Dayal S, Cecil T, Moran BJ. Clinical presentation, diagnosis, classification and management of peritoneal mesothelioma: a review. *J Gastrointest Oncol.* octubre de 2017;8(5):915-24.
10. Manzini V de P, Recchia L, Cafferata M, Porta C, Siena S, Giannetta L, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol.* 1 de febrero de 2010;21(2):348-53.
11. Bridda A, Padoan I, Mencarelli R, Frego M. Peritoneal Mesothelioma: A Review. *Medscape Gen Med.* 10 de mayo de 2007;9(2):32.
12. Liu S, Staats P, Lee M, Alexander HR, Burke AP. Diffuse mesothelioma of the peritoneum: correlation between histological and clinical parameters and survival in 73 patients. *Pathology (Phila).* diciembre de 2014;46(7):604-9.
13. Joseph NM, Chen Y-Y, Nasr A, Yeh I, Talevich E, Onodera C, et al. Genomic Profiling of Malignant Peritoneal Mesothelioma Reveals Recurrent Alterations in Epigenetic Regulatory

Genes BAP1, SETD2, and DDX3X. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* febrero de 2017;30(2):246-54.

14. Malignant Peritoneal Mesothelioma: Prognostic Factors and Oncologic Outcome Analysis [Internet]. [citado 12 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4100549/>
15. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: Multi-Institutional Experience | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [citado 12 de mayo de 2019]. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2009.23.9640?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed
16. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Laterza B, Balestra MR, Deraco M. Lymph Node Metastases in Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Ann Surg Oncol.* enero de 2010;17(1):45-53.
17. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database* - Yan - 2011 - *Cancer - Wiley Online Library* [Internet]. [citado 12 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.25640>
18. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review | *Annals of Oncology* | Oxford Academic [Internet]. [citado 25 de abril de 2019]. Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article/18/6/985/241277>
19. Alexander HR, Bartlett DL, Pingpank JF, Libutti SK, Royal R, Hughes MS, et al. Treatment Factors Associated With Long-Term Survival Following Cytoreductive Surgery and Regional Chemotherapy for Patients with Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Surgery.* junio de 2013;153(6):779-86.
20. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: A Systematic Review and Meta-analysis | SpringerLink [Internet]. [citado 12 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1245%2Fs10434-014-3978-x>
22. Carteni G, Manegold C, Garcia GM, Siena S, Zielinski CC, Amadori D, et al. Malignant peritoneal mesothelioma—Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer.* 1 de mayo de 2009;64(2):211-8.

23. Campbell N, Kindler H. Update on Malignant Pleural Mesothelioma. *Semin Respir Crit Care Med.* febrero de 2011;32(01):102-10.
24. Kepenekian V, Elias D, Passot G, Mery E, Goere D, Delroeux D, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Evaluation of systemic chemotherapy with comprehensive treatment through the RENAPE Database: Multi-Institutional Retrospective Study. *Eur J Cancer.* 1 de septiembre de 2016;65:69-79.

Anexo 1: Glosario

MPM: Mesotelioma peritoneal maligno

CRS: Cirugía citorreductora

HIPEC: Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

SG: Supervivencia global

TC: Tomografía computerizada

RM: Resonancia magnética

PET: Tomografía por emisión de positrones

SRMP: Proteína sérica relacionada con mesotelina

CA: Antígeno del cáncer

EMA: Antígeno de membrana epitelial

CK: Citoqueratina

WT: Tumor de Wilms

CEA: Antígeno carcinoembrionario

PCI: Índice de carcinomatosis peritoneal.

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

FAK: quinasa de adhesión focal

GPT: Glutamato piruvato transaminasa

GGT: gamma-glutamil transferasa

FA: Fosfatasa alcalina

PCR: Proteína C reactiva

SCC: Carcinoma de células escamosas

PSA: Antígeno prostático específico

CEA: Antígeno carcinoembrionario

Beta HGC: Beta gonadotropina corionica humana

HE4: Proteína epididimal humana

BAG: Biopsia por aguja gruesa

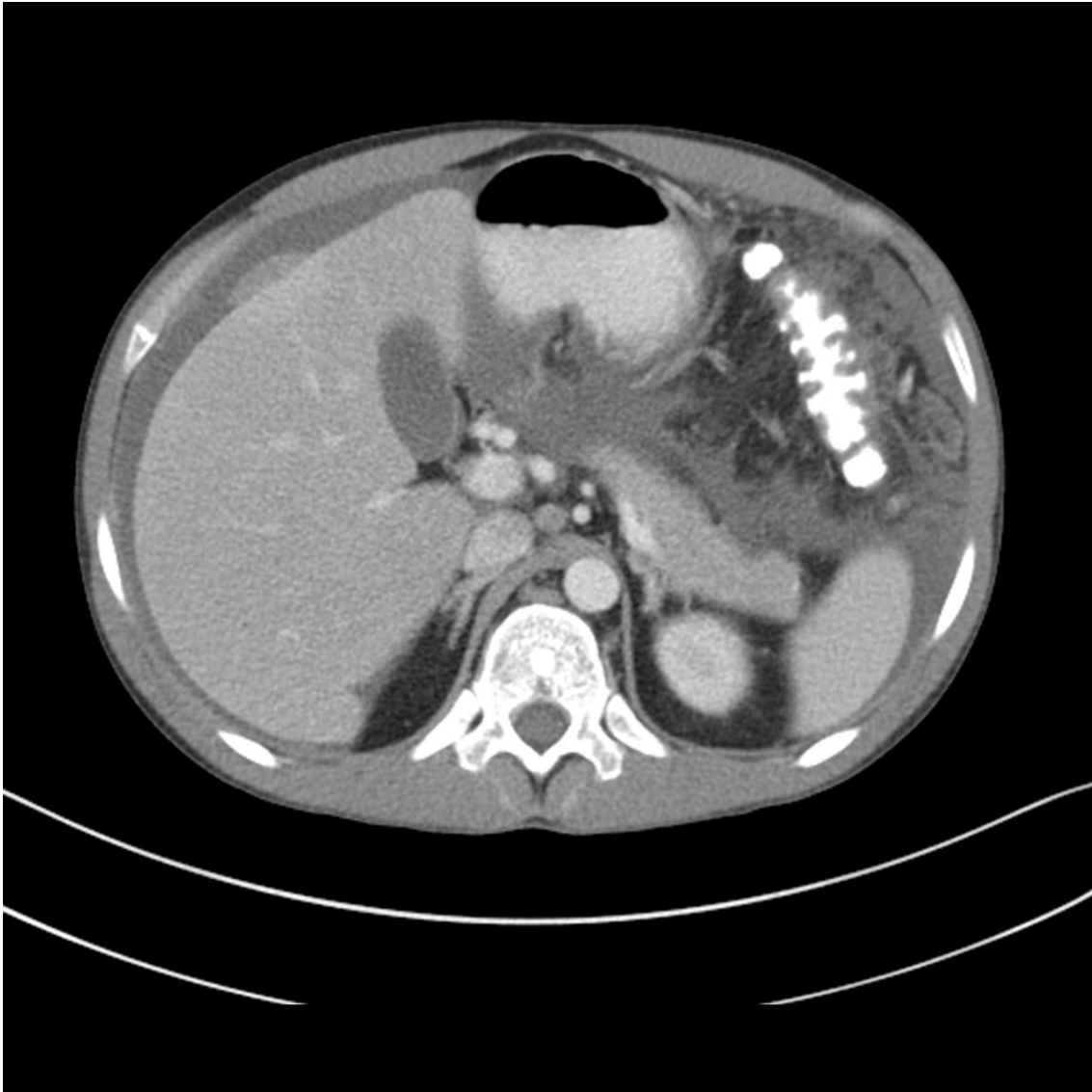
A.P: Anatomía patológica

Anexo 2:

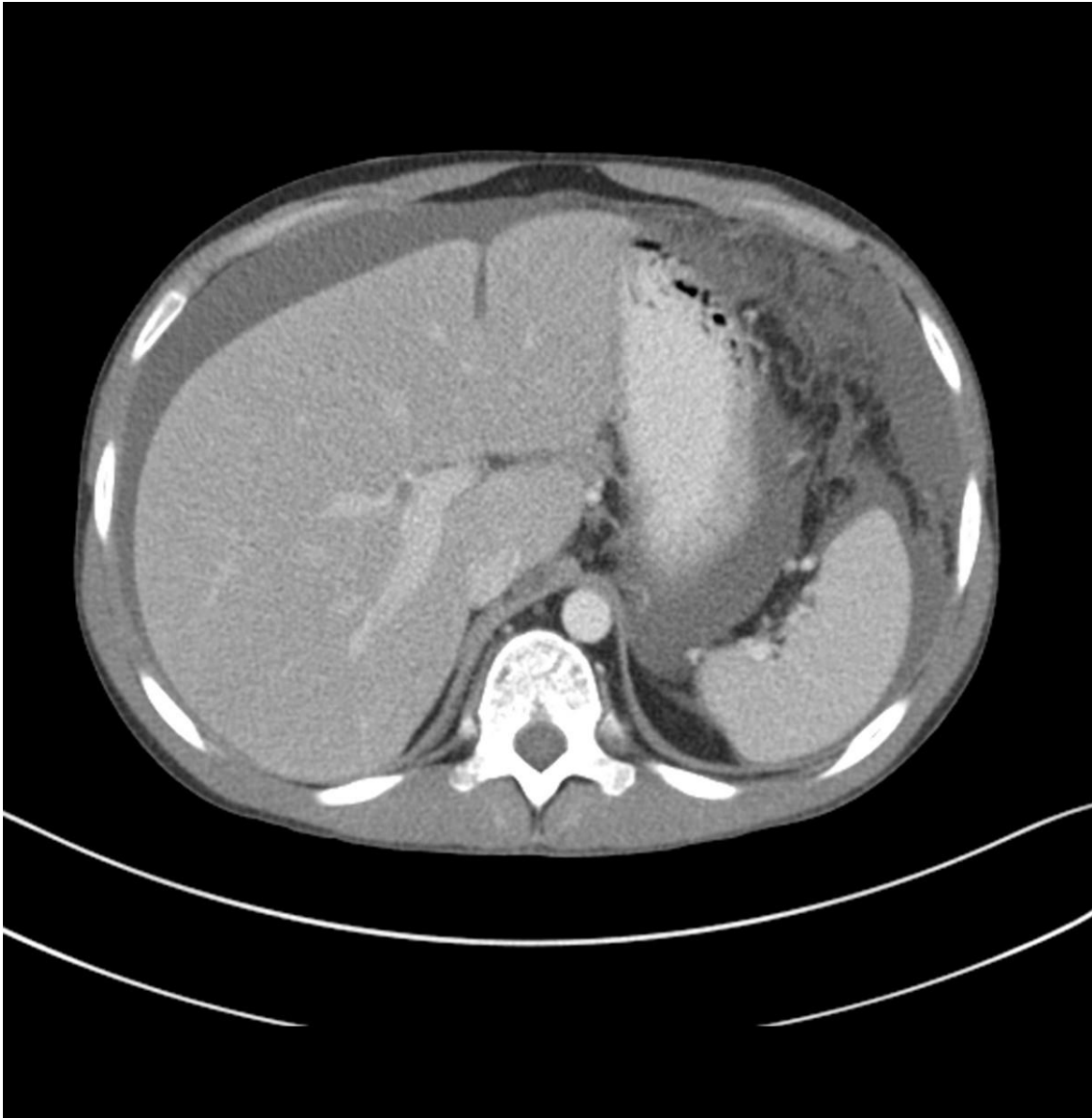
[Imágenes radiológicas](#)



Ascitis + implantes 1



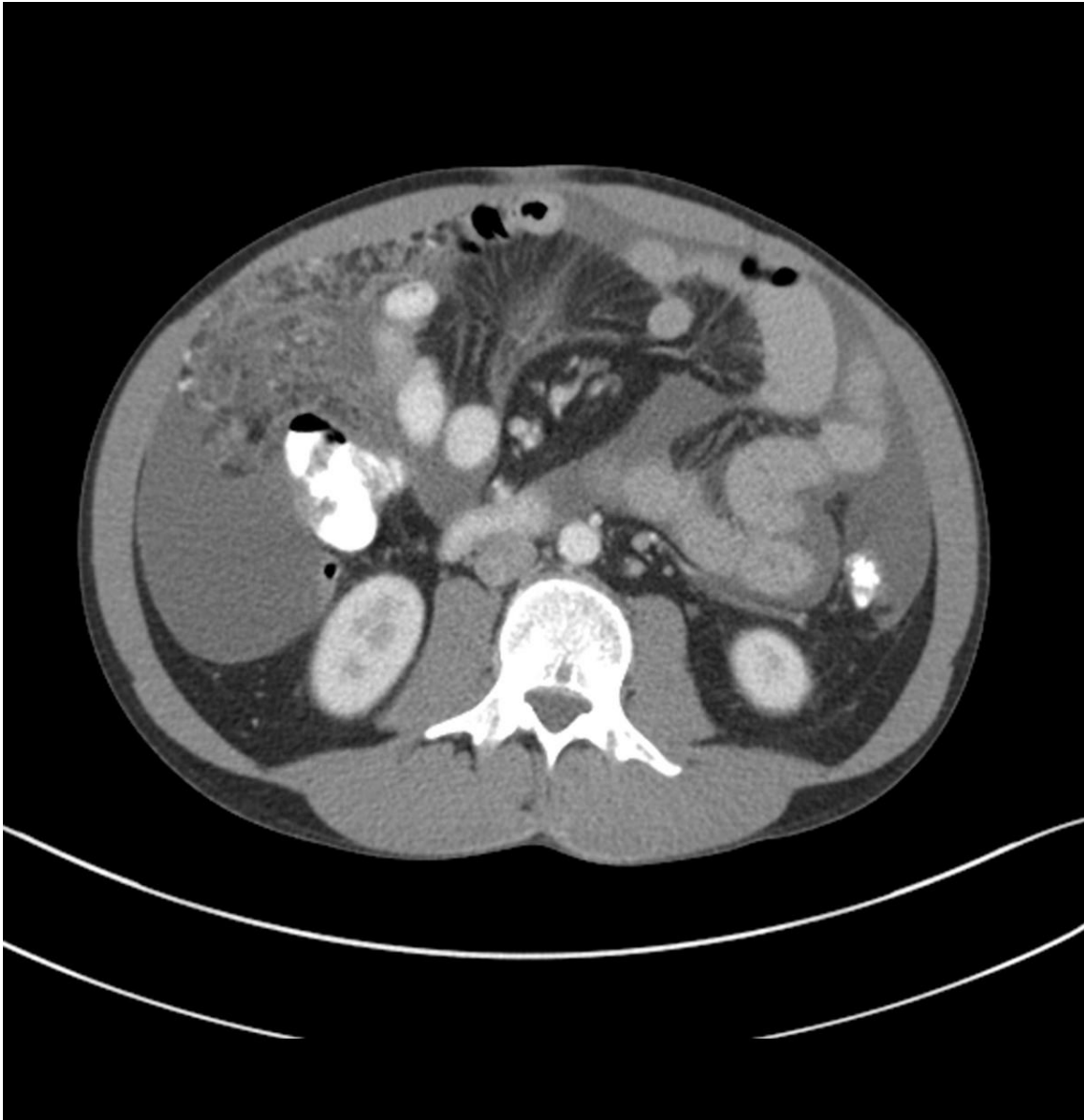
Ascitis + implantes 2



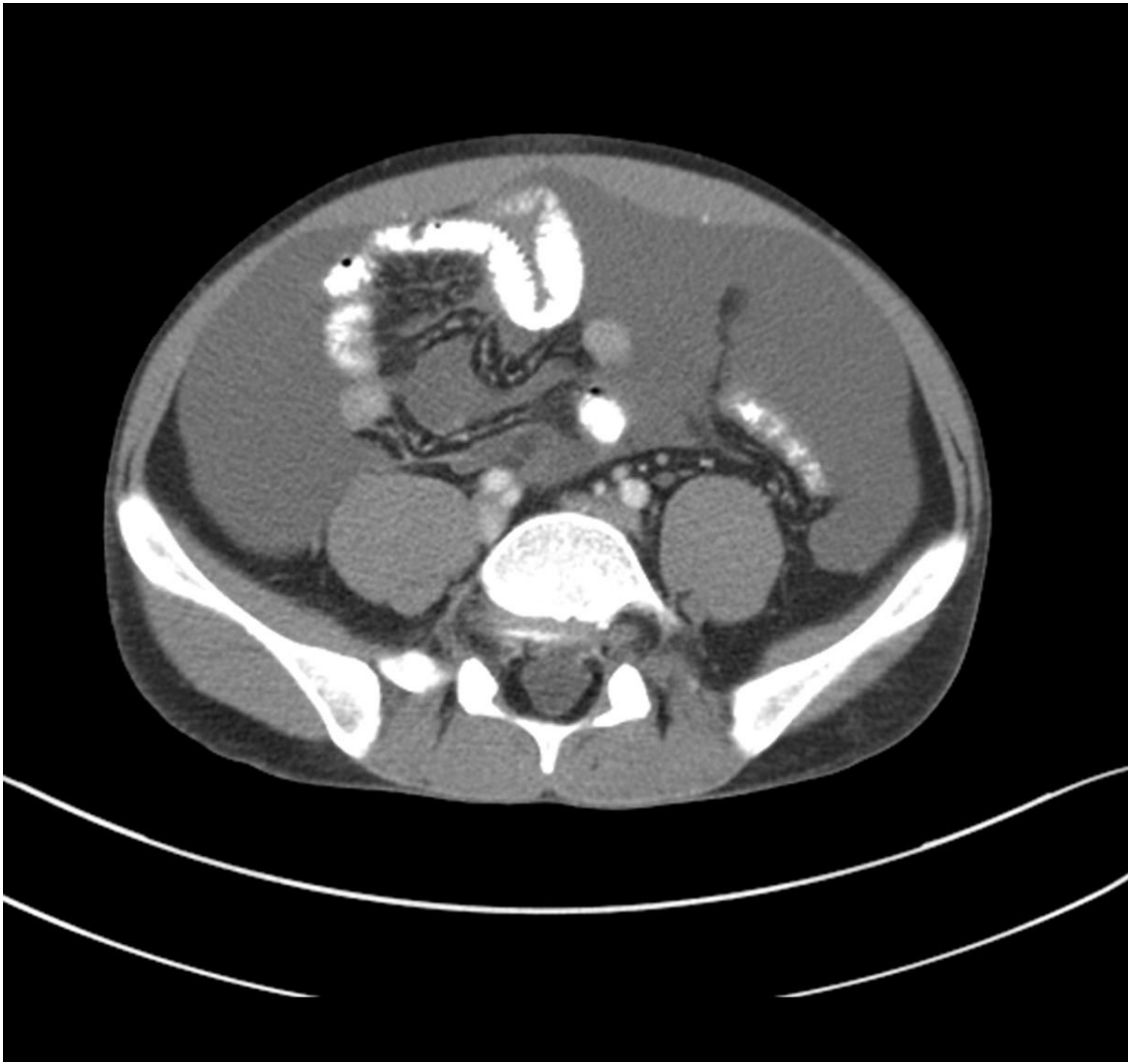
Ascitis + omento mayor engrosado



Ascitis + reticulaci3n en mesenterio



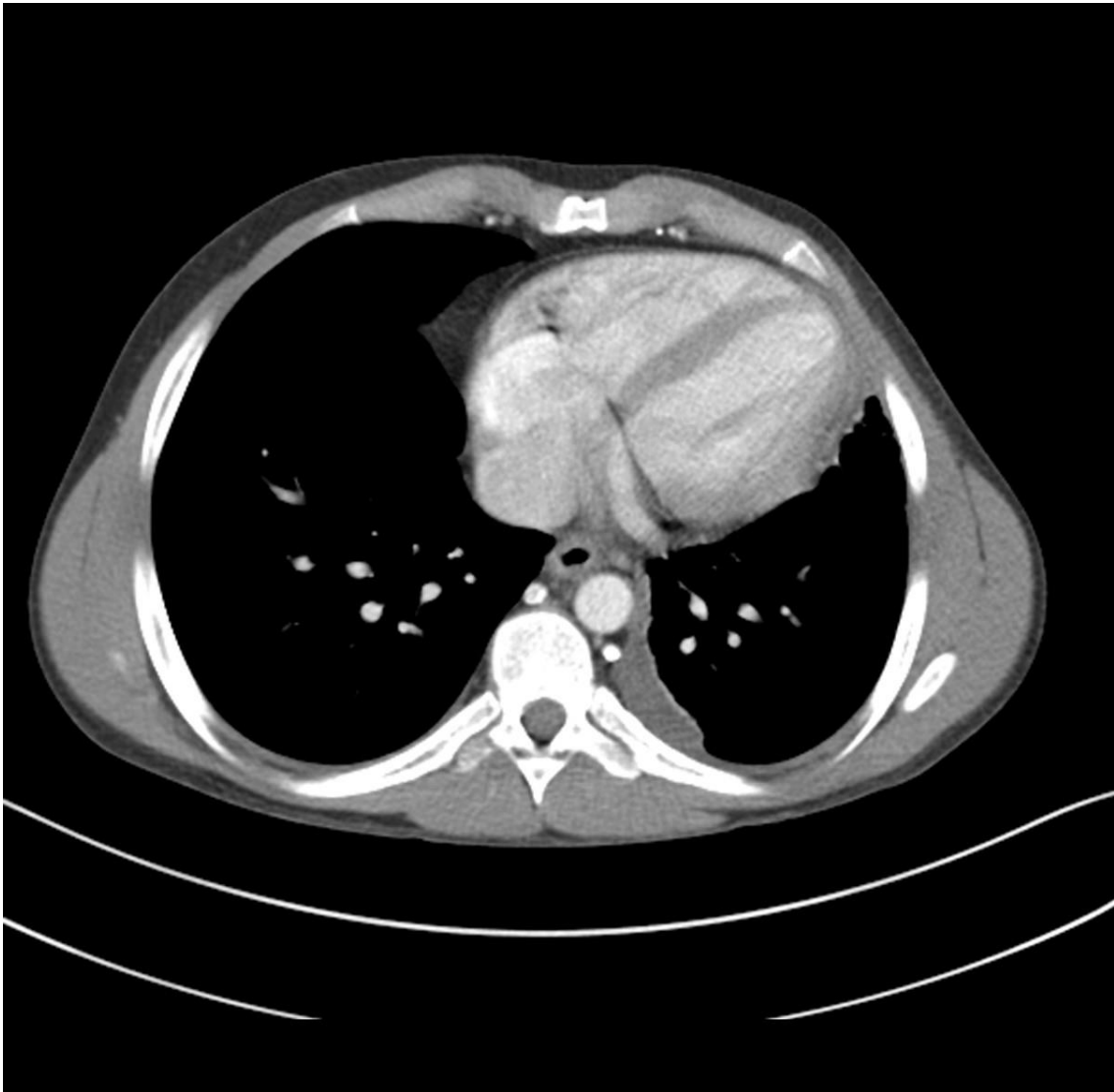
Ascitis 3



Ascitis 4



Ascitis en pelvis



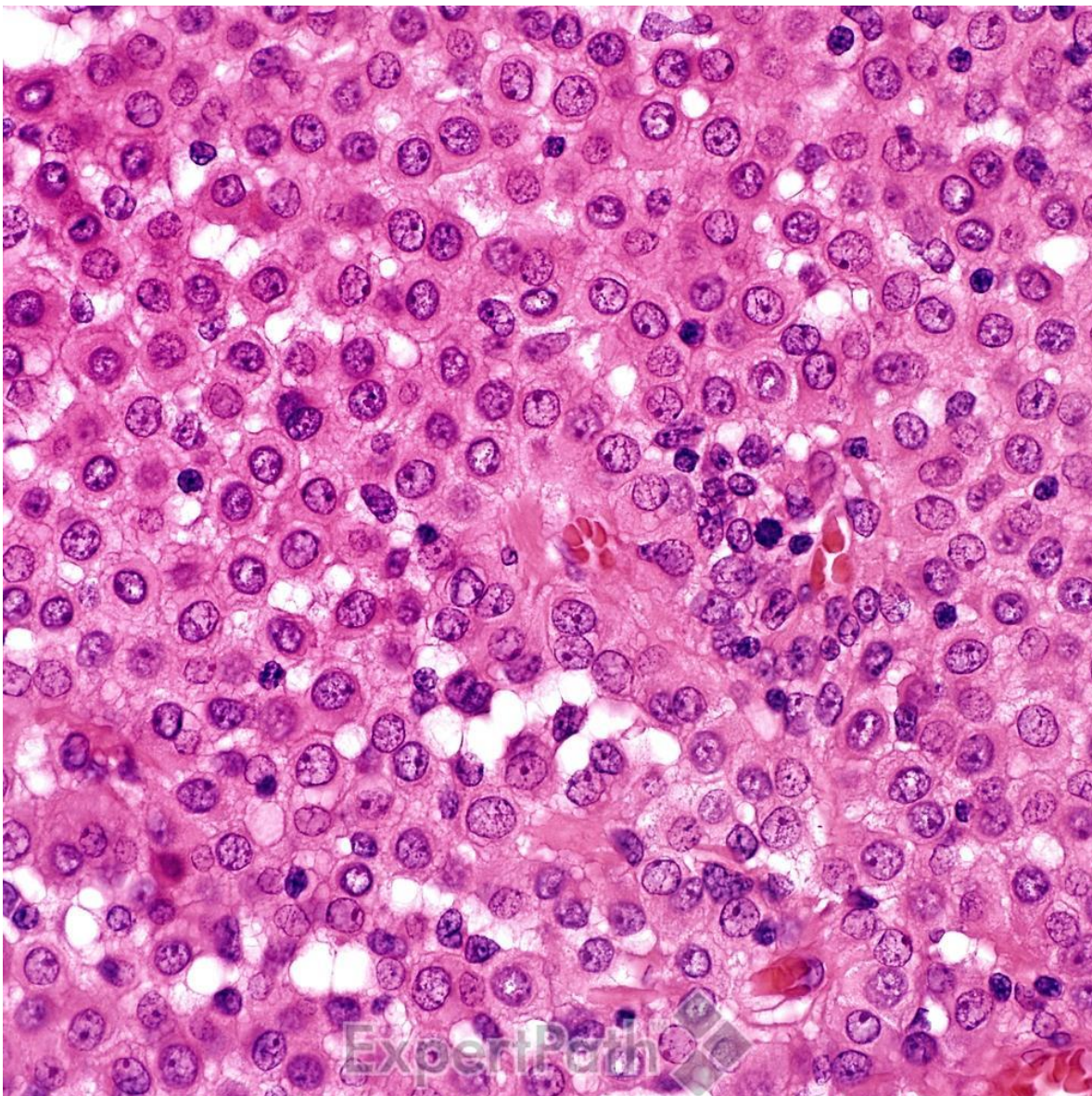
Derrame pleural



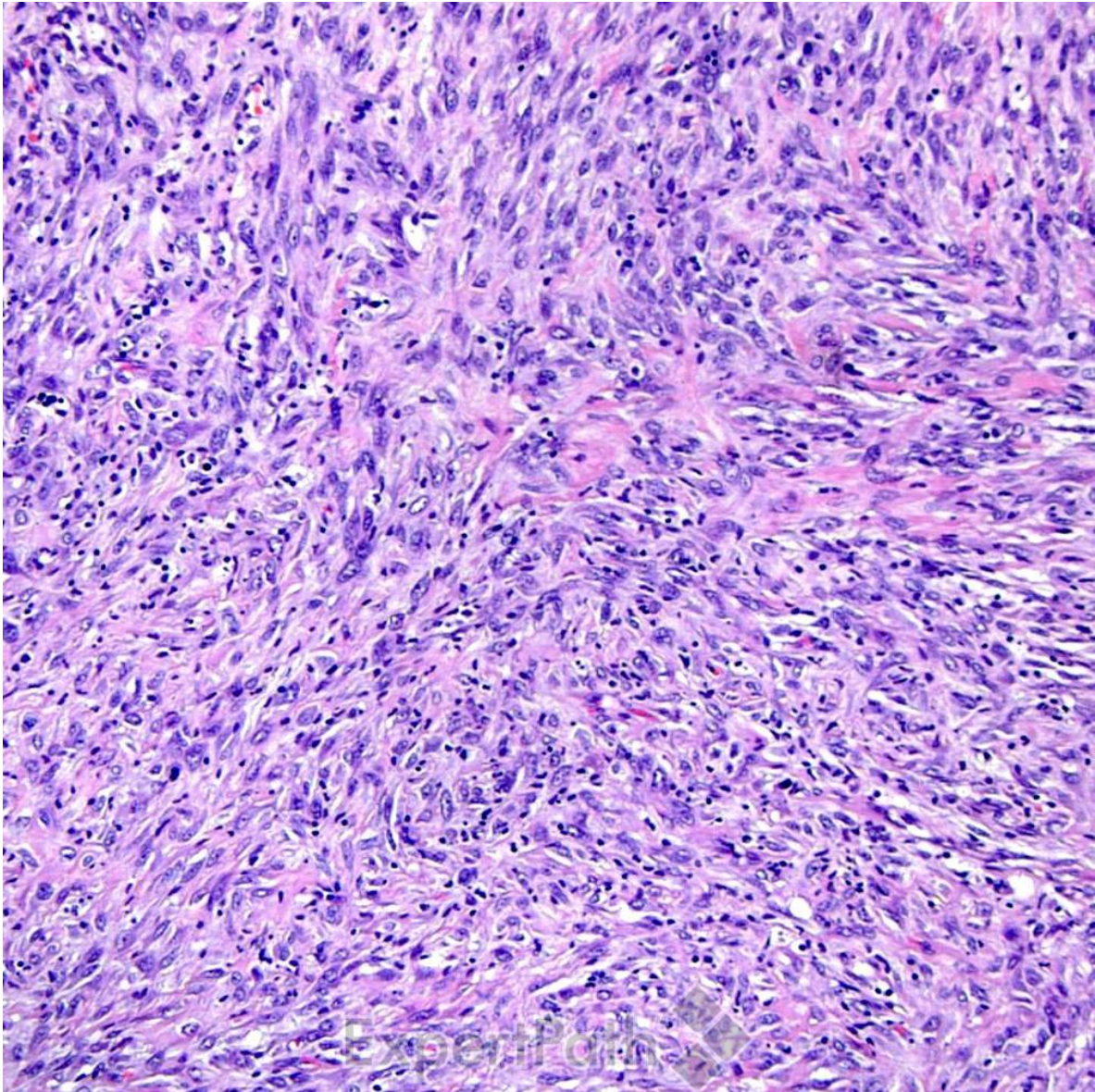
Masa mediastínica con calcificaciones

Anexo 3:

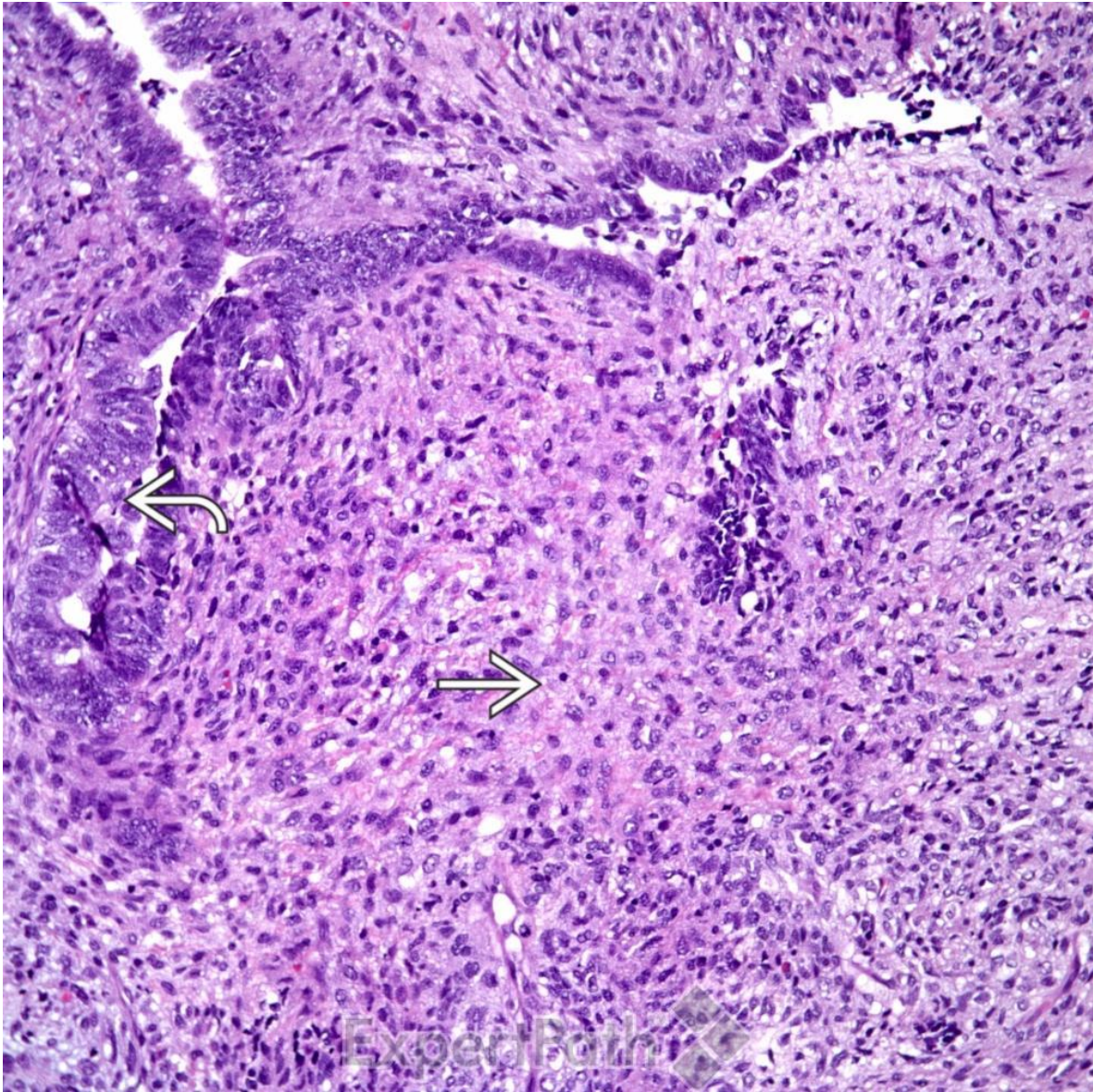
Imágenes histológicas



Mesotelioma epiteliode



Mesotelioma sarcomatoide



Mesotelioma bifásico