

## Mesotelioma pleuroperitoneal maligno infantil con alta supervivencia

Childhood malignant pleuroperitoneal mesothelioma with high survival rate

Iraida Caballero Aguirrechu<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1044-6052>

Lilian Campo Fernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5168-6987>

Nino López Caballero<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4651-2602>

Leidy Acanda Torres<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5427-0215>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Medicina Victoria de Girón. La Habana. Cuba.

Autor para la correspondencia: [iraidacaballero@yahoo.es](mailto:iraidacaballero@yahoo.es)

### RESUMEN

**Introducción:** El mesotelioma maligno es un tipo de tumor poco frecuente, en particular en la infancia. Alrededor del 80 % son pleurales o peritoneales y tiene pobre respuesta al tratamiento y evolución desfavorable.

**Objetivo:** Informar de un paciente con diagnóstico de mesotelioma pleuroperitoneal maligno avanzado de la infancia con larga supervivencia.

**Presentación del caso:** se presenta un paciente de 12 años de edad con asimetría de miembros, que se le diagnostica un mesotelioma pleuroperitoneal de la infancia, variante epitelial. Se realiza neumopleurectomía derecha más peritonectomía

parcial, y quimioterapia adyuvante con cisplatino y pemetrexed por cuatro ciclos y anticuerpo monoclonal, nimotuzumab en régimen de mantenimiento por dos años. Recurre a los 10 años con igual tratamiento de quimioterapia sistémica y nimotuzumab cada 21 días, con solo respuesta parcial y progresión sistémica a los dos años, para 12 años de supervivencia.

**Conclusiones:** el mesotelioma maligno es un tumor raro del adulto joven. El pronóstico es desfavorable, sin tratamiento se estima una supervivencia menor a un año en algunas variedades clínico-patológicas.

**Palabras clave:** mesotelioma maligno; pleuro-peritoneal; cisplatino-pemetrexed.

## ABSTRACT

**Introduction:** Malignant mesothelioma is a rare type of tumor, particularly in childhood. About 80% are pleural with aggressive behavior.

**Case presentation:** a patient with limb asymmetry is presented who was diagnosed with pleuro-peritoneal mesothelioma in infancy at 12 years of age, a right pneumoplectomy plus partial peritonectomy was performed, and adjuvant chemotherapy (cisplatin-pemetrexed) and monoclonal antibody anti epidermal growth factor receptor, nimotuzumab, in maintenance regimen. He recurs at 10 years with retreatment of chemotherapy and nimotuzumab with a high median survival.

**Conclusions:** Malignant mesothelioma is a rare tumor in young adults. The prognosis is unfavorable, without treatment it is estimated a survival of less than one year in some clinical-pathological varieties.

**Keywords:** malignant mesothelioma; pleuroperitoneal; cisplatin-pemetrexed.

Recibido: 07/09/2022

Aceptado: 24/06/2024

## Introducción

El mesotelioma maligno (MM) se considera una enfermedad infrecuente y con un alto índice de proliferación y agresividad.<sup>(1)</sup> Se origina de las células mesoteliales de la superficie de la pleura (pleural), el peritoneo (peritoneal) o de otras tunicas que recubren órganos o vísceras como la vaginal o cardiaca. En alrededor del 80 % de los casos se identifica la localización pleural, sin embargo, en la infancia predomina la peritoneal.<sup>(2,3)</sup> El principal factor de riesgo para que se desarrolle el Mesotelioma Pleural Maligno (MPM) es la exposición prolongada a cualquier fibra de asbesto, aunque también se identifican los oncogenes virales, las anomalías cromosómicas, las radiaciones ionizantes y la predisposición genética. La prevalencia no está bien definida, pero se estima que no supera el 1 % de todos los tumores sólidos.<sup>(2-4)</sup>

La primera descripción histológica la realiza Wagner en 1870, a partir de 1960 se establece un vínculo entre el mesotelioma maligno y la exposición a asbestos, que se considera un cancerígeno tipo I según la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés).<sup>(5,6)</sup>

El diagnóstico de esta enfermedad es complejo, se considera de exclusión entre otras más frecuentes, el cuadro clínico es muy similar a la de otras enfermedades pulmonares por lo que el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de 2-3 meses.<sup>(5,6)</sup> No existe un consenso sobre una modalidad terapéutica con alto índice de curabilidad. La supervivencia media para los pacientes es menor de 12 meses, con una mortalidad a los 5 años de 99 %, aunque en la variedad multiquística peritoneal de la infancia con tratamiento combinado la mortalidad disminuye en un 50 %.<sup>(3,5,6)</sup>

Los mesoteliomas se diferencian en tres subtipos histológicos: el epitelial (50 %), sarcomatoide (25 %) que es el más agresivo con tendencia a la invasión temprana en la pared torácica y otras estructuras adyacentes, y el mixto (25 %).<sup>(7)</sup>

El mesotelioma, de forma general, es muy raro en niños y adolescentes, solo entre el 2 y el 5 % de los pacientes manifiestan síntomas en los primeros 20 años de

vida.<sup>(3,6)</sup> Se notifican en la literatura alrededor de 300 casos por debajo de los 19 años de edad.<sup>(3)</sup> Según la localización del mesotelio involucrado el cuadro clínico tiene una determinada evolución y pronóstico. El mesotelioma maligno en el paciente adulto, se relaciona con la exposición al amianto y a las radiaciones, así como a las mutaciones hereditarias del gen BAP1. Sin embargo, en el niño, estos factores de riesgo son poco frecuentes.<sup>(3,6)</sup>

Existen datos preclínicos prometedores, pero en ensayos clínicos con inhibidores de tirosina cinasa (TKI, por sus siglas en inglés) de Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico (REGF, por sus siglas en inglés) y los anticuerpos específicos no se demuestra una eficacia clínica significativa en pacientes con mesotelioma maligno, solo pobres respuestas.<sup>(8,9)</sup>

Recomendaciones más recientes incluyen quimioterapia vinculada a anticuerpos que se dirigen a las células del mesotelioma maligno que expresan REGF, muestran algún beneficio en la clínica.<sup>(5,8,9)</sup>

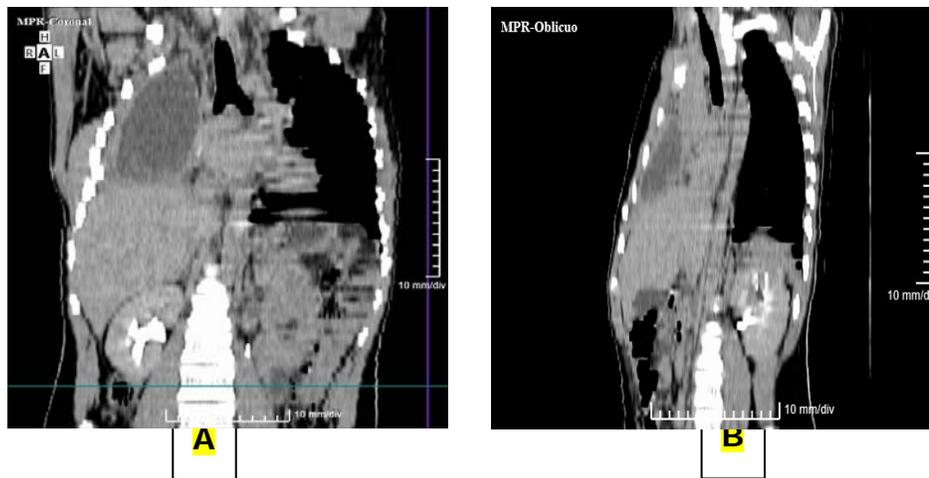
El objetivo del presente trabajo es informar de un paciente con diagnóstico de mesotelioma pleuroperitoneal maligno avanzado de la infancia con larga supervivencia, que recibe tratamiento quirúrgico, cisplatino-pemetrexed en adyuvancia y Anticuerpo Monoclonal (AcM) nimotuzumab en régimen de mantenimiento.

## Caso clínico

Paciente masculino de 12 años de edad, de piel blanca, con antecedentes de malformación del miembro inferior derecho (lipodistrofia y asimetría). Que comienza con disnea, inapetencia y astenia marcada por dos meses, que más tarde se acompaña de febrículas intermitentes y exacerbación de los síntomas previos. Se evidencia por imágenes una neumopatía derecha con derrame pleural, y se coloca sonda de pleurostomía y se extrae líquido amarillo turbio que por estudio citoquímico se caracteriza como líquido celular con neutrófilos, hematíes, y proteínas (Pandy positivo). Los cultivos bacteriológicos, incluido Gram, eran negativos.

Al diagnóstico se constata anemia, Hb: 98 gl, y proteína C reactiva. Se administra tratamiento antibiótico con cefuroxima y vancomicina por vía parenteral, y persiste el cuadro con aparición de ascitis libre en hipogastrio y flancos abdominales.

En el estudio tomográfico se observa proceso de condensación inflamatorio que ocupa segmento basal posterior del pulmón derecho con broncograma aéreo, pequeñas adenopatías en mediastino superior derecho y ascitis en la región ileocecal. Se evidencia la presencia de un asa intestinal delgada dilatada y fija, que se rodea de halo hipodenso (39 UH), Figuras 1 y 2.



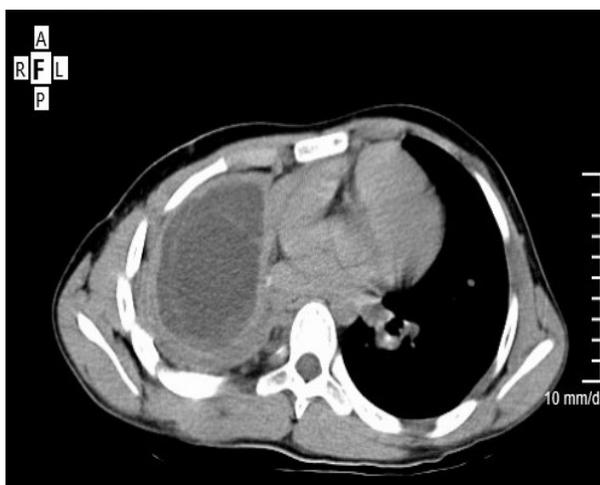
**Fig. 1-** Mesotelioma maligno en hemotórax derecho (Tomografía axial computarizada contrastada de tórax en corte coronal (A) y sagital (B)).

Con los estudios endoscópicos se realiza biopsia de material peritoneal y pleural que confirman el diagnóstico de Mesotelioma Maligno, variante epiteliode difuso con hiperplasia linfode reactiva, inmunohistoquímica (IHQ): CK positiva, proteína S-100 negativa, y CD20 positiva en población celular periférica linfocítica B reactiva.

Segun el Grupo Internacional de Mesotelioma del Comité Americano de lucha contra el Cáncer (IGM, AJCC, por sus siglas en inglés), se clasifica en estadio III (T<sub>2</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>). Se administra tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) + pemetrexed (500mg/m<sup>2</sup>) y AcM anti receptor de Factor de

Crecimiento Epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), nimotuzumab (150 mg) cada 15 días. Luego de recibir seis ciclos cada 21 días, se realiza pleuro-neumectomía total con resección del tumor residual, sin complicaciones.

El paciente presenta remisión completa después de la cirugía y se mantiene en tratamiento quincenal con nimotuzumab por vía endovenosa durante dos años. A los 26 meses tiene recaída abdominal (peritoneal), y se inicia segunda línea de quimioterapia con cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>sc) + gemcitabina (1,5 gr/m<sup>2</sup>sc) y cirugía abdominal de rescate con nimotuzumab quincenal en régimen de mantenimiento por vía endovenosa por dos años más.



**Fig. 2-** Mesotelioma maligno en hemotórax derecho en recaída a los 10 años (Tomografía axial computarizada contrastada de tórax en corte coronal).

En remisión hasta el año 2018 que tiene recaída en cavidad torácica homolateral y se reinduce tratamiento con cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) + pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) por cuatro ciclos cada 21 días y reinicia nimotuzumab quincenal en régimen de mantenimiento con progresión sistémica a los 12 meses. El paciente fallece con progresión toraco-abdominal en el año 2020, con una supervivencia de más de 12 años.

## Discusión

El mesotelioma maligno se diagnostica con mayor frecuencia en hombres entre la sexta y la séptima décadas de la vida, el 80 % se origina en la pleura. Se relaciona con la exposición al asbesto y a las radiaciones ionizantes.<sup>(1,3)</sup> Sin embargo, en el caso en cuestión, es un varón de 12 años, que no presenta historia previa que lo vincule con componentes químicos o radiaciones, solo se describe antecedentes personales de asimetría congénita de miembros inferiores y bajo percentil en el desarrollo nutricional, que se pudiera relacionar con alguna alteración genética.

La aparición del mesotelioma en niños, adolescentes y mujeres se relaciona sin embargo con trastornos genéticos como las fusiones recurrentes en el gen ALK, donde predomina la aparición primaria o concomitante en el peritoneo. Estas fusiones en el gen ALK se describen con mayor frecuencia en STRN, TPM1 y EML4.<sup>(3,10)</sup>

El cuadro clínico del MPM se caracteriza por la disnea que devela la presencia del derrame pleural unilateral por lesión en pleura.<sup>(11,12)</sup> El diagnóstico, como se describe en la literatura, es difícil, en este caso se interpreta como un cuadro de neumopatía inflamatoria, con cuadro clínico e imagenológico similar pero sin aislamiento microbiológico. Es un diagnóstico de exclusión, en particular en la infancia donde se diagnostican con mayor frecuencia estos cuadros infecciosos neumónicos con derrame pleural asociado.<sup>(3,12)</sup>

Se considera por el grupo europeo de cáncer pediátrico (SIOP, por sus siglas en inglés) como un tumor raro, se estima que el 11 % de todos los cánceres en pacientes menores de 20 años se podrían clasificar como muy raros, con una incidencia anual inferior a 2 casos por millón de habitantes.<sup>(3)</sup>

El Grupo de Oncología Infantil (COGP, por sus siglas en inglés) define los tumores raros de la infancia y la adolescencia según la lista del subgrupo XI de la clasificación internacional de cáncer infantil, en ella se incluyen el cáncer de tiroides, el melanoma y múltiples tipos de carcinomas frecuentes del adulto. Otros tipos de cáncer como el mesotelioma maligno pertenecen al grupo que representan el 1,3 % de los tumores en niños de 0 a 14 años y el 5,3 % de los de los de la etapa de la adolescencia (entre 15 y 19 años).<sup>(3,13)</sup>

En el sumario del PDQ<sup>(14)</sup> del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) con información sobre el tratamiento del mesotelioma infantil, se describen de manera concisa, los resultados de la SIOP de una revisión retrospectiva de pacientes menores de 21 años con MM en el periodo entre 1987 y 2018. Se identifican 15 pacientes de sexo masculino y 18 de sexo femenino, y solo en uno de ellos se documentó la exposición al amianto. El tumor primario, se encontró en su mayoría en el peritoneo (23 pacientes) y las características histológicas fueron mesotelioma multiquístico epitelial de peritoneo (6 pacientes) y mesotelioma maligno sarcomatoide o inespecífico en 27 pacientes. La tasa de respuesta al tratamiento con el tratamiento de cisplatino y pemetrexed fue del 50 % (6 de 12 casos).

Con una mediana de seguimiento de 6,7 años (0–20), la tasa de supervivencia general a 5 años fue del 82,3 %, y la tasa de supervivencia sin complicaciones fue del 45,1 %. Todos los pacientes con mesotelioma multiquístico permanecieron con vida después de la cirugía (n=6).<sup>(3,14)</sup>

Uno de los principales diagnósticos a diferenciar de los tumores de pleura es el lipoma pleural, tumor benigno que constituye por lo general un hallazgo radiológico, que se presenta como una masa sin solución de continuidad con la pleura parietal y con límites bien definidos. También debe diferenciarse de un tumor fibroso pleural, de crecimiento lento y sin tendencia a la infiltración, se presenta por lo general como una masa bien encapsulada, asintomático y en ocasiones se asocia a hemotórax y síntomas compresivos pulmonares. Además, se realiza diagnóstico diferencial con metástasis pleurales, a través de estudios imagenológicos sistémicos, anatomopatológicos, histoquímicos y con marcadores tumorales serológicos.<sup>(12)</sup> En este paciente la presencia de imágenes complejas en tórax y abdomen tienden a la sospecha inicial de enfermedad sistémica metastásica sin definir tumor primario, con ambas cirugías y sin evidencia de enfermedad visceral, se logra confirmar el diagnóstico de mesotelioma pleuroperitoneal.

**Tabla 1-** Características según variedad histológica del MM

Variedad histológica	Frecuencia	Pronóstico	Diagnóstico por IHQ
Epitelioide	60-70 %	mejor pronóstico.	Calretinina+++ (núcleo y citoplasma) WT-1 ++ (nuclear) +/- (citoplasma) EMA++ (membrana)+++ (citoplasma) Queratinas CK5/CK6++ (citoplasma) Podoplanina +++ (membrana)
Sarcomatoide	10-15 %	forma mucho más agresiva	Calretinina+++ (núcleo y citoplasma) WT-1 + (citoplasma)++ (núcleo) Queratinas CK5/CK6 No útiles ++ (citoplasma)
Bifásico o mixto	10-15 %	peor supervivencia que el epitelioide.	De ambos patrones

 IHQ: inmunohistoquímica, WT-1: *Wilms tumor antigen-1*, CK: citoqueratina

 EMA: antígeno epitelial de membrana. Adaptado de Scherpereel *et al.*<sup>(7)</sup>

El hallazgo radiológico habitual del MPM es el engrosamiento pleural, el cual afecta por lo general a todo un hemitórax. La enfermedad suele comenzar de manera insidiosa con pequeño derrame pleural unilateral con un leve engrosamiento pleural varios meses antes. La tomografía permite una mejor definición bidimensional de la extensión de la enfermedad, además del monitoreo de la respuesta a los tratamientos sistémicos.<sup>(15,16)</sup>

Los hallazgos habituales son: el derrame pleural (75 %), el engrosamiento nodular de la pleura (90 %), los signos indirectos de pérdida del volumen torácico (la desviación homolateral del mediastino, la disminución del espacio intercostal o la elevación del hemidiafragma).<sup>(15)</sup> Para el diagnóstico imagenológico de este paciente se evaluaron los hallazgos de la radiografía simple, la tomografía con contraste yodado endovenoso y la resonancia magnética, y se evidenció el engrosamiento y derrame pleural de mediana a gran cuantía, así como una imagen compleja de baja densidad en la región superior derecha del abdomen (peri hepática e infra diafragmática).<sup>(15,16)</sup>

Desde el punto de vista histológico, el MM puede mostrar un patrón morfológico epitelial, sarcomatoide, o una combinación de todas las características (bifásico o mixto) (Tabla 1). La mayoría son del tipo epitelioide, aunque también existen variantes poco diferenciadas, imposibles de categorizar en ninguno de los tipos histológicos.<sup>(6,7,17)</sup> En la biopsia del paciente se identifica un mesotelioma variante

epitelioide con tinción de IHQ característica de un tumor epitelial, con mejor caracterización con la muestra del tumor peritoneal.<sup>(6)</sup>

Un gran número de agentes citotóxicos se evalúan y se emplean en estos pacientes como las antraciclinas, sales de platino, antimetabolitos entre otros.<sup>(17,18)</sup> Los anticuerpos monoclonales (bevacizumab, gefitinib, nimotuzumab) también se utilizan con resultados positivos en esta entidad en combinación con la quimioterapia. El paciente recibe quimioterapia con cisplatino y pemetrexed en primera línea de adyuvancia a la cirugía, luego se empleó una combinación de cisplatino y gemcitabina; con nimotuzumab en régimen de mantenimiento.<sup>(18)</sup>

La expectativa de vida de los pacientes con mesotelioma con el tratamiento de mayor recomendación oscila entre 6 y 18 meses, inferior en enfermedad avanzada o sistémica.<sup>(15,17)</sup> En este paciente, a pesar de la presentación múltiple de la enfermedad, con la terapia múltiple combinada, se estimó una supervivencia superior a los 12 años.

En la mayoría de los pacientes, la enfermedad se manifiesta de forma agresiva en una región anatómica con difícil manejo terapéutico y terapias combinadas. En los últimos años se recomiendan varias: cirugía más quimioterapia intraperitoneal, cirugía con quimioterapia sistémica o quimio e inmunoterapia, en particular esquemas basados en cisplatino. Aunque no existen estudios comparativos que demuestren una clara superioridad, en las series de pacientes que se tratan con cirugía más quimioterapia intraperitoneal se alcanzan mayores tasas de supervivencias, con medianas entre 34 y 58 meses.<sup>(18,19)</sup>

En los pacientes con enfermedad avanzada, irreseccable o recidivante, el pronóstico de supervivencia es menor de un año. El tratamiento sistémico quimioterápico con cisplatino-pemetrexed demuestra un 26 % de respuesta parcial objetiva, con resultados similares tanto en aquellos que debutan con enfermedad avanzada como en los que recidivan tras la cirugía y la quimioterapia intraperitoneal.<sup>(20)</sup> Otros agentes demuestran actividad, solos o en combinación con cisplatino (paclitaxel, mitomicina, adriamicina o irinotecan), con un menor índice de respuesta.<sup>(20,21)</sup>

En un informe institucional de siete pacientes pediátricos con MM peritoneal con tratamiento combinado de cirugía y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), al análisis final, 5 de ellos estaban vivos con enfermedad mínima o no detectable, también se informa de un paciente de 13 años con detección de fusión de STRN-ALK que respondió al tratamiento con ceritinib.<sup>(22,23)</sup>

El régimen de primera línea con cisplatino y pemetrexed se considera el tratamiento estándar para el MM avanzado, tiene un beneficio de mediana de supervivencia general de 3 meses sobre el cisplatino solo (12,1 meses frente a 9,3 meses,  $p=0,02$ ).<sup>(22)</sup>

A manera de conclusión se puede decir que es una afección poco frecuente con un debut clínico inusual, en el que la PET-TAC fue útil para el diagnóstico y determinación de la extensión de la enfermedad. El régimen de cisplatino-pemetrexed más el anticuerpo anti receptor de EGF mostró eficacia clínica. En las recaídas tardías se puede evaluar nuevas terapias combinadas que incluya la cirugía con resección amplia, con o sin HIPEC más adyuvancia con quimio-inmunoterapia dirigida.

## Referencias bibliográficas

1. Vermersch S, Arnaud A, Orbach D, Andre N, Berger C, Kepenekian V, *et al*. Multicystic and diffuse malignant peritoneal mesothelioma in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jun;67(6):e28286. <https://www.doi.org/10.1002/pbc.28286>.
2. Gopar R, Cabello A, Juárez CA, Haro LC, Jiménez C, Aguilar G, *et al*. Actualización sobre la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del mesotelioma maligno pleural. *RevMedInst Mex Seguro Soc*, 2019;54(6);770-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im166l.pdf>
3. Orbach D, André N, Brecht IB, López Almaraz R, Ben-Ami T, Vermersch S, *et al*. Mesothelioma in children and adolescents: the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT) contribution. *Eur J Cancer*. 2020;140:63-70. <https://www.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.011>

4. Stayner L, Welch LS, Lemen R. The worldwide pandemic of asbestos-related diseases. *Annu Rev Public Health.* 2016;34(1):205-16. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031811-124704>.
5. Gómez G, Collado JC. Mesotelioma pleural maligno. Actualización sobre diagnóstico y tratamiento. *Rev Cubana Cir.* 2020;59(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74932020000100009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932020000100009)
6. Doglioni C, Dei Tos AP, Laurino L, Luzzolino P, Chiarelli C, Celio MR, et al. Calretinin: a novel immunocytochemical marker for mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1037. <https://doi.org/10.1097/00000478-199609000-00001>
7. Rodríguez F. Aspectos diagnósticos y terapéuticos en el mesotelioma pleural maligno, *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2015; 26(3):325-337. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.04.020>.
8. Ling Chia P, Scott A, John T. Epidermal growth factor receptor (EGFR)-targeted therapies in mesothelioma, *Expert Opinion on Drug Delivery*.2019;16:4, 441-451, <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1598374>
9. Oehl K, Vrugt B, Opitz I, Meerang M. Heterogeneity in Malignant Pleural Mesothelioma. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1603. <https://doi.org/10.3390/ijms19061603>
10. Sugalski A, Davis M, Prasannan L, Saldivar V, Hung JY, Tomlinson GE. Clinical, histologic, and genetic features of mesothelioma in a 7-year-old child. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Jan;60(1):146-8. <https://doi.org/10.1002/pbc.24284>.
11. Gonzáles M, Coello R, Ortiz N, González M, Báez AP, Sánchez C, et al. Mesotelioma pleural: experiencia durante 8 años y descripción de 20 casos en el Hospital Navl, Perú. *Respirar.* 2018; 10(1):15-23. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74932020000100009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932020000100009)
12. Bakhshyesh M, Karimi S, Mosadegh L, Chaibakhsh S. Malignant mesothelioma versus metastatic carcinoma of the pleura: a CT challenge. *Iran J Radiol.* 2016;13(1):e109494. <https://doi.org/10.5812/iranradiol.10949>.

13. Cañete A, Pardo E, Muñoz A, Valero S, Porta S, Barreda MS, et al. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2020. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2021. Disponible en: [https://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe\\_RETI-SEHOP\\_1980-2020.pdf](https://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe_RETI-SEHOP_1980-2020.pdf)
14. PDQ® sobre el tratamiento pediátrico. PDQ Tratamiento del mesotelioma infantil. Bethesda, MD: NationalCancerInstitute. Acceso 09/12/2022. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/mesotelioma-infantil>
15. Nickell LT, Lichtenberger JP, Khorashadi L, Abbott GF, Carter BW. Multimodality imaging for characterization, classification, and staging of malignant pleural mesothelioma. *Radiographics*, 2014;34(6):1692-706. <https://doi.org/10.1148/rg.346130089>.
16. Rodríguez PF. Enfermedades de la pleura. En: Rozman C, Cardellach F (editors). Farreras-Rozman. Medicina Interna. 18eva ed. Madrid: Elsevier. 2016. Disponible en: <https://crai.uv.edu/es/coneix-el-crai/biblioteques/biblioteca-medicina/cs/exposicio-virtual-rozman/farreras>
17. Trotta A, Sousa V, Alazraqui M. Mortalidad por mesotelioma en Argentina, 1980-2013. *Salud Colectiva*. 2017;13(1):35-44. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/scol/2017.v13n1/35-44/es>
18. Rodríguez Panadero F. Diagnóstico y tratamiento del mesotelioma pleural maligno. *Archivos de Bronconeumología*. 2015;51(4):177-84. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-diagnostico-tratamiento-del-mesotelioma>
19. Krug LM, Kindler HL, Caalver H, Manegold C, Tsao AS, Fennell D, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;16(4):447-56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70056-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70056-2)
20. Lang-Lazdunski L. Malignant pleural mesothelioma: some progress, but still a long way from cure. *J Thorac Dis*. 2018 Mar;10(3):1172-1177. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01>.

21. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, *et al.* MS01 Trial Management Group. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2008 May 17;371(9625):1685-94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60727-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60727-8).
22. Brosseau S, Assoun S, Naltet C, Steinmetz C, Gounant V, Zalcman G. A review of bevacizumab in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Future Oncol*. 2017 Dec;13(28):2537-2546. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0307>.
23. Bei R, Benvenuto M, Focaccetti C, Fazi S, Moretti M, Nardozi D, *et al.* Combined treatment with inhibitors of ErbB Receptors and Hh signaling pathways is more effective than single treatment in reducing the growth of malignant mesothelioma both in vitro and in vivo. *J Transl Med*. 2022 Jun 25;20(1):286. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03490-9>.

### **Conflicto de interes**

Los autores declaran que no tienen conflicto de interes.