



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
“ISMAEL COSIO VILLEGAS”**

**SUPERVIVENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS  
PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL, EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN EL  
PERIODO 2005-2009.**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALIDAD DE NEUMOLOGIA**

**PRESENTA:  
DR. CECILIO OMAR CEBALLOS ZUÑIGA**

**TUTORES DE TESIS:  
DR. MIGUEL ANGEL SALAZAR LEZAMA/DR. ANGEL PAUL FLORES BELLO**

**MEXICO D.F. AGOSTO DEL 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **FIRMAS DE ACEPTACIÓN**

Dr. Jorge Salas Hernández  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Dr. Juan Carlos Vázquez García  
Subdirector de Enseñanza  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Dra. Margarita Fernández  
Jefe del Departamento de Formación de Posgrado  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama  
Jefe del Servicio de Enfermedades de Tuberculosis pulmonar y enfermedades  
pleurales  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Dr. Ángel Paul Flores Bello  
Médico adscrito al servicio de Neumología Clínica  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

## **AGRADECIMIENTOS**

Muchas han sido las personas que de manera directa o indirecta me han ayudado en la realización de esta tesis. Quiero dejar constancia de ellas y agradecerles con sinceridad su participación.

Inicio agradeciéndole a Dios el permitirme llegar a este momento y consentir la finalización de este proyecto. A mis padres, "Andrés" y "Graciela" quienes agradezco infinitamente por brindarme su apoyo y cariño incondicional así como la influencia que han tenido en mi vida y consecuentemente en mi vida personal y profesional. Su sostén ha sido trascendental para alcanzar estos momentos. A mis hermanos, "Dario" y "Karenyna" quienes de igual manera me han brindado su amor y apoyo.

Hago énfasis en el soporte recibido del Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama y el Dr Ángel Paul Flores Bello, por toda la buena disposición que siempre tuvieron, sus importantes participaciones y asistencia en la realización de esta tesis. Muchas gracias por el tiempo, amabilidad y enseñanzas en el campo de la neumología y la gran contribución efectuada.

Es para mí sumamente importante agradecer a los médicos, compañeros neumólogos e internistas; algunos adscritos, otros en formación, médicos internos y demás personas que han participado en la formación y enseñanza de la neumología. Es difícil hacer mención de una larga lista, que podría omitir involuntariamente a grandes maestros y compañeros que indudablemente desearía mencionar..

Finalizo, agradeciendo a los compañeros, médicos, químicos, directivos y hospitales como instituciones que no solo omitieron obstáculos a la realización de este estudio sino que abrieron la puerta de sus instalaciones y nos brindaron información indispensable para llegar a conclusiones solidas

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo, indudablemente, a todos aquellos que estuvieron, los que están y continuaran a mi lado: mi familia.

En especial a mi hijo, Omar Franco, quien con su sonrisa me impulsa a ser mejor.

“Yo también fui un hijo para mi padre, tierno y muy querido a los ojos de mi madre”

Proverbios 4:3

## **INDICE**

<b>FIRMAS DE ACEPTACIÓN .....</b>	<b>2</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>3</b>
<b>DEDICATORIA .....</b>	<b>4</b>
<b>INDICE.....</b>	<b>5</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>6</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>7</b>
<b>MARCO TEORICO.....</b>	<b>8</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>MATERIAL Y METODO .....</b>	<b>14</b>
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	14
UNIVERSO DE TRABAJO .....	14
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	14
VARIABLES .....	14
DEFINICIONES OPERACIONALES .....	14
CONSIDERACIONES ETICAS .....	16
ESTADISTICA .....	16
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>17</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>19</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>20</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>21</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>35</b>

## RESUMEN

El Mesotelioma Pleural (MP) es la neoplasia de la membrana serosa de la pleura y en México se espera continua en ascenso y es de pronóstico pobre con una alta mortalidad. En México probablemente existan factores que predispongan al mesotelioma pleural que sean distintos que en otras regiones del mundo. Diferentes clasificaciones, incluyendo el sistema IMIG, se han utilizado para el análisis de supervivencia del MP; sin embargo no han tenido éxito en predecir sobrevida por lo que se ha intentado un abordaje más exacto del pronóstico.

En el INER es una de las enfermedades oncológicas más frecuentes, por lo que es necesario contar con estadísticas propias de morbi-mortalidad. Los objetivos del presente estudio fue describir las características Clínicas, Radiológicas y esquemas de tratamiento, de los pacientes con Mesotelioma Pleural del INER en periodo de 2005 al 2009; así como también calcular la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de Mesotelioma Pleural de acuerdo con las escalas pronosticas CALGB y EORTC en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante el periodo 2005 al 2009.

**Material y métodos.** Estudio Descriptivo, retrolectivo y transversal. Se realizó revisión de expedientes con diagnóstico histológico de Mesotelioma Pleural, del primero de enero de 2005 al 31 de diciembre del 2009. Se eliminaron pacientes que no contaran con expediente clínico.

**Resultados.** Se analizaron 124 expedientes, encontrando que el 75% son del sexo masculino y el 25% femenino. La edad promedio fue de 59.82 años (mínimo 30 y máximo de 85), del sexo masculino el 75% (n=93) y 25% (n=31) mujeres. La distribución de los casos por estadio fue: estadio I: 0.8%, estadio II: 2.42%, estadio III: 66.13 %, estadio IV: 24.20%. Por tipo histológico: epitelioide: 83.87% (n=104); sarcomatoide: 4.84% (n=6); mixto: 2.42% (n=3). La localización del tumor es 59.67% (n=74) en el lado derecho y del izquierdo del 40.32% (n=50). El dolor se presenta en 70.96% de los pacientes (n=88); la pérdida de peso en 53.22% (n=66), la disnea en 82.25% (n=102); tos en 81.45% (n=101). Para la escala de EORTC de bajo riesgo fue de 23.38% (n=29), alto riesgo de 75% (n=93). En la escala de CALGB 1: 7.25% (n=9); CALGB 2: 10.48% (n=13); CALGB 3: 28.22% (n=35), CALGB 4: 8.87% (n=11); CALGB 5: 25% (n=31); CALGB 6: 1.62% (n=2). El promedio de supervivencia global fue de 20.93 meses IC95%(16.22-25.63). No se encontró significancia estadística en la asociación del estadio TNM con las Escalas pronosticas EORTC y CALGB. No fue analizable el tratamiento debido a falta de información en el expediente clínico en todos los pacientes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Mesotelioma es la Neoplasia más frecuente de la Pleural, con mal pronóstico y sobrevida, considerando que la Estadificación de la IMIG no ha demostrado predecir la supervivencia de los pacientes con Mesotelioma Pleural de manera exacta, ¿Existen diferencias en el pronóstico dentro de los diferentes estadios de la IMIG con diferentes escalas pronosticas como EORTC y CALGB?

## MARCO TEORICO

El Mesotelioma Pleural (MP) es la neoplasia de la membrana serosa de la pleura<sup>1</sup> y en México se espera que continúe en ascenso hasta alcanzar un pico entre el 2010 y 2020.<sup>2,3</sup> Además que se le considera con alta mortalidad independientemente del estadio en el que se encuentre. Además se considera una neoplasia de pronóstico pobre y cuyos factores de riesgo identificados son los siguientes: el principal es la exposición a crocidolita de asbesto<sup>4</sup>, aunque también como cofactores se ha descrito la infección por el virus simiano 40 (SV40), exposición a erionita (Fibra mineral que sugiere ser más potente que la crocidolita y que pudiera tener predisposición genética en su patogénesis)<sup>5</sup>

La frecuencia relativa de las estirpes varía de acuerdo a las distintas series consultadas. Pero es de observarse que en México, la variedad mixta tiene una frecuencia mucha menor que otras series, (Ver Cuadro 1) lo cual pudiera ser secundario a diferencias geológicas. Por lo cual ya previamente se ha especulado que probablemente existan factores que predispongan al mesotelioma pleural en mexicanos y que sean distintos que en otras regiones del mundo.<sup>6,7,8,9</sup>

Diferentes clasificaciones se han utilizado para el análisis de supervivencia del MP; sin embargo no habían sido validados ni usados universalmente. Tal es el caso de la clasificación propuesta por Bouchart en 1976;<sup>10</sup> la de Mattson en 1982;<sup>11</sup> Chahinian en 1983;<sup>12</sup> y Sugarbaker 1993.<sup>13</sup> La American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>14</sup> publicó en 1993 una clasificación basada en el sistema Tumor-Ganglios-Metástasis (TNM por sus siglas en inglés) y en 1995 es propuesta la nueva clasificación de TNM por el Grupo de Interés Internacional en Mesotelioma (IMIG por sus siglas en inglés) (Ver cuadro 1).<sup>15</sup>

Por lo tanto es comprensible que los análisis de sobrevida antes del grupo IMIG, sean imposibles de interpretar y comparar; lo que además había sido un obstáculo más para el desarrollo de ensayos multicéntricos sobre esta enfermedad. La clasificación de IMIG incluye una descripción TNM basada en hallazgos quirúrgicos e histológicos. T1 se divide en 1a y 1b. T1a describe un tumor temprano que involucra únicamente la pleura parietal independientemente de la afección a la pleura diafragmática o mediastinal. T1b también describe una etapa temprana pero discretamente más avanzada que la previa donde ya se involucra la pleura visceral.

La diferencia de T1a y T1b se basa en un reporte de 66 pacientes donde los tumores se estadificaron por toracoscopia. En esta serie T1a tuvo una mediana de sobrevida de 32.7 meses, y T1b de 7 meses.<sup>16</sup> T2 es un tumor más avanzado

donde existe extensión al parénquima pulmonar. La distinción entre T1b y T2 es quirúrgica y no está basada con estudios de sobrevida. T3 describe a un tumor avanzado localmente que afecta la fascia endotorácica, la pared torácica o la grasa mediastinal e inclusive puede estar afectado el pericardio. T4 se refiere a un tumor difícil de resear. Incluye extensión difusa en la pared torácica, extensión directo del peritoneo a través del diafragma, o extensión a la pleura contralateral, órganos mediastinales, medula ósea, miocardio o la superficie interna del pericardio. En una serie de 131 casos se reportó que la mediana de sobrevida para tumores T3 es de 13 meses y para T4 de 6.5 meses<sup>17</sup>.

N1 se encuentran ganglios hiliares y broncopulmonares ipsilaterales, N2 subcarinales o mediastinales ipsilaterales; N3 hacia el contralateral o supraclaviculares. Sugarbaker et al encontró que los 39 pacientes con ganglios normales tuvieron mejor sobrevida que 13 pacientes con ganglios con metástasis.<sup>13</sup> La estadificación actual define al estadio III con la presencia de N1 o N2 debido que al momento de dicho estudio, la ruta de drenaje linfática y su impacto en la sobrevida era pobremente entendida. En 2008, Flores et al<sup>18</sup> analizaron 348 pacientes y confirmaron un patrón preferencial del MP hacia N2 en lugar de N1, sugiriendo que N1 debería ser clasificado en un estadio de la enfermedad menor. De igual manera comenta que múltiples ganglios N2 deberían ser clasificados en un estadio mayor.

La descripción de M es idéntica al usado en otros tumores sólidos. M0 cuando no hay evidencia de metástasis a distancia, y M1 describe la presencia de metástasis fuera del hemitórax ipsilateral.

El análisis de la sobrevida, de este sistema de clasificación, es difícil por el número pequeño de pacientes con los que se han realizado la mayoría de los reportes y además presume que la mayoría de los pacientes con tumores tempranos son evaluados quirúrgicamente o por toracoscopia. Actualmente se ha considerado el abordaje menos invasivo en la estadificación de este tumor, valorando el uso de la tecnología tal como la tomografía computada (TC) junto con la de emisión de positrones (PET) inclusive Biopsia Transbronquial por Aspiración con Aguja Fina y Guiada por Ultrasonido Endobronquial (BTAAF-USEB). Yasufuku et al compararon la TC, PET y BTAAF-USEB y encontraron que la sensibilidad para la estadificación de los ganglios linfáticos fueron respectivamente 76.9%, 80% y 92.3%; y sus especificidades de 55.3%, 70.1% y 100%.<sup>19</sup>

Por otra parte se han realizado esfuerzos por aumentar la exactitud del sistema de estadios para MP. Según otro estudio desarrollado por Sugarbaker<sup>20</sup>, el sistema de IMIG no tuvo éxito en predecir sobrevida en una serie de pacientes

que les realizaron tratamiento trimodal (pneumonectomía extrapleural, quimioterapia y radioterapia). Por lo tanto es difícil abordar la sobrevida en la mayoría de los pacientes con MP usando el sistema IMIG solamente por lo que se ha intentado un abordaje más exacto del pronóstico.

Hay dos sistemas de pronóstico validados por el trabajo de Edwards et al<sup>21</sup>, una de ellas por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC por sus siglas en inglés *European Organization for Research and Treatment of Cancer*)<sup>22</sup> y la segunda por el Grupo B de Cáncer y Leucemia (CALGB por sus siglas en inglés *Cancer and Leukaemia Group B*)<sup>23</sup>.

El sistema de EORTC fue desarrollado mediante el análisis de variables pronósticas de 204 pacientes e identifica dos grupos de riesgo de acuerdo a los siguientes puntos:

- a) Leucocitos  $> 8.3 \times 10^9/l$ ,
- b) puntaje del estado general según la escala de ECOG  $\geq 1$  (por sus siglas en inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*),
- c) tipo celular sarcomatoide,
- d) diagnóstico histológico posible o probable, y
- e) sexo masculino.

El grupo de alto riesgo se define con la presencia de 3 o más de esos factores.

El sistema de CALGB es más complejo y se deriva del análisis de 337 pacientes y los clasifica en 6 grupos pronósticos (ver Cuadro 3). El análisis multivariado de este estudio mostró que la afectación pleural, lactato deshidrogenasa (LDH)  $> 500$  UI/l, peor puntaje de ECOG, dolor torácico, plaquetas  $> 400\,000/\mu l$ , histología no epitelial, y la edad  $> 75$  años predicen un peor pronóstico.

Aún quedan preguntas por resolver:

Primero, considerando que el sistema de IMIG no ha demostrado predecir la sobrevida de los pacientes con MP de manera exacta, ¿Existen diferencias pronósticas que permitan estimar la sobrevida de los pacientes, dentro de cada estadio de IMIG?

Segundo, reflexionando en la importancia del subtipo histológico sarcomatoide, ¿existen diferencias en los patrones de metástasis versus las estaciones ganglionares del subtipo epitelial?, y si las hubiera ¿existe alguna implicación del tipo histológico en el sistema de clasificación?

Tercero, ¿Cómo se podría modificar el estadio de los pacientes con N1?

Cuarto, ¿Cómo estadificar clínicamente a los pacientes con N2, principalmente en localizaciones extratraqueales, tales como los niveles 8, 9 y la cadena de la mamaria interna?

Quinto, ¿Cuál es el impacto de la decorticación/pleurectomía/pleuroneumonectomía, en la supervivencia de los pacientes, comparado con aquellos pacientes que no reciben ningún tratamiento quirúrgico?

## **OBJETIVOS**

Los objetivos del presente estudio son:

1. Calcular la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de Mesotelioma Pleural de acuerdo con las escalas pronosticas CALGB y EORTC en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante el periodo 2005 al 2009.
2. Describir las características Clínicas, Radiológicas y esquemas de tratamiento, de los pacientes con Mesotelioma Pleural del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en periodo de 2005 al 2009

## **JUSTIFICACIÓN**

El Mesotelioma Pleural es un problema de salud en México debido al incremento en su incidencia. En el INER es una de las enfermedades oncológicas más frecuentes, debido a que somos un centro de referencia de enfermedades respiratorias, por lo que es necesario contar con estadísticas propias de morbi-mortalidad. El tratamiento que reciben los pacientes es variable y multifactorial, el pronóstico incierto; el conocer sus características clínicas y la supervivencia podría ayudar a identificar cuáles son los factores de mal pronóstico según su estadio clínico, y así optimizar su abordaje diagnóstico y terapéutico.

## **MATERIAL Y METODO**

### **Diseño del estudio**

Estudio Descriptivo, retrolectivo .

### **Universo de trabajo**

Pacientes con diagnóstico histológico de Mesotelioma Pleural, del primero de enero de 2005 al 31 de diciembre del 2009.

Se efectuó una revisión de expedientes clínicos de los pacientes del universo de trabajo.

### **Criterios de eliminación**

- No contar con expediente clínico

### **Variables**

- Supervivencia (especificada en meses)
- Estadio Clínico al momento del diagnóstico mediante el estadio TNM
- Factores de Mal Pronóstico según las Escalas pronosticas de CALGB (*Cancer and Leukemia Group B System*) y EORTC (*European Organization for the Research and Treatment of Cancer Scoring System*).

### **Definiciones operacionales**

Exposición a asbesto: si o no (laboral o vivienda).

Tiempo de evolución: El tiempo de evolución clínica de los síntomas se agrupó en periodos de menos de 1 mes, de 1 a 3 meses, de 3 a 6 meses y  $\geq 6$  meses.

Los síntomas a registrarse en presencia o ausencia:

- Dolor,
- Pérdida de Peso,
- Tos,
- Disnea,
- Ataque al estado general y/o
- fiebre.

Los datos a registrarse en valores continuos:

- Marcadores séricos tumorales, según el reporte del Laboratorio clínico,
- Hemoglobina,
- Deshidrogenasa Láctica y
- Leucocitos Totales.

La Localización del tumor: derecho o izquierdo.

Fecha diagnóstica: Fecha de Reporte Oficial Histopatológico.

Supervivencia: Se calculó desde la fecha de diagnóstico tomada en el reporte histológico. La fecha de muerte se recabó en el certificado de Defunción. El corte de los pacientes que aún sobreviven se calculó al día que se realizó la llamada telefónica de seguimiento.

Censurado: Paciente que durante el seguimiento se desconozca fecha de defunción.

Para razones de este estudio la supervivencia se especifica en periodos de meses.

Cálculo de escalas pronosticas: Estadificación del paciente según el TNM<sup>24</sup>, Cálculo de Escala de Karnofsky,<sup>25</sup> Cálculo de Escala ECOG,<sup>26</sup> estadificación de pronóstico según EORTC<sup>27</sup> y CALGB.<sup>28</sup>

## FACTORES PRONOSTICOS

- **European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)**
  - Leucocitos > 8 300
  - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥1
  - Estirpe sarcomatoide
  - Diagnostico histológico posible o probable
  - Masculino

Alto riesgo: 3 ó más factores

- **Cancer and Leukemia Group B (CALGB).** Se clasificaran según las definiciones mostradas en el cuadro 2:

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Al ser un estudio descriptivo no se requiere la realización de consentimiento informado, ya que la revisión de expedientes clínicos no representa riesgos para los pacientes ni modifica el tratamiento ni pronóstico de los pacientes.

El 28 de abril del 2011 se aprobó por el comité de biótica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". (ver Ilustración 1)

## **ESTADISTICA**

- Las variables se expresarán de acuerdo a su tipo y distribución.
- La supervivencia se calculó con el método de Kaplan-Meier.
- Riesgo proporcional de Cox para identificar factores asociados de mal pronóstico.

## RESULTADOS

Se solicitó al servicio de informática el número de expediente de todos los egresos con diagnóstico de mesotelioma del primero de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2009. Se obtuvieron 212 números de expedientes de los cuales se analizaron 124 expedientes. Se excluyeron un total de 88. Las causas se detallan en la Ilustración 2.

Se analizaron 124 expedientes, encontrando que el 75% son del sexo masculino y el 25% femenino. La edad promedio fue de 59.82 años (mínimo 30 y máximo de 85), del sexo masculino el 75% (n=93) y 25% (n=31) mujeres (Ver Cuadro 4).

La distribución de los casos por estadio fue: estadio I: 0.8%, estadio II: 2.42%, estadio III: 66.13 %, estadio IV: 24.20%, no especificado 6.45%. Por tipo histológico: epitelioide: 83.87% (n=104); sarcomatoide: 4.84% (n=6); mixto: 2.42% (n=3), no se especificó: 8.87% (n=11). Por escala de ECOG fue la siguiente: ECOG 0: 6.45%(n=8); ECOG 1: 45.2% (n=56); ECOG 2: 14.51% (n=18); ECOG 3: 2.41% (n=3), ECOG no especificado: 31.45% (n=39). Para la escala de Karnofsky su promedio es de 82.4 con una mínima de 50 y máxima de 100.

La localización del tumor es 59.67% (n=74) en el lado derecho y del izquierdo del 40.32% (n=50) (Ver Cuadro 4). La distribución de las ocupaciones se muestra en el Cuadro 5

El dolor se presenta en 70.96% de los pacientes (n=88); la pérdida de peso se encontró en 53.22% (n=66), la disnea fue encontrada en 82.25% (n=102); tos fue encontrada en 81.45% (n=101), ataque al estado general en 25% (n=31) y fiebre en el 16.12% (n=20) (ver Cuadro 6).

El método diagnóstico realizado con mayor frecuencia fue la biopsia pleural cerrada en 66.94% (n=83), toracoscopia en el 10.48% (n=13) y con otras técnicas diagnósticas fue observado en 22.58%(Ver Cuadro 7).

Para la escala de EORTC de bajo riesgo fue de 23.38% (n=29), alto riesgo de 75% (n=93) y no especificada en 1.61% (n=2). En la escala de CALGB 1: 7.25% (n=9); CALGB 2: 10.48% (n=13); CALGB 3: 28.22% (n=35), CALGB 4: 8.87% (n=11); CALGB 5: 25% (n=31); CALGB 6: 1.62% (n=2), y CALGB no especificado en 18.54% (n=23) (ver Cuadro 8).

Asociando escalas pronosticas de EORTC en cada estadio TNM-IMIG se observó que en el estadio III, el 76.54% es de alto riesgo según EORTC;

Asociando la escala pronóstica de CALGB el 47.88% se encuentran en los grupos 3-4 y el 29.57% en los grupos 5-6 (ver Cuadro 9 y 10) (Ver Figura 1 y 2)

El promedio de supervivencia global fue de 20.93 meses IC95%(16.22-25.63). Para los hombres de 20.72 IC95%(15.36-26.09) y las mujeres de 20.13 IC95%(12.85-27.41) (Ver figura 3 y 4).

No se encontró significancia estadística en la asociación del estadio TNM con las Escalas pronósticas EORTC y CALGB. (Ver Figura 5-11)

No fue analizable el tratamiento debido a falta de información en el expediente clínico en todos los pacientes.

## DISCUSIÓN

Las características clínicas y Radiológicas de los pacientes con mesotelioma Pleural no son particulares de las demás enfermedades respiratorias, por lo que el criterio clínico y el abordaje diagnóstico continúa siendo de vital importancia para la conclusión.

En este estudio se encontró una distribución más frecuente en Hombres que lo revisado en la literatura, que a pesar de tener una distribución más frecuente nuestra relación encontrada es de 3:1.<sup>6</sup>

La estirpe histológica encontrada en nuestro estudio de forma más frecuente es la epitelioides en un 83.8% de forma muy similar a la descrita previamente con pacientes Mexicanos.<sup>6</sup>

En el análisis de los síntomas más frecuentemente asociados a mesotelioma pleural reportados en la Bibliografía son dolor, Disnea y Tos, siendo los mismos para este estudio, sin embargo el síntoma predominante no es dolor sino Disnea con un 82.25%.<sup>6</sup>

En cuanto al método diagnóstico realizado con mayor frecuencia fue la biopsia pleural cerrada en 66.94% (n=83), toracoscopia en el 10.48% (n=13) y con otras técnicas diagnósticas fue observado en 22.58%, que difiere con lo reportado en la Literatura, cuya forma más frecuente es por toracoscopia diagnóstica.<sup>29</sup>

Probablemente una limitación encontrada en este estudio es la pequeña cantidad de pacientes encontrados en Estadios I y II, por lo que no se puede realizar comparaciones de sobrevida adecuadas entre los estadios tempranos en los que se puede inferir tiene una mejor sobrevida y menor puntaje en las escalas pronósticas.<sup>21 27</sup>

## **CONCLUSIONES**

Las características clínicas y Radiológicas de los pacientes con mesotelioma Pleural no son particulares de las demás enfermedades respiratorias.

No existe asociación estadísticamente significativa en tre la sobrevida de los pacientes con Mesotelioma Pleural según su estadio clínico con las escalas pronósticas descritas por la EORTC y CALGB.

## ANEXOS

Cuadro 1. Frecuencia de estirpes histológicas de acuerdo a distintas series

Histología	INER (Perez Guzman 2008)	Turquia (Metintas 2001)	Mayo Clinic (Adams 1986)	Reino Unido (Law 1982)
Sarcomatoide	12.9 %	11 %	38 %	22 %
Epitelial	84.7 %	48 %	39.2 %	52 %
Mixto	2.4 %	18 %	22.8 %	26 %

Cuadro 2. Sistema nuevo de Estadificación Internacional para el mesotelioma pleural, desarrollado por el Grupo de Interés en Mesotelioma Internacional (IMIG por sus siglas en inglés International Mesothelioma Interest Group)

<b>T = Tumor</b>	
<b>T1</b>	
T1a	
T1b	Tumor limitado a la pleura parietal ipsilateral, incluyendo la pleura diafragmática y mediastínica, sin afectación de la pleura visceral
	Tumor afectando a la pleura parietal ipsilateral con escasos focos de tumor afectando a la pleura visceral
<b>T2</b>	Afectación de pleura parietal y visceral junto con, al menos, una de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>• afectación del diafragma, tumor confluyente en la pleura visceral o</li> <li>• extensión al parénquima pulmonar adyacente</li> </ul>
<b>T3</b>	Afectación de todas las superficies pleurales ipsilaterales junto con, al menos, una de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>• afectación de la fascia endotorácica, extensión a la grasa mediastínica,</li> <li>• focos tumorales únicos, resecables, extendiéndose a los tejidos blandos de la pared torácica o</li> <li>• afectación no transmural del pericardio</li> </ul>
<b>T4</b>	Tumor localmente avanzado, afectando todas las superficies pleurales ipsilaterales junto con, al menos, una de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>• masas multifocales en la pared torácica con/sin destrucción costal asociada,</li> <li>• extensión directa tumoral al peritoneo,</li> </ul>

- a la pleura contralateral,
- a uno o más órganos mediastínicos,
- a la columna,
- a través de la superficie interna del pericardio con o sin derrame pericárdico, o tumor afectando al miocardio

**N = Ganglios linfáticos**

<b>NX</b>	Los ganglios regionales no pueden ser valorados
<b>N0</b>	Sin metástasis ganglionares regionales
<b>N1</b>	Metástasis a los ganglios broncopulmonares o hiliares ipsilaterales
<b>N2</b>	Metástasis a los ganglios subcarinales o mediastínicos ipsilaterales, incluyendo los ganglios de la mama interna ipsilateral.
<b>N3</b>	Metástasis a los ganglios contralaterales, de la mama interna contralateral o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales

**M = Metástasis**

**MX** Presencia de metástasis no valorada

**M0**

**M1** Metástasis a distancia presente

**Estadio I**

Ia T1a N0 M0

Ib T1b N0 M0

**Estadio II** T2 N0 M0

**Estadio III** Cualquier T3 M0

Cualquier N1 M0

Cualquier N2 M0

**Estadio IV** Cualquier N3

Sin metástasis a

Cuadro 3. En el cuadro se muestra los grupos pronósticos del sistema de CALGB

Grupo	Descripción	mediana sobrevivida (meses)	95% IC
1	ECOG=0, edad < 49 años ECOG =0, <b>edad ≥ 49 años</b> , Hb ≥ 14.6	13.9	11.1-31.4
2	<b>ECOG ½</b> , Leucocitos < 8.7, sin dolor torácico	9.5	6.9-14.7
3	ECOG 0, edad ≥ 49 años, <b>Hb &lt; 14.6</b> ECOG ½, Leucocitos < 15.6, <b>con dolor torácico</b> , sin pérdida de peso, Hb ≥ 12.3 ECOG ½, 9.8≤Leucocitos<15.6, con dolor torácico, <b>con pérdida de peso</b> , Hb≥11.2	9.2	7.5-10.5
4	ECOG ½, <b>8.7≤ Leucocitos &lt; 15.6</b> , sin dolor torácico	6.5	3.7-9.4
5	ECOG ½, Leucocitos < 15.6, <b>con dolor torácico</b> , sin pérdida de peso, <b>Hb&lt;12.3</b> ECOG ½, 9.8≤ Leucocitos < 15.6, con dolor torácico, <b>con pérdida de peso</b> , <b>Hb&lt;11.2</b> ECOG ½, Leucocitos < 9.8, con dolor torácico, con pérdida de peso	4.4	3.4-5.1
6	ECOG ½, <b>Leucocitos ≥15.6</b>	1.4	0.5-3.6

Cuadro 4 Características descriptivas de 124 pacientes

<b>VARIABLE</b>	<b>Masculino N=93 (75%)</b>	<b>Femenino N=31 (25%)</b>
<b>Edad (años) promedio</b>		
59.82 años (min. 30- max. 85)	60±10.6	57±13.4
<b>Antecedentes</b>		
Tabaquismo n (%)	44 (47%)	4 (12%)
Exposición a asbesto n (% laboral)	35 (68)	14 (0)
<b>Lado afectado ( n)</b>		
Izquierdo	36	14
Derecho	57	17

Cuadro 5. Frecuencia de ocupaciones

Ocupación	Masculino N=93 (75%)	Femenino N=31 (25%)
Hogar	0	20
Obrero	12	0
Campesino	11	0
Albañil	4	0
Chofer	6	0
Electricista	5	0
Herrero	7	0
Comerciante	7	3
Otros	40	3

Cuadro 6. Características clínicas del mesotelioma pleural

VARIABLE	Masculino N=93 (75%)	Femenino N=31 (25%)
<b>Tiempo de evolución (n)</b>		
< 1 mes	13	3
≥1-<3meses	31	5
≥3-<6meses	29	8
≥6 meses	20	15
<b>Síntomas (% de n)</b>		
Dolor	68	81
Pérdida de peso	52	58
Disnea	83	81
Tos	85	71
Astenia/adinamia	23	32
Fiebre	13	26

Cuadro 7. Método diagnóstico y tipo histológico más frecuentes

<b>VARIABLE</b>	<b>Masculino N=93 (75%)</b>	<b>Femenino N=31 (25%)</b>
<b>Tipo histológico n (%)</b>		
Epitelioide	78 (84%)	26 (84%)
Sarcomatoide	5 (5%)	1 (3%)
Mixto	2 (2%)	1 (3%)
Sin especificar	8 (9%)	3 (10%)
<b>Método diagnóstico (n)</b>		
Biopsia cerrada	61	22
Toracoscopia	10	3
Mini toracotomía	35	16

Cuadro 8. Distribución de frecuencias de casos según estadio TNM y escalas pronósticas CALGB y EORTC

<b>VARIABLE</b>	<b>Masculino N=93 (75%)</b>	<b>Femenino N=31 (25%)</b>
<b>Estadio IMIG (n)</b>		
I	1	0
II	3	0
III	61	21
IV	22	8
No se especifica	6	2
<b>Escalas pronósticas</b>		
CALGB 1 + 2	19	3
CALGB 3 + 4	32	13
CALGB 5 + 6	23	10
EORTC BAJO RIESGO	13	16
EORTC ALTO RIESGO	79	14

**Cuadro 9. Comparación entre IMIG y EORTC**

<b>TNM-IMIG</b>	<b>EORTC BAJO RIESGO (n=31)</b>	<b>EORTC ALTO RIESGO (n=93)</b>
I (n=1)	0	1
II (n=3)	0	3
III (n=81)	19	62
IV (n=30)	7	23

**Cuadro 10. Comparación entre IMIG y CALGB**

	<b>CALGB 1 + 2</b>	<b>CALGB 3 + 4</b>	<b>CALGB 5 + 6</b>
I (n=1)	0	1	0
II (n=2)	1	1	0
III (n=71)	16	34	21
IV (n=23)	5	8	10

Ilustración 1. Dictamen del comité de Ciencia y Bioética en Investigación



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
ISMAEL COSÍO VILLEGAS  
"2011, Año del Turismo en México"



COMITÉ DE CIENCIA Y BIOÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL INER

DI/CCR/110/11

Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama  
Investigador Principal.

Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE CIENCIA Y BIOÉTICA EN INVESTIGACIÓN.  
**APROBACIÓN.**

Título del Proyecto: **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN EL PERIODO 1999-2009**

Código asignado por el Comité: **C16-11**

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

	Nº y/c Fecha Versión	Decisión
Protocolo	Versión 1, Abril 2011	APROBADO

Le recordamos que esta aprobación estará vigente hasta abril de 2012.

En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso al menos 40 días antes de la fecha de caducidad anterior. El Comité dispone en su página electrónica de un formato estándar que podrá usarse al efecto. Lo anterior forma parte de las obligaciones del Investigador las cuales vienen descritas a reverso de esta hoja.

Atentamente



28 de Abril de 2011

Dr. Rocío Chapela Mendoza  
Presidente del Comité



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
SERVICIO CLÍNICO DE



Calzada de Tlalpan, No. 4562, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, México, D.F., C.P. 14280, Teléfono: 5467 1700  
www.iner.salud.gob.mx

Ilustración 2 Diagrama de flujo de expedientes excluidos y analizados

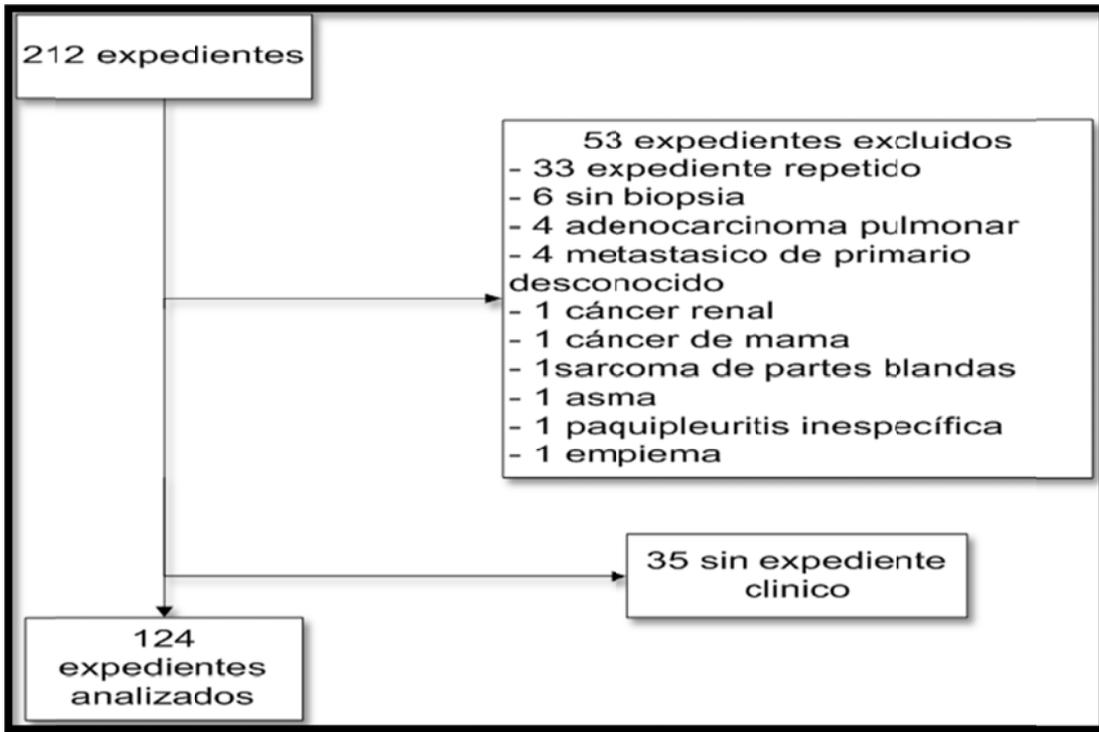


Figura 1. Grafica de barras que muestra la distribución de frecuencias según la escala de EORTC en estadios del IMIG

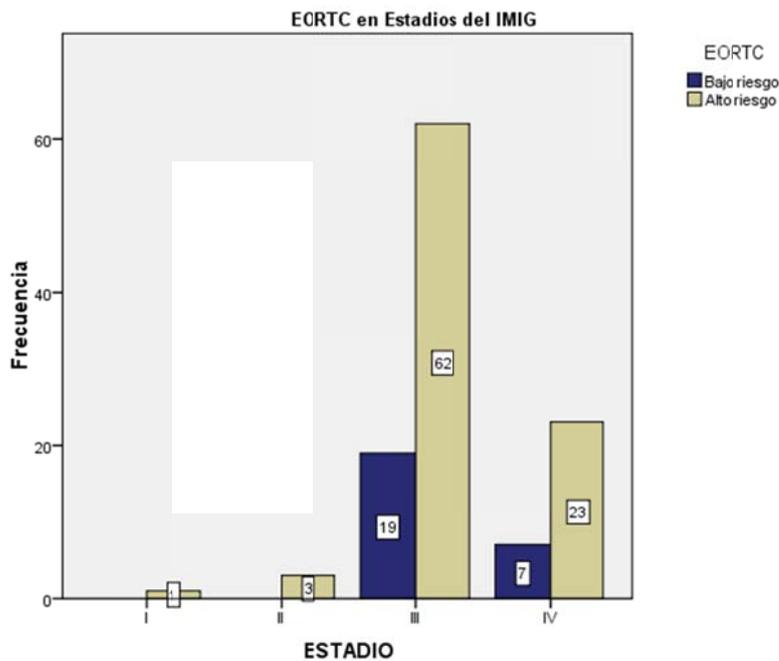


Figura 2. Grafica de barras que muestra la distribución de frecuencias según la escala de CALGB en estadios del IMIG

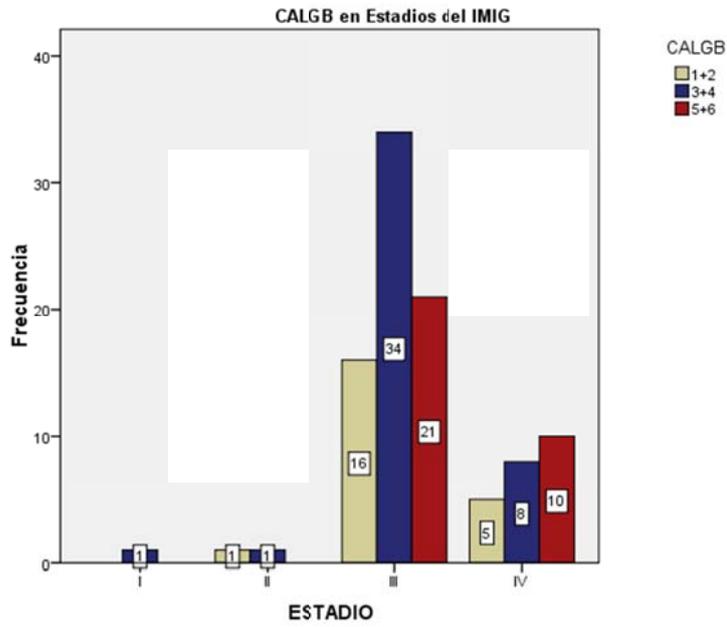


Figura 3 Supervivencia global

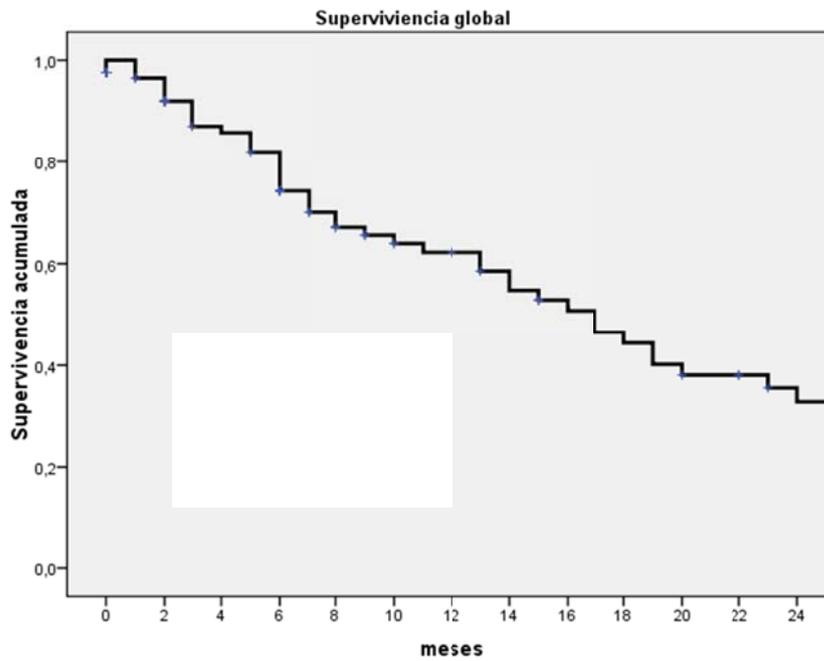


Figura 4. Supervivencia ajustada por sexo

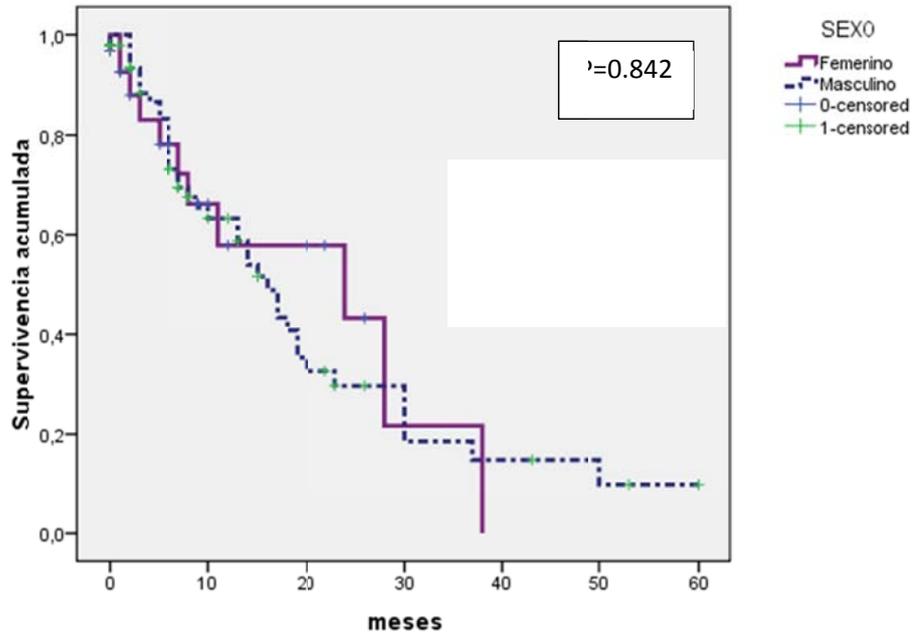


Figura 5. Supervivencia ajustada por Estadios del IMIG

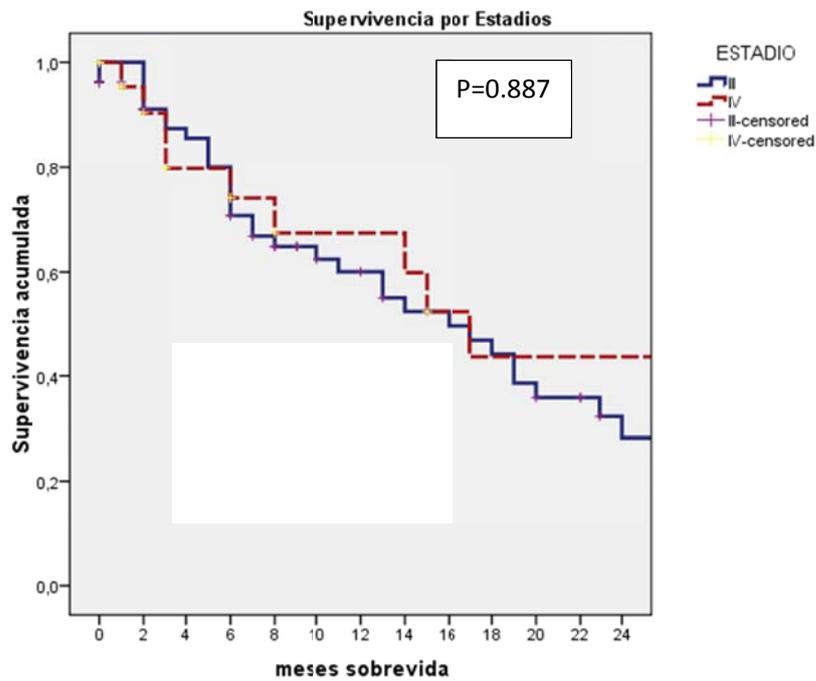


Figura 6. Supervivencia del Estadio III ajustada por EORTC

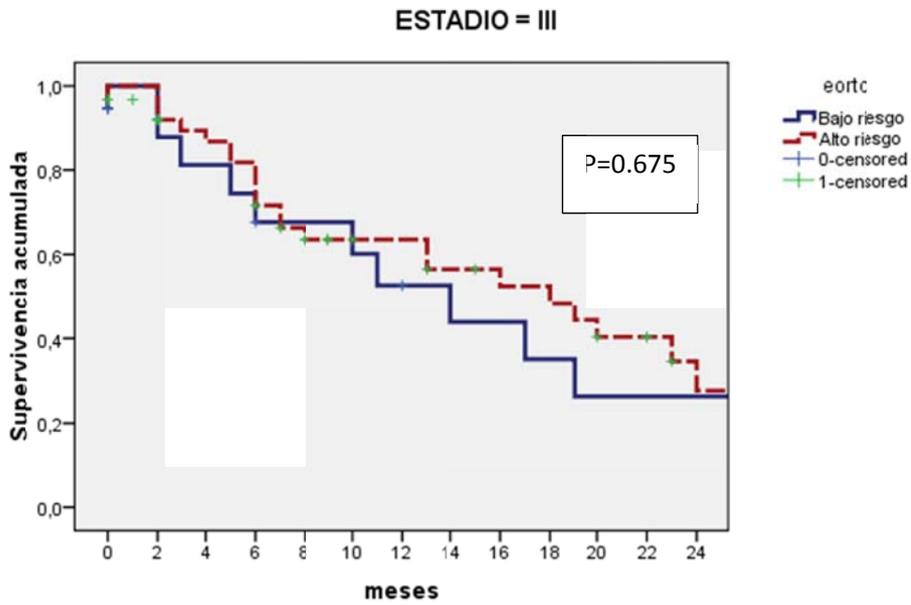


Figura 7. Supervivencia del Estadio IV ajustada por EORTC

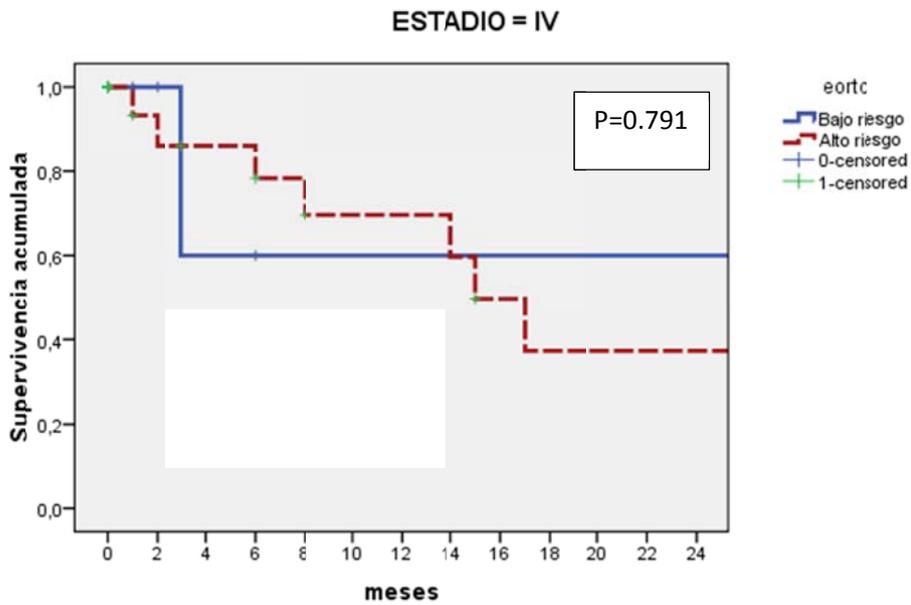


Figura 8. Supervivencia del Estadio III ajustada por CALGB

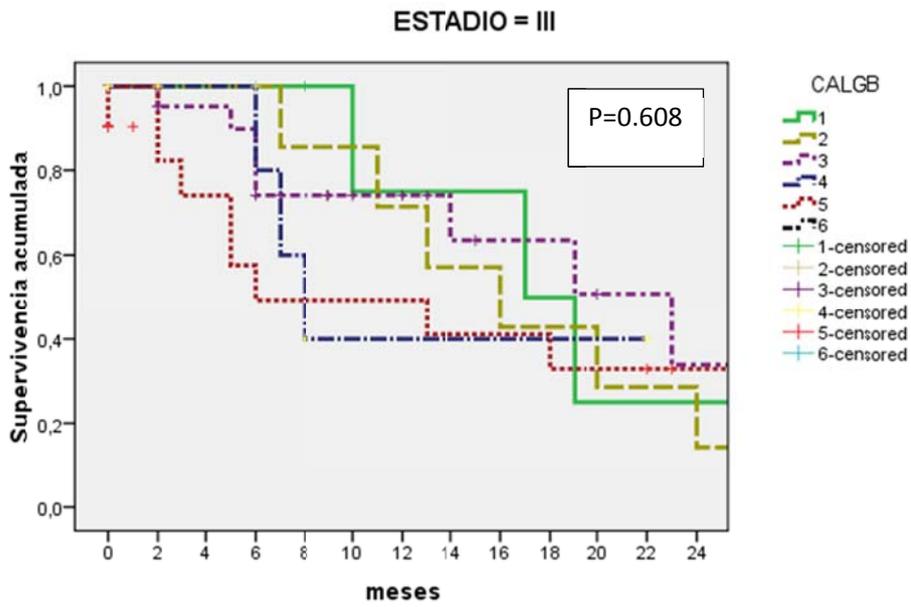


Figura 9. Supervivencia del Estadio IV ajustada por CALGB

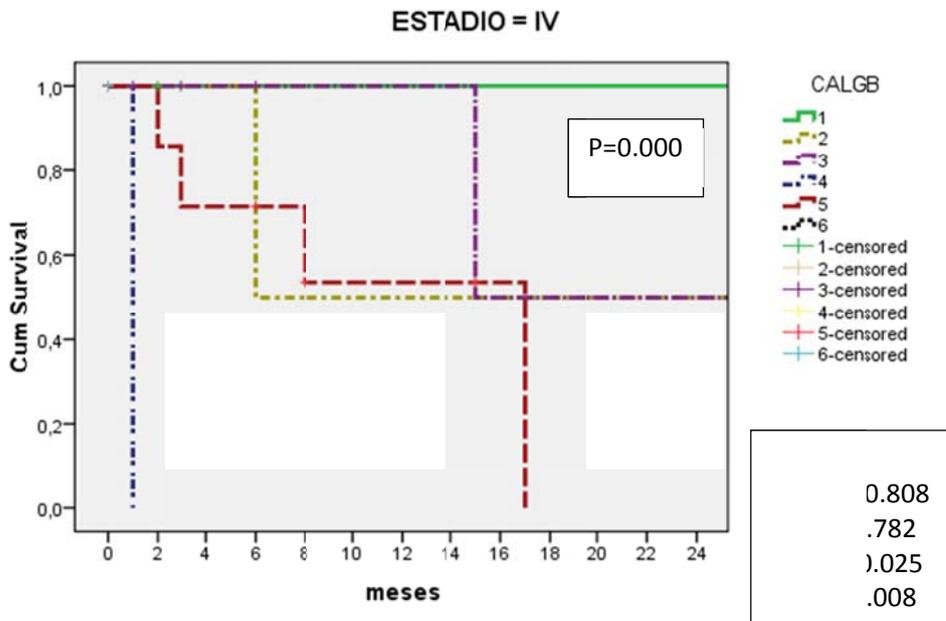


Figura 10. Supervivencia del Estadio III ajustada por grupos de CALGB

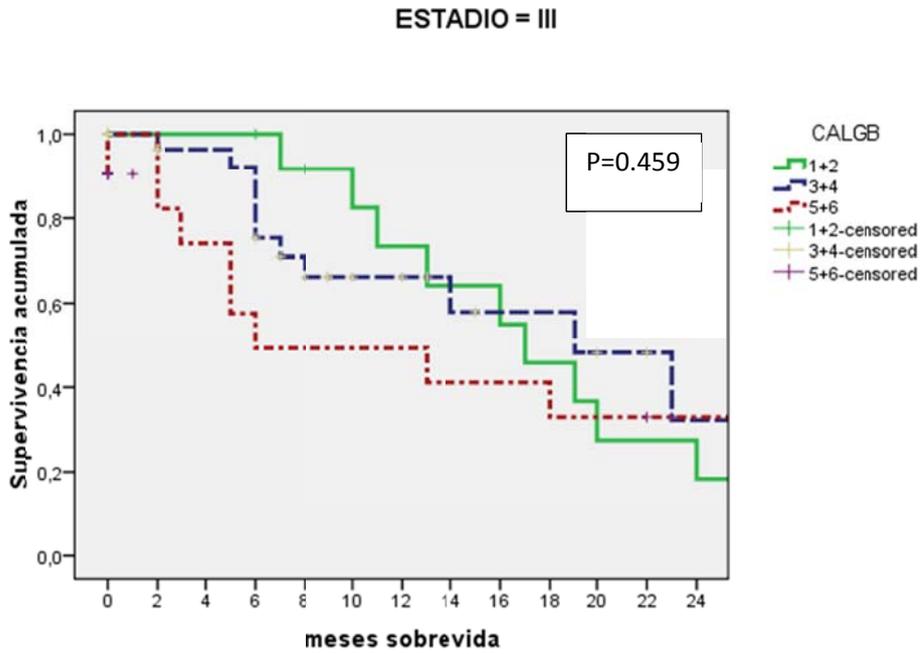
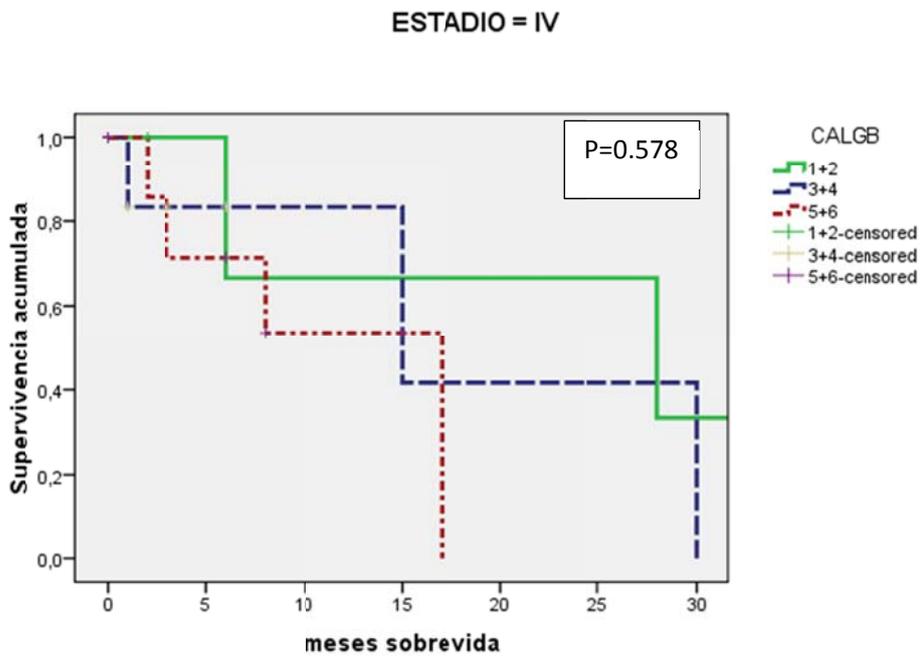


Figura 11. Supervivencia del Estadio IV ajustada por grupos de CALGB



## REFERENCIAS

---

- <sup>1</sup> Stermán DH, Kaiser LR, Abelda SM. Advances in the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. *Chest*.1999;116:504-520
- <sup>2</sup> Estudio de casos y controles de Mesotelioma Maligno Pleural en trabajadores con Seguridad Social en México. *Am J of Industrial Med* (2009)
- <sup>3</sup> London Lung Cancer Group. Malignant mesothelioma. *British Medical Bulletin* 2010; 93: 105–123
- <sup>4</sup> Banks DE, Shi R, McLarty J et al. ACCP Consensus Statement on the Respiratory Health Effects of Asbestos. *Chest* 2009;135:1619-1627
- <sup>5</sup> Carbone M, Bedrossian C, The pathogenesis of mesothelioma. *Semin in DiagPath*.2006;23:56-60
- <sup>6</sup> Pérez-Guzmán, Vargas, Torre-Bouscoulet. Mesotelioma pleural.Similitudes clínico-radiológicas entre estirpes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46 (5): 561-566
- <sup>7</sup> Metintas M, Metintas S, Ucgun I, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: effects of pretreatment clinical and laboratory characteristics. *Respir Med*. 2001 Oct;95(10):829-35
- <sup>8</sup> Adams VI, Unni KK, Muhm JR, Jett JR, Ilstrup DM, Bernatz PE. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer* 1986;58(7):1540-1551.
- <sup>9</sup> Law MR, Hodson ME, Heard BE. Malignant mesothelioma of the pleura: relation between histological type and clinical behavior. *Thorax* 1982; 37(11):810-815.
- <sup>10</sup> Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, et al. Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura: experience with 29 patients. *Thorax* 1976; 31:15-24
- <sup>11</sup> Mattson K. Natural history and clinical staging of malignant mesothelioma [abstract]. *Eur J Respir Dis* 1982; 63(suppl 124):87
- <sup>12</sup> Chahinian AP. Therapeutic modalities in malignant pleural mesothelioma. In: Chretien J, Hirsch A, eds. *Diseases of the pleura*. New York: Masson, 1983; 224-36
- <sup>13</sup> Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993; 11:1172-78
- <sup>14</sup> American Joint Committee on Cancer, *Handbook for Staging of Cancer*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1993; 137-38.
- <sup>15</sup> International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest*. 1995;108:1122-1128
- <sup>16</sup> Boutin C, Rey F, Gouvernet J, et al. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients: II. Prognosis and staging. *Cancer* 1993; 72:394-404
- <sup>17</sup> Valerie W. Rusch, MDa, Ennapadam Venkatraman. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:815-826
- <sup>18</sup> Flores R, Routledge T, Venkatraman et al. The impact of lymph node station on survival in 348 patients with surgically resected malignant pleural mesothelioma: Implications for revision of the American Joint Committee on cancer staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:605-10
- <sup>19</sup> Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006; 130:710 – 8.
- <sup>20</sup> Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, 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;117:54–63; discussion 63–5.

- 
- <sup>21</sup> Edwards JG, Abrams KR, Leverment et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000;55:731-735
- <sup>22</sup> Curran D, Sahnoud T, Therasse P et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol.* 1998;16:145-152
- <sup>23</sup> Herndon JE, Green MR, Chahinian AP et al Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998;113:723-731
- <sup>24</sup> International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest.* 1995;108,1122-1128
- <sup>25</sup> Karnofsky DA, Abelmann WH, Graver LF et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948;1:634-56
- <sup>26</sup> Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., et al Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.
- <sup>27</sup> Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol* 1998;16:145-52
- <sup>28</sup> Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998;113:723-31
- <sup>29</sup> Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients (diagnosis). *Cancer* 1993; 72(2):389-393.