



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS

ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA

IMPACTO DE LA CIRUGÍA SOBRE LA SUPERVIVENCIA EN
PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

N E U M O L O G Í A

P R E S E N T A

DRA. MARIA ESTHER MARMOLEJO TORRES

TUTOR Y ASESOR DE TESIS :
DRA. ALEJANDRA RENATA BÁEZ SALDAÑA

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO. 2018





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.

SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSGRADO

Dr. Juan Carlos Vázquez García

Director de Enseñanza

Profesor Titular de la Especialidad de Neumología

Dra. Margarita Fernández Vega

Subdirectora de Enseñanza

Dra. Maria del Carmen Cano Salas

Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

Dra. Alejandra Renata Báez Saladaña

Tutor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A mi familia quienes me dieron la educación y los principios necesarios para llegar hasta donde estoy y siempre han sido un apoyo; a mis papás quienes sacrificaron mucho para que yo pudiera prepararme, y aunque mi padre físicamente no puede estar conmigo, yo sé que siempre está a mi lado cuidándome. A mi hermano Raúl, que ha sido un ejemplo como persona y como médico, y una de mis principales inspiraciones, sin él no estaría aquí.

A la Universidad de Guadalajara, por darme la oportunidad de formarme como médico general, estaré eternamente agradecida y espero en algún momento poder regresarle a mi universidad un poco de lo que me dio. A la Universidad Autónoma de México y al INER quienes me dieron la oportunidad de formarme como médico especialista. A todos los pacientes, que me dieron la oportunidad de aprender de ellos.

Agradezco también al Dr. José Rogelio Pérez Padilla y a la Dra. Alejandra Renata Báez Saldaña, los admiro enormemente como personas y neumólogos, han sido mi inspiración en el INER, espero algún día poder ser un poco de lo que son ustedes.

A mi novio, Juan Alberto, quien ha estado a mi lado en esta etapa de mi vida, y me da palabras de aliento cuando las necesito, y a quien admiro como médico y persona.

Por último, quiero agradecer a la vida por haberme dado la oportunidad de llegar hasta aquí, por mantenerme con salud, por haberme dado el carácter y la personalidad necesarias para cumplir mis metas; por darme hecho formar parte de esta familia tan maravillosa; por haberme puesto en el momento y tiempo exactos para que yo pudiera conocer a todas esas personas que han dejado algo importante en mí, y que sin ellas no sería lo que soy. Espero que me alcance la vida para regresar todo lo que me ha dado.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO	7
JUSTIFICACIÓN	19
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

RESUMEN

Introducción: el mesotelioma pleural maligno (MPM) con una baja incidencia y prevalencia, tiene una mortalidad elevada y un pronóstico sombrío. A pesar de su detección en etapas tempranas, los ensayos clínicos aleatorizados que hay a la fecha sobre el papel de la cirugía en pacientes con mesotelioma pleural son escasos, y sus resultados continúan siendo controversiales, sobre todo respecto a la mejora de la sobrevida. En el INER se practica la cirugía en pacientes con buen estado funcional, mesotelioma con histología epitelioide y enfermedad localmente avanzada, pero no en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado. Hasta el momento no hay información institucional sobre el estudio de esta intervención ni sobre la supervivencia de éstos casos, comparada con los de aquellos en quienes no se practicó cirugía. El objetivo de este estudio fue comparar la supervivencia de pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron tratamiento quirúrgico *versus* los que no lo recibieron.

Métodos: el estudio se llevó a cabo en el INER, en la Ciudad de México. Se solicitaron los expedientes de casos con diagnóstico de mesotelioma en el periodo de estudio de Enero del 2012 a Junio del 2015. Se incluyeron las características generales de los sujetos (edad, sexo, escolaridad, nivel socioeconómico, lugar de nacimiento, lugar de residencia), antecedentes de cáncer de pulmón en familiares de primer grado, comorbilidades, exposición a tabaquismo, humo de leña, asbesto laboral y en vivienda, síntomas, tiempo del padecimiento actual, procedimientos de diagnóstico para la obtención de muestra histológica, histopatología, estado funcional de acuerdo a la escala de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y Karnofsky, etapa clínica de la enfermedad de acuerdo a la clasificación TNM para mesotelioma 7ma. edición, estudios de laboratorio clínico, tratamiento antineoplásico inicial, tratamiento quirúrgico, tipo de tratamiento quirúrgico, complicaciones quirúrgicas y estado vital. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico Stata versión 15.1. Se utilizó estadística descriptiva para variables numéricas mediante estadística no paramétrica. Las variables categóricas se resumieron como frecuencias y porcentajes. Las comparaciones entre dos grupos (cirugía *vs* no cirugía) se realizó mediante estadística no paramétrica con la prueba U-Mann-Whitney para variables numéricas. Para la comparación de frecuencias se utilizó la prueba de J_i^2 de Pearson. Se realizó análisis de supervivencia mediante el uso de curvas de

Kaplan Meier, para la población total y por separado de acuerdo al tratamiento quirúrgico vs no tratamiento quirúrgico.

Resultados: se registró un total de 147 pacientes, de los cuales fueron elegibles para el análisis 122. El 71% fueron hombres, con un promedio de edad de 63 años (± 12). El 69.7% contaban con algún tipo de exposición a asbesto. El 36.9% y 11.5% contaban con antecedente familiar de cáncer de cualquier tipo o de pulmón, respectivamente. Los síntomas principales referidos fueron disnea (91.8%), tos (86.9%), dolor torácico (76.2%) y pérdida de peso (73.8%). El 91.8% se presentó con derrame pleural de más de la mitad del hemitórax o masivo. Los métodos diagnósticos más utilizados fueron biopsia pleural por toracoscopia (VATS) (41%), biopsia pleural cerrada con aguja de Abrams o Cope (36.9%) y biopsia pleural guiada por ultrasonido con tru-cut (20.5%), con rendimientos diagnósticos entre el 77.8%-98%. El 16.4% (20) de los pacientes, fueron sometidos a cirugía como parte de su tratamiento, a 8 pacientes (40%) se les realizó pleurectomía/decorticación, a 8 pacientes (40%) neumonectomía extrapleural, y en 4 pacientes (20%) no fue posible realizar la cirugía planeada por irresecabilidad al momento de la cirugía. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 199 (112-336) días, para la población total, 323 (102-438) días en el grupo de Cirugía y 175 (112-262) días, en el grupo de No cirugía ($p=0.1126$). La mediana de supervivencia global fue de 285 días (69-536) para la población total, 473 días (367-1,232) para el grupo de Cirugía y 217 días (42-478) ($p=0.0004$). Al comparar los grupos de cirugía vs no cirugía, se encontró una supervivencia del 95% vs 69% a 1 año en cada grupo respectivamente, y de 58% vs 0% a 6 años, en cada grupo respectivamente.

Conclusiones: Concluimos que el grupo de pacientes sometidos a cirugía tienen una mayor supervivencia comparados con el grupo de pacientes no operados.

Los pacientes del grupo de cirugía tenían una menor edad, un mejor estado funcional y estadios clínicos más tempranos, que los pacientes no sometidos a cirugía.

El tratamiento óptimo para los pacientes con MPM continua siendo un tema de debate. A pesar de que se ha observado una marcada diferencia en la sobrevida de los pacientes a favor de los que son sometidos a cirugía, no se cuenta con un consenso a cerca de a qué pacientes operar y a cuales no.

MARCO TEÓRICO

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es una rara y agresiva enfermedad. En Gran Bretaña la incidencia en hombres es de 3.4/100,000 habitantes, en Francia 2.3/100,000, en Holanda es de 3.2/100,000.¹ Se diagnostican aproximadamente 2,500 nuevos casos en Estados Unidos de América² y 5,000 en Europa occidental.^{3,4} En México, la incidencia es desconocida, se estima que el 71% de los casos no se registran.^{5,6} La mortalidad es alta, y oscila entre 2,000 y 3,000 personas al año en los Estados Unidos de América.³

Debido a que el mesotelioma pleural maligno tiene una mortalidad elevada y un pronóstico sombrío, a pesar de su detección en etapas tempranas, la evidencia científica ha mostrado que las diversas estrategias de tratamiento continúan siendo controversiales, sobre todo respecto a la mejora de la sobrevida. En los últimos años se han planteado diferentes estrategias de tratamiento con el fin de aumentar la sobrevida en los pacientes con MPM, incluyendo cirugía, radiación, cirugía combinada con radiación, quimioterapia en varias combinaciones con radioterapia y cirugía.⁷

Los ensayos clínicos aleatorizados que hay a la fecha sobre el papel de la cirugía en pacientes con mesotelioma pleural son escasos y han demostrado que en el caso de continuar con experimentos no controlados, se perpetuarán intervenciones no probadas y potencialmente dañinas. Por ello, las guías internacionales sugieren que la cirugía en el paciente con mesotelioma pleural se debe practicar en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado. En el INER se practica la cirugía en pacientes con buen estado funcional, mesotelioma con histología epitelioide y enfermedad localmente avanzada, pero no en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado. Hasta el momento no hay información institucional sobre el estudio de esta intervención ni sobre la supervivencia de éstos casos, comparada con los de aquellos en quienes no se practicó cirugía.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) hasta la fecha se han realizado sólo dos estudios retrospectivos de mesotelioma. En dichos estudios se describieron las características clínicas de los pacientes y los métodos por los cuales se realizó el diagnóstico de mesotelioma; sin embargo, en ninguno de ellos se analizó la supervivencia ni el tipo de tratamiento que recibieron.^{6,8}

Factores de riesgo y diagnóstico

El MPM se asocia a la exposición ocupacional de las fibras de asbesto, lo cual se ha identificado como antecedente del 80% de los casos, México no se encuentra al margen de esta realidad.^{9, 10} Se plantea que el periodo de latencia posterior a la exposición de asbesto es de 20-40 años.^{9,11} Existe una incidencia ascendente en muchos países, donde su pico aún no se ha establecido, ejemplo de estos son Europa donde su pico se plantea entre los años 2015-2020, y en Japón para 2015.¹² Se ha mencionado al tabaquismo y a la inhalación de humo de leña como posibles factores de riesgo asociados al mesotelioma, sin embargo esa asociación no se ha podido demostrar.¹⁰

MPM ocurre más frecuentemente en varones cuya frecuencia oscila de 70-90%, el 80% de los casos se diagnostica entre los 50-70 años, siendo la edad media a los 62 años.^{1,7,13,14}

Los pacientes generalmente se presentan refiriendo disnea, dolor torácico y pérdida de peso. Estos síntomas pueden estar a lo largo de varios meses. En la exploración física, se encuentra comúnmente derrame pleural unilateral. Es de gran importancia obtener la información detallada ocupacional. El abordaje inicial incluye: radiografía de tórax, tomografía computada de tórax y abdomen superior, toracocentesis (con análisis del líquido pleural) y laboratorios generales de sangre.¹

Cuando la historia ocupacional incluye exposición a asbesto o las imágenes son sugestivas de mesotelioma, se debe realizar citología del líquido pleural para la detección de células malignas.¹

Se recomienda la toracoscopia como método diagnóstico para obtener la muestra adecuada para la histología, estadificación y evacuación del líquido pleural (con o sin pleurodesis). Cuando no es posible realizar toracoscopia o está contraindicada por algún motivo, la biopsia con true-cut guiada por ultrasonido es una alternativa. Hasta el momento no hay estudios que recomienden realizar estudios de tamizaje en la población.¹

Patología

Según la clasificación de la OMS 2014, existen 3 subtipos de MPM: epiteliode, bifásico y sarcomatoide.^{1, 10}

Los marcadores mesoteliales más utilizados para el diagnóstico son Calretinina, citoqueratina 5/6, WT1 y podoplanina (D240); se requieren al menos 2 marcadores positivos para mesotelioma y 2 negativos para adenocarcinoma (como TTF1, CAE, EP4). Aunque el subtipo sarcomatoide puede no expresar los marcadores para mesotelioma. ¹

Estadificación y factores pronósticos ¹

Se han reportado al menos 5 sistemas de estadificación, el más utilizado es el de IMIG (Unión para el control del cáncer internacional) desarrollado en 1995, con la última actualización en 2016 siendo la 8va. Edición del TNM. Debido a que los estudios realizados hasta el momento han utilizado la clasificación anterior (7ma. Edición), se describirá a continuación:

Ia. T1a N0 M0: tumor primario limitado a la pleura parietal ipsilateral

Ib. T1b N0 M0: estadio Ia más involucro de pleura visceral

II. T2 N0 M0: estadio Ia o Ib más involucro de la pleura diafragmática o visceral o del pulmón

III. Cualquier T3 M0: tumor localmente avanzado/ **Cualquier N1 M0:** involucro de ganglios hiliares broncopulmonares ipsilaterales/ **Cualquier N2 M0:** involucro de ganglios mediastinales ipsilaterales o subcarinal

IV. Cualquier T4: tumor técnicamente irreseccable, avanzado localmente/ **Cualquier N3:** involucro de ganglios supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales, mamarios **internos o** mediastinales contralaterales/ **cualquier M1:** metástasis a distancia

En algunos estudios se ha planteado la necesidad de modificar el sistema actual de estadificación, debido a que en análisis multivariados se han observado diferencias en la sobrevida para la mayoría de estadios de T, aunque no en T2 vs T1; y aunque los ganglios negativos son un factor pronóstico de importancia, no se ha visto diferencia entre N1 y N2. Sin embargo, debido a la falta de un sistema de estadificación uniforme y validado, se recomienda seguir empleando el TNM de IMIG/UICC.

Evaluación de la extensión de la enfermedad

La RMN con gadolinio, es útil para delimitar el tumor en cuanto al tejido subyacente (diafragma, pericardio, pared torácica), especialmente cuando se tiene planeado realizar cirugía.¹

El PET-CT es útil para la estadificación, se puede evaluar el hemitórax contralateral y el abdomen por posible enfermedad metastásica, aunque el MPM tiende a extenderse sólo localmente y las metástasis ocurren sólo en pacientes con enfermedad avanzada; la visualización de ganglios afectados es difícil debido a la anatomía y limitación espacial de la resolución del PET.¹

La toracoscopia permite la evaluación de la extensión de la enfermedad hacia la pleura parietal y visceral, además permite la toma de biopsias de mayor espesor lo cual puede evidenciar la invasión a la pared torácica.¹⁵

En cuanto a la evaluación de los ganglios mediastinales, la mediastinoscopia tiene una especificidad cerca del 100%. Aunque existen técnicas como el ultrasonido endoscópico (EBUS), el cual tiene alta sensibilidad y especificidad para la evaluación de ganglios y representa una técnica menos invasiva que la mediastinoscopia.¹⁵

Tratamiento

Quimioterapia:

La quimioterapia de primera línea ha demostrado mejorar la sobrevida en pacientes con MPM no reseccable. La combinación de cisplatino con Pemetrexed o raltitrexed se considera el único tratamiento aprobado hasta el momento ya que ha mostrado mayor sobrevida comparada con monoterapia a base de cisplatino en estudios aleatorizados fase III. El carboplatino es una alternativa al cisplatino y generalmente es bien tolerado por los pacientes.¹

Existen estudios clínicos fase II y III han tratado de añadir nuevos agentes a la terapia Pemetrexed/cisplatino.¹

En un estudio fase III que evaluó el efecto en la sobrevida del bevacizumab añadido a la terapia de primera línea (cisplatino/Pemetrexed), se encontró que el grupo de Bevacizumab/Cisplatino/Pemetrexed tuvo una sobrevida mayor comparado con el grupo

control (18.8 meses vs 16.1 meses con un HR 0.77 y $p= 0.0167$), concluyendo que la adición de bevacizumab a la terapia estándar mejora significativamente la supervivencia en el MPM, por lo que se deberá considerar como una opción de tratamiento. Hasta el momento no existen agentes que hayan demostrado una eficacia superior.¹⁶

No existe hasta el momento tratamiento de segunda línea para el MPM. Actualmente se encuentran en estudio agentes como el tremelimumab. Ante la ausencia de un estándar de tratamiento de segunda línea, se recomienda incluir a los pacientes que sean candidatos, en estudios clínicos.¹

Radioterapia: (1)

La radioterapia puede ser utilizada con diferentes indicaciones en el MPM: como tratamiento paliativo, tratamiento preventivo o adyuvante post quirúrgico como parte de la terapia multimodal.¹

Como tratamiento paliativo, el objetivo de la radioterapia es disminuir el dolor, y se recomienda en casos de infiltración a la pared torácica. Generalmente se dan cursos cortos de 1x10 o 3x8 Gy.¹

Existe debate en cuanto a si se debe dar radiación profiláctica a la cicatriz posterior a la toracoscopia o procedimientos de drenaje con objetivo de reducir el riesgo de metástasis a estos sitios. Existe un estudio aleatorizado que comparó la radiación inmediata al sitio de drenaje (21 Gy en 3 sesiones) contra la observación, en 61 pacientes tratados entre 1998 y 2004, concluyendo que la radiación al sitio de drenaje de manera profiláctica no redujo la incidencia de metástasis.¹

En general, no se recomienda la radioterapia pre o post quirúrgica en campos amplios (radioterapia hemitorácica) ya que no existe evidencia suficiente que soporte esta conducta. Los resultados son pobres, en términos de control local; además de que puede haber toxicidad importante, especialmente neumonitis grave.¹

Existen estudios, como el SAKK 17/04 en el que se evaluó el efecto de la radioterapia hemitorácica a altas dosis en pacientes con MPM después de haber recibido 3 ciclos de cisplatino + Pemetrexed, seguida de neumonectomía extrapleural, se trató de un estudio aleatorizado, multicéntrico fase 2, con un total de 151 pacientes, de los cuales solo 113 (75%)

pacientes fueron sometidos a EPP, el 64% (96 pacientes) alcanzaron la resección macroscópica completa. En la segunda fase del estudio (aleatorización 1:1 radioterapia) se incluyeron 54 pacientes, el grupo que recibió radioterapia (27 pacientes) tuvo una media de supervivencia libre de recaída local-regional mayor que el grupo que no recibió radioterapia (9.4 meses vs 7.6 meses), sin embargo se presentaron efectos adversos importantes, concluyendo que la radioterapia hemitorácica no se debe utilizar rutinariamente.¹⁷

Existe una modalidad llamada “Radioterapia de intensidad modulada” (IMRT), la cual parece tener menor grado de toxicidad. El estudio “SMART” (Surgery for Mesotelioma After Radiation Therapy), utilizó un curso corto acelerado de altas dosis de IMRT hemitorácica seguido de neumonectomía extrapleurales 1 semana después, fue un estudio fase I/II que incluyó 25 pacientes con MPM estadio T1-3N0M0, todos concluyeron el protocolo. Demostrando que la EPP posterior a un curso corto acelerado de radioterapia a altas dosis se puede realizar con buenos resultados y bajo grado de toxicidad.¹⁸

Cirugía:

Los criterios de selección de los pacientes candidatos para cirugía varían en cada institución, pero en general se basan en una combinación de factores clínicos, como estado funcional, comorbilidades, así como función cardiopulmonar. Se toma en cuenta que el mesotelioma se encuentre confinado a un solo hemitórax, así como la histología, como ya se ha mencionado previamente los pacientes con mesotelioma subtipo sarcomatoide no son considerados para resección debido al pobre pronóstico. Todo lo anterior puede llevar a resultados variables en los estudios realizados hasta el momento, ya que no se cuenta con un consenso acerca de las características específicas de los pacientes que se deben operar y los que no.¹⁹

La cirugía está indicada principalmente en 4 escenarios: 1) manejo paliativo del derrame pleural cuando la sonda endopleural no funcionó; 2) para obtención de muestras del tumor para estadificación; 3) como parte de la terapia multimodal (preferentemente como parte de un estudio) (II, A); 4) resección macroscópica completa mediante Pleurectomía con decorticación o Neumonectomía extrapleurales (III, C), a lo cual se le conoce como cirugía radical.¹

En 2011, la asociación internacional para el estudio del cáncer pulmonar (IASLC por sus siglas en inglés) y la IMIG, establecieron recomendaciones que ayudaron a unificar las definiciones de los diferentes procedimientos quirúrgicos empleados en mesotelioma.¹

- **Neumonectomía extrapleural (EPP):** resección completa en bloque de la pleural parietal, visceral y todo el pulmón ipsilateral. Si es necesario, se reseca también el pericardio y el diafragma.
- **Pleurectomía con decorticación (P/D) extendida:** mismo procedimiento que la EPP, pero el pulmón no se reseca. El objetivo es la resección completa macroscópica.
- **Pleurectomía con decorticación (P/D):** resección del tumor, sin resección del diafragma o pericardio.
- **Pleurectomía parcial:** resección parcial de la pleura parietal y/o visceral para el retiro de la masa tumoral.

En general, para realizar cualquiera de los procedimientos quirúrgicos, se requiere un buen estado funcional, sobre todo en la EPP, así como una buena función del pulmón contralateral, y la recomendación es que se realice en centros con gran experiencia para disminuir la morbimortalidad asociada a la cirugía.¹⁵

Se ha observado que la cirugía es más útil en MPM epitelioide en estadios tempranos (I y II). En algunos estudios se sugiere que la cirugía aumenta 9 meses la media de supervivencia, y en pacientes tratados sólo con quimioterapia, incluso en algunos casos, puede aumentar el pronóstico hasta en un 50%.²⁰

En el estudio MARS, Treasure y colaboradores, evaluaron mediante un estudio multicéntrico, aleatorizado controlado no ciego llevado a cabo del 2005 al 2008 en Reino Unido, la supervivencia, complicaciones y calidad de vida después de neumonectomía extrapleural posterior a quimioterapia de inducción. De los 50 pacientes que se incluyeron en el estudio, se aleatorizaron 24 para el grupo de EPP y 26 para el de No EPP, sin embargo sólo 16 de los 24 pacientes se logró realizar la EPP. Los resultados fueron un HR ajustado de 2.75 para la supervivencia global para la EPP. La supervivencia global fue de 14.4 meses vs 19.5 meses para el grupo de EPP y No EPP respectivamente, con una mortalidad muy elevada que lo reportado en la literatura (19% EPP vs 6.5% No EPP). Los autores concluyeron que los resultados

mostraron que el abordaje quirúrgico extenso no ofrece una ventaja en la sobrevida de los pacientes con MPM comparada con el tratamiento sólo con quimioterapia. El estudio tuvo varias limitaciones importantes como pérdida importante de pacientes durante el estudio, llegando a conclusiones con los 16 pacientes que se sometieron a la cirugía cuando al inicio del estudio se menciona que se requerían 670 pacientes para identificar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la sobrevida global. También hubo algunas violaciones al protocolo, por ejemplo 1 paciente del grupo No EPP murió después de que se le realizó la cirugía en un centro que no estaba incluido en el estudio.^{21, 22}

En un análisis retrospectivo realizado en el 2008, de 663 pacientes que fueron sometidos a EPP o P/D, se encontró una mortalidad del 7% en el grupo de EPP comparado con 4% en el grupo de P/D, las complicaciones respiratorias graves se presentaron en el 10% de los pacientes sometidos a EPP vs 6.4% en el grupo de P/D. La sobrevida fue de 16 meses y 12 meses para P/D vs EPP respectivamente ($p < 0.001$). Al hacer el análisis por estadio clínico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos procedimientos en cada etapa clínica; la media de sobrevida fue de 38 meses en etapa I, 19 meses en etapa II, 11 meses en etapa III y 7 meses en etapa IV, cabe señalar que la sobrevida fue calculada a partir de la fecha de cirugía hasta la fecha de muerte o el último contacto de seguimiento.^{1, 23}

Bovolato y colaboradores, en un estudio retrospectivo, multicéntrico, de 1982 a 2012, incluyeron 1365 pacientes, encontraron que los pacientes que recibieron quimioterapia tuvieron una media de sobrevida de 11.7 meses (95% IC, 10.5-12.5), en el grupo de pleurectomía con decorticación fue de 20.5 meses (95% IC, 18.2-23.1) y en el grupo de EPP de 18.8 meses (95% IC, 17.2- 20.9). Diferencias que no se encuentran al incluir en el análisis únicamente a pacientes con pronóstico favorable.²

Baldini y colaboradores, estudiaron una cohorte de 169 pacientes con mesotelioma pleural maligno con el objetivo de describir los patrones de fallo después de la EPP. Los pacientes habían sido sometidos a EPP sin haber recibido quimioterapia previamente. El 78% de los pacientes recibió quimioterapia intraoperatoria hipertérmica, 45% recibió quimioterapia adyuvante y 42% radioterapia. La media de seguimiento de 83 meses, la media de recurrencia fue de 13.1 meses con una media de sobrevida de 15 meses. Los sitios de recurrencia fueron hemitórax ipsilateral o mediastino (54%), abdomen (39%), hemitórax contralateral (28%),

sitios a distancia (5%). Al entender los patrones específicos de fallo después de las diferentes estrategias de tratamiento, se podrá conocer hacia donde deben ir dirigidos los tratamientos.²⁴

Un metaanálisis realizado en 2015, comparó la sobrevida después de la EPP (1,391 pacientes) y P/D (1,512 pacientes), sugiriendo que el abordaje quirúrgico más invasivo (EPP) se asocia a una mortalidad mayor a 30 días [4.5% en el grupo de EPP vs 1.7% en el grupo de P/D ($p < 0.05$)], aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en mortalidad a 2 años (23.8% en el grupo de EPP vs 25% en el grupo de P/D $p = 0.08$). Los pacientes sometidos a EPP tuvieron más complicaciones que los del grupo P/D, las principales fueron infecciones locales, infecciones sistémicas y arritmias.²⁵

La EPP es un abordaje quirúrgico más invasivo que la P/D, por lo que se asocia a mayor mortalidad y morbilidad. El sustento para seguir realizando la EPP, es que con ésta se tiene un mejor control local de la enfermedad, así como un campo en donde se puede utilizar la radioterapia a altas dosis. Hasta la fecha, no existen estudios prospectivos aleatorizados que comparen la EPP y P/D o algún otro abordaje quirúrgico radical. Sin embargo, muchas series retrospectivas no han demostrado diferencias o mayor sobrevida con una técnica sobre la otra; incluso existen 2 meta-análisis, los cuales llegaron a las mismas conclusiones.^{25, 26} A pesar de lo anterior, conforme pasa el tiempo y se acumula más evidencia científica se ha observado que la P/D ofrece una mayor sobrevida en comparación con la EPP, así como menos complicaciones.²⁷ La IMIG recomienda que el tipo de cirugía que se debe realizar depende de varios factores clínicos, así como del juicio quirúrgico y experiencia del cirujano.¹⁵

Terapia multimodal:

Debido a que la terapia en una sola modalidad ha mostrado ser inefectiva como tratamiento para el MPM, surgió lo que se conoce como terapia multimodal, la cual se basa en administrar quimioterapia de inducción, generalmente 3 ciclos de cisplatino/antifolato, seguida de cirugía y posteriormente radioterapia.¹

Weder y colaboradores realizaron un estudio prospectivo, multicéntrico, evaluando la terapia trimodal (quimioterapia neoadyuvante, seguida de pneumonectomía extra pleural (EPP) y radioterapia adyuvante), en pacientes con diagnóstico de MPM, en estudio clínico T1-T3, N0-2, M0 con enfermedad resecable y con adecuadas pruebas de función respiratorias para la

resección, con adecuado escala funcional(ECOG 0-2) . Incluyendo calidad de vida entre los resultados. Se reclutaron 61 participantes, de los cuales 37n(61%) completaron la terapia trimodal, la vida media del grupo fue de 23 meses (95%, IC 16.6%-32.9%). Al evaluar la calidad de vida no se encontró diferencia entre el grupo quirúrgico y no quirúrgico.²⁸

La organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC por sus siglas en inglés) estudió la factibilidad de la terapia multimodal en un estudio fase II, en el que los pacientes con diagnóstico de mesotelioma (estadio clínico T3N1M0 o menor) recibían quimioterapia de inducción (cisplatino/Pemetrexed 3 ciclos) seguido de EPP dentro de las 3-8 semanas posteriores a la última dosis de quimioterapia, en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable y por último radioterapia entre 30-84 días posterior a la cirugía (54 Gy, 30 fracciones). El éxito del tratamiento se definió como un paciente que completó el protocolo y que se mantuvo vivo 90 días sin progresión de la enfermedad y sin toxicidad grado 3 o 4. De los 57 pacientes incluidos en el estudio, 42 fueron sometidos a EPP (73.7%) después de la quimioterapia de inducción y 37 pacientes completaron radioterapia (65%). La mortalidad a 90 días (de los 57 pacientes incluidos) fue de 6.5% con una sobrevida de 18.4 meses, con una tasa de sobrevida de 70.2% a 1 año y una media de sobrevida libre de progresión de 13.9 meses; comparado con los 37 pacientes que completaron la terapia trimodal que tuvieron una media de sobrevida de 33 meses. Sólo 24 (42.1%) pacientes tuvieron éxito en el tratamiento. Los resultados obtenidos de este estudio son consistentes con estudios previos multicéntricos fase II que evaluaron la terapia multimodal.^{1, 14}

Cao y colaboradores, realizaron una revisión sistemática de pacientes con diagnóstico de MPM, sometidos a neumonectomía extrapleural. Encontrando una media de sobrevida a 2, 3 y 5 años de 26.5-40%, 19-30% y de 10-19%, respectivamente. Además se observó que los pacientes que completaban la terapia multimodal tenían una sobrevida mayor a 20 meses.²⁹

El empleo de la terapia trimodal fue evaluada en una revisión sistemática que incluyó 16 estudios (incluyendo 5 estudios prospectivos y 1 estudio aleatorizado controlado). Un total de 744 pacientes fueron sometidos a EPP, de los cuales 612 recibieron terapia multimodal. La media de sobrevida fue de 12.8 a 46.9 meses, con una sobrevida libre de enfermedad de 10-16.3 meses y una mortalidad transquirúrgica 0-12.5%. Los autores concluyeron que la EPP tiene una tasa de mortalidad aceptable y en el contexto de la terapia trimodal puede ofrecer una mayor sobrevida a largo plazo en pacientes seleccionados tratados en centros

especializados, sin embargo la evidencia hasta el momento en la literatura a cerca de la sobrevida en pacientes que recibieron terapia trimodal es inconsistente.³⁰

Taioli y colaboradores, en un estudio retrospectivo, evaluaron la sobrevida de 14,228 pacientes con MPM, encontrando que los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico tuvieron una sobrevida mayor (14.5 meses), en el grupo de cirugía más radioterapia la sobrevida fue de 13 meses, en comparación al grupo no sometido a cirugía sólo manejado con radioterapia con una media de sobrevida de 7.5 meses. Se observó que el grupo de pacientes tratados con cirugía más radioterapia tuvieron una sobrevida similar a los que sólo recibieron manejo quirúrgico. Concluyen que la terapia multimodal puede beneficiar a los pacientes con mesotelioma pleural maligno.⁷

Aunque la terapia multimodal parece ofrecer los mejores resultados hasta el momento para los pacientes con MPM, el tiempo de tratamiento es considerablemente largo, interviniendo múltiples factores que pueden influir en que gran cantidad de pacientes puedan fallecer o tener un deterioro considerable, lo que impide no llegar a completarla. Se requiere un grupo multidisciplinario con experiencia en el campo para administrar la terapia multimodal. Hasta el momento los estudios aleatorizados que se han realizado en este contexto han arrojado resultados contradictorios, sin embargo se debe tener en cuenta que realizar un estudio aleatorizado controlado en pacientes con MPM es un reto en todos los aspectos y que los resultados reportados en éstos generalmente son peores que los que se reportan en series de casos no controlados, lo cual no debe ser un impedimento para seguirlos realizando, ya que aún se requieren más estudios en este tema.²²

La cirugía como tratamiento paliativo.

Cuando los pacientes se encuentran en una etapa clínica avanzada, y cuando la resección quirúrgica completa no es posible, se puede realizar cirugía con un fin paliativo en la etapa final de la enfermedad, con el objetivo de reducir la cantidad de líquido en la cavidad pleural y permitir la re-expansión pulmonar. En estos casos, se prefiere que sea realizada mediante VATS, debido a que reduce los efectos perjudiciales de una toracotomía. Los procedimientos que se pueden realizar son pleurodesis con talco, pleurectomía parcial o subtotal; en los pacientes con una esperanza de vida mayor a 6 meses y que tengan el pulmón atrapado, se puede realizar oleurectomía parcial/decorticación visceral por VATS. Dichos procedimientos

no han demostrado extender la sobrevida, pero si tienen un impacto en el control de los síntomas y la calidad de vida.¹⁵

Opciones terapéuticas emergentes.

El tratamiento exitoso del mesotelioma dependerá del mejor entendimiento de la biología del mesotelioma. En los últimos años han surgido diferentes clases de terapias dirigidas, las cuales están siendo evaluadas. Dichos tratamientos van enfocados a mecanismos como: inhibidores de la tirosin kinasa (inhibidores de EGFR, inhibidores de VEGF), toxinas de anticuerpos conjugados, inhibidores de checkpoint inmunes, terapia génica vacunas, terapia fotodinámica, lavado con iodopovidona hipertérmica, crioterapia. Hasta el momento ninguno de los agentes en estudio ha mostrado mejorar la sobrevida, aunque algunos de éstos aún se encuentran bajo evaluación.²⁷

Pronóstico

El pronóstico en el MPM depende de varios factores, el involucro de los ganglios y la estirpe histológica, son los factores pronósticos que más impacto tienen en la sobrevida de los pacientes. El subtipo histológico sarcomatoide se considera como la estirpe de peor pronóstico y generalmente no se ofrece cirugía por tener un comportamiento y progresión más agresiva que el resto de los subtipos.¹⁵

En muchas series, la edad (menor de 70 o 50 años), subtipo histológico epitelioide, estado funcional y la etapa clínica (en particular la ausencia de metástasis a ganglios), son considerados factores de buen pronóstico.¹⁵

En un análisis de una base de datos multi-institucional, se reportó que la cirugía extensa (radical versus paliativa), y el tratamiento multimodal tienen un impacto positivo en el pronóstico. En este mismo estudio, se reportó que los pacientes en etapa clínica I, sometidos a EPP, tienen una media de sobrevida de 40 meses.¹³

Existe una revisión en la cual se reportó que las metástasis ganglionares tiene un impacto importante en la sobrevida posterior a la cirugía. Observando que los pacientes que tenían N1 y N2 positivos, la sobrevida era menor, mientras que metástasis en salto de N2, tenían un mejor pronóstico, incluso similar a pacientes con N1. Pacientes con MPM epitelioide que fueron sometidos a EPP con N0, tuvieron una media de sobrevida de 26 meses.³¹

JUSTIFICACIÓN

El mesotelioma pleural maligno se caracteriza por ser una enfermedad con pobre pronóstico. A pesar de las investigaciones extensas en el área, la sobrevida no ha mejorado con las diferentes intervenciones propuestas. Debido a que se trata de una enfermedad rara, es difícil coleccionar un número grande de casos para llevar a cabo estudios sobre los efectos de las diferentes modalidades terapéuticas. En México no hay referencia de la sobrevida de MPM en cuanto a los pacientes que reciben tratamiento quirúrgico y los que no.

Hasta el momento, los estudios realizados muestran que a pesar del desarrollo en las técnicas quirúrgicas y de radiación, el pronóstico de los pacientes no ha mejorado en los últimos 40 años. El tratamiento óptimo del MPM aún es un enigma sin resolver tanto para los oncólogos, neumólogos y cirujanos torácicos. El manejo quirúrgico en los pacientes con MPM se ha asociado a una sobrevida más alta que en los pacientes no operados, sugiriendo que la terapia multimodal puede tener un efecto benéfico, sin embargo aún se requiere más investigación en este campo.

El tipo de cirugía con intención a tratar en el MPM (EPP vs P/D) continua siendo un tema de debate, a pesar de contar en la actualidad con estudios retrospectivos, meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados, que orientan a que la P/D es mejor que la EPP, aún no se llega a un consenso en cuanto a cuál es el mejor abordaje quirúrgico.

El INER es un centro de referencia y concentración a nivel nacional de múltiples enfermedades respiratorias. El mesotelioma es una de las neoplasias malignas del tórax que se diagnostican con mayor frecuencia en el INER. El desarrollo de este estudio proporcionará información institucional que será de utilidad para generar nuevas hipótesis sobre la dirección futura hacia la formulación del tratamiento quirúrgico de los pacientes con mesotelioma pleural, basado en la evidencia científica. Así mismo, representa un esfuerzo para identificar los errores cometidos y la lección aprendida.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la supervivencia de pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron tratamiento quirúrgico *versus* los que no lo recibieron.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características clínicas de los pacientes con mesotelioma pleural maligno, en términos de su cuadro clínico, tiempo de padecimiento actual, resultados de laboratorio clínico, métodos diagnósticos y la etapa clínica al momento del diagnóstico.
2. Comparar variables seleccionadas como edad, estado funcional y esquema de quimioterapia en pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron tratamiento quirúrgico *versus* los que no lo recibieron.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y periodo del estudio

Serie de casos retrospectiva durante el periodo de Enero del 2012 a Junio del 2015

Lugar del estudio:

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Ciudad de México, hospital de referencia de tercer nivel de atención médica de población de escasos recursos, en su mayoría del área metropolitana y estados cercanos a la Ciudad de México.

Descripción de la población de estudio

Pacientes con diagnóstico histopatológico de mesotelioma pleural maligno atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo comprendido entre el 01 de Enero del 2012 al 30 de Junio del 2015

Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión

1. Casos con diagnóstico histopatológico de mesotelioma pleural maligno

Criterios de exclusión

1. Expediente clínico incompleto
2. Diagnóstico inconcluso

Tamaño de la muestra

De acuerdo a los datos obtenidos a partir del Departamento de Bioestadística del INER, se tienen registrados 147 casos con diagnóstico de mesotelioma pleural maligno durante el periodo de estudio 01 de Enero del 2012 al 30 de Junio del 2015.

Procedimientos del estudio

La fuente de información fue el expediente clínico que se encuentra acorde a la normatividad del Instituto y los estándares de la Norma Oficial Mexicana para el expediente clínico (NOM-004-S S A3-2012).

Se solicitaron los expedientes para su revisión, se recogieron las variables mediante un formato estandarizado para el estudio, posteriormente se vació la información en una hoja de Excel.

Se hizo una llamada al teléfono registrado del paciente, para coleccionar el resto de los datos necesarios.

En caso de que al momento de la llamada, el paciente continuara vivo, se investigó de forma intencionada recurrencia, intervalo libre de enfermedad y sobrevida.

El diagnóstico de mesotelioma se basó en la confirmación histológica, realizada por patólogos con más de diez años de experiencia en patología pulmonar.

Para la etapa clínica, se utilizó el sistema TNM para mesotelioma 7ma. Edición.

Todos los casos tuvieron estudios de imagen de tórax que consistió en radiografía de tórax, tomografía computada de tórax y abdomen superior, entre otros. Para casos seleccionados se realizó estadificación ganglionar mediante mediastinoscopia o EBUS y se tuvo disponibilidad de estudio de PET-CT, especialmente aquellos que se consideraron para tratamiento quirúrgico.

Variables del estudio

Se incluyeron las características generales de los sujetos (edad, sexo, escolaridad, nivel socioeconómico, lugar de nacimiento, lugar de residencia), antecedentes de cáncer de pulmón en familiares de primer grado, comorbilidades, antecedentes de exposición a tabaquismo, exposición a asbesto laboral y en vivienda. La historia de tabaquismo incluyó el previo y actual en una variable como si o no y, estratificado de acuerdo al índice tabáquico (0= sin

tabaquismo 1= > 10 paquetes año, 2= 10-30 paquetes año y 3= > 30 paquetes año. El tabaquismo pasivo o exposición al humo de tabaco ambiental (HTA) se evaluó como si o no.

Para la obtención de la información sobre exposición a humo de leña, se les preguntó a los pacientes que usan para cocinar, cuando respondían leña, ésta se tomó como expuesto. La variable humo de leña se estudió como dicotómica: exposición si o no. Se midió la dosis acumulada con el índice de exposición a humo de leña (IEHL) mismo que se calculó multiplicando el número de años por las horas de exposición al día.

El nivel socioeconómico se midió acorde al sistema institucional. Este se construye a partir de un cuestionario estandarizado que realizan las trabajadoras sociales a los pacientes e incluye datos relacionados a la ocupación, ingreso familiar, tipo de construcción de la vivienda, si es rentada o propiedad, residencia actual urbana o rural, disponibilidad de servicios como electricidad, agua, gas, número de miembros de la familia en la vivienda, nivel de educación, número de hijos y quienes van a la escuela. Los niveles van desde 1x que es el paciente exento de pago con el menor nivel socioeconómico, seguido del 1 y hasta el 6.

Se registraron los síntomas, tiempo del padecimiento actual, procedimientos de diagnóstico para la obtención de muestra histológica, histopatología, estado funcional de acuerdo a la escala de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y Karnofsky, etapa clínica de la enfermedad de acuerdo a la clasificación TNM para mesotelioma 7ma. edición, estudios de laboratorio clínico (biometría hemática y química clínica), tratamiento antineoplásico inicial, tratamiento quirúrgico, tipo de tratamiento quirúrgico, complicaciones quirúrgicas y estado vital.

El estado vital se identificó mediante la fecha de la última consulta. Si ésta es mayor o igual a dos meses conforme a la fecha de la revisión del expediente, se realizó una llamada telefónica al paciente o su familia.

La supervivencia global se definió como el tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico y la fecha de defunción, pérdida de seguimiento o en el caso de que continuaban vivos, fecha de último contacto.

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico Stata versión 15.1

Se analizaron de forma descriptiva las características generales de los pacientes, las variables clínicas, de laboratorio y variable desenlace muerte de la población de estudio.

La estadística descriptiva para variables numéricas se hizo mediante estadística no paramétrica. Las variables categóricas se resumieron como frecuencias y porcentajes.

Las comparaciones entre dos grupos (cirugía vs no cirugía) se realizó mediante estadística no paramétrica con la prueba U-Mann-Whitney para variables numéricas. Para la comparación de frecuencias se utilizó la prueba de J_i^2 de Pearson.

Se construyó la tabla de vida de la información recabada por intervalo de tiempo que incluyó: comportamiento de la mortalidad, supervivencia y tasa de riesgo entre otras características de los pacientes en la muestra.

Se realizó análisis de supervivencia mediante el uso de curvas de Kaplan Meier, para la población total y por separado de acuerdo al tratamiento quirúrgico vs no tratamiento quirúrgico.

Aspectos éticos

El protocolo fue sometido a las Comisiones de Ciencia y Ética del Instituto.

Todos los resultados se manejaron para garantizar la protección de los derechos individuales y mantener la confidencialidad.

En los casos en que fue necesario el contacto del paciente por teléfono, el investigador del estudio se identificó y solicitó la autorización para obtener la información.

Todos los registros se guardaron en un lugar seguro. Debido a la naturaleza de los datos, el mantener la confidencialidad de la información clínica es de alta prioridad. Los cuestionarios fueron colocados en estantes accesibles sólo a personal seleccionado. Todos los reportes y publicaciones hicieron referencia únicamente a datos agrupados.

RESULTADOS

De Enero del 2012 al 30 de Junio del 2015, se registró un total de 147 pacientes, de los cuales fueron elegibles para el análisis 122. En la figura 1, se observa el diagrama de flujo de la selección de pacientes.

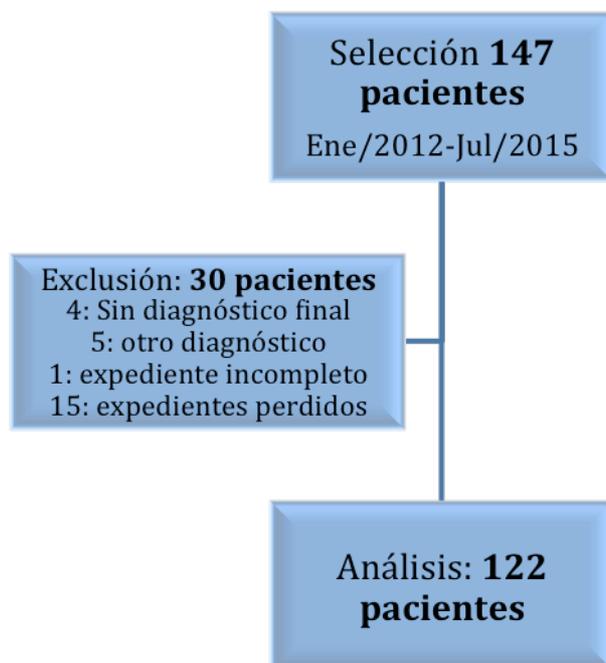


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra la selección de pacientes inicial, pacientes excluidos y los motivos de exclusión, así como el número de pacientes incluidos en el análisis final de datos

De los 122 pacientes seleccionados para el análisis con diagnóstico de mesotelioma pleural maligno, el 71% fueron hombres, con un promedio de edad de 63 años (± 12). El 69.7% contaban con algún tipo de exposición a asbesto. El 36.9% y 11.5% contaban con antecedente familiar de cáncer de cualquier tipo o de pulmón, respectivamente, sin embargo en ningún paciente se encontró antecedente de algún familiar con mesotelioma. El 59% de los pacientes contaban con tabaquismo activo o pasado al momento del diagnóstico, la mediana de índice tabáquico fue de 7.5 paquetes/año; así como el antecedente de exposición a humo de leña estuvo presente en el 34.4% de los pacientes, con una mediana (ICC 25-75) de índice de exposición de 42.5 hrs/año. El 48.36% de los pacientes tenían alguna comorbilidad, las más frecuentes fueron Hipertensión arterial sistémica (27.9%) y Diabetes mellitus tipo 2 (21.31%) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes con mesotelioma

Variable	Población total
Edad ^a	63 (12)
Sexo hombre n (%)	87 (71%)
Alguna exposición laboral de riesgo	63 (51.6%)
Algún tipo de exposición a asbesto n(%)	85 (69.7%)
Exposición laboral a asbesto	29 (23.8%)
Vivienda con techo de lámina de asbesto	53 (43.8%)
Laboral y vivienda	31 (25.4%)
Residencias más frecuentes (5 a 10 casos) ^d	46 (37.7%)
Antecedentes familiares de cáncer n(%) ^c	45 (36.9%)
Antecedente familiar de cáncer de pulmón	14(11.5%)
Tabaquismo actual o pasado n(%)	72 (59%)
Índice tabáquico ^b	7.5 (1.5-20)
Humo de leña n(%)	42 (34.4%)
Índice de humo de leña ^b	42.5 (20-146)
Años de escolaridad ^d	6(4-9)
Comorbilidades	
Alguna comorbilidad	59 (48.36%)
Diabetes	26 (21.31%)
Hipertensión arterial	34 (27.9%)
Días de estancia hospitalaria ^d	18 (13-23)
Defunciones	50 (41%)

^aPromedio (desviación estándar) ^bMediana (intervalo intercuartil 25-75) ^cAtizapán de Zaragoza, Cuautitlán Izcalli, Ecatepec, Gustavo A Madero, Nezahualcóyotl, Tlalpan, Tlanepantla. ^dPulmón, próstata, mama y páncreas los más frecuentes

El número de médicos que los pacientes visitaron antes de ser referidos al INER para su diagnóstico fue de 2 (\pm 1). La mediana (IIC 25-75) del padecimiento actual fue de 137 (85-258) días. Los síntomas principales referidos fueron disnea (91.8%), tos (86.9%), dolor

torácico (76.2%) y pérdida de peso (73.8%). El 45.1% presentaron desaturación ($SpO_2 < 90\%$) medida por oximetría de pulso, a su ingreso (Cuadro 2).

Cuadro 2. Síntomas, signos y estado funcional de los casos con mesotelioma pleural.

Variable	Población total N(%)
Tiempo del padecimiento actual (días) ^a	137 (85-258)
Síntomas	
Tos	106 (86.9%)
Expectoración	62 (50.8%)
Disnea	112 (91.8%)
Hemoptisis	1 (0.82%)
Hemoptoicos	3 (2.46%)
Dolor torácico	93 (76.2%)
Fiebre	28 (23%)
Fatiga	50 (41%)
Anorexia	32 (26.2%)
Pérdida de peso	90 (73.8%)
Kilogramos perdidos ^a	8 (4-12)
Número de médicos vistos por el paciente antes de su referencia al instituto ^b	2 (1)
Desaturación	55 (45.1%)

Las variables están en frecuencia y porcentaje a menos que se especifique otra forma de medida de resumen.

^aMediana (intervalo intercuartil), ^bPromedio (desviación estándar)

Respecto al derrame pleural, se encontró estuvo presente en el 91.8% de los pacientes a su ingreso, más del 60% de los pacientes presentó un derrame de más de la mitad del hemitórax o masivo, siendo el lado derecho el más frecuente (52.7%). La mediana (IIC 25-75) de Adenosindesaminasa (ADA) pleural fue de 22.2 (14-39.5) U/L, sólo el 29.4% de los pacientes tuvo un nivel de ADA mayor al punto de corte.

Cuadro 3. Características clínicas y bioquímicas del derrame pleural por mesotelioma pleural

Variables	Población total N(%)
Derrame pleural	112 (91.8%)
Lado	
Derecho	59 (52.7%)

Izquierdo	53 (47.3%)
Tamaño del derrame con respecto al hemitórax	
Menos de la mitad	18/104 (17.3%)
Mitad	9/104 (8.7%)
Más de la mitad	17/104 (16.3%)
Masivo	60/104 (57.7%)
Adenosíndesaminasa U/L^a	22.2 (14-39.5)
Adenosíndesaminasa > 30 U/L	20/68 (29.4%)
Lactato pleural	5.8 (3.9-7.8)

Se encontraron alteraciones en los estudios de laboratorio al momento del diagnóstico, tales como leucocitosis (14.8% de los pacientes), linfopenia (17.2%), neutrofilia (17.2%), anemia (15.6%) e hipoalbuminemia (37.7%), sin embargo no se estudió ninguna asociación de estas variables con el pronóstico de los pacientes (Cuadro 4).

Cuadro 4. Variables seleccionadas de laboratorio clínico en pacientes con mesotelioma pleural al momento del diagnóstico.

Variable	Población total n (%)
Leucocitosis (> 12,000)	18 (14.8)
Linfopenia	21 (17.2)
Neutrofilia	21 (17.2)
Anemia	19 (15.6)
Hipoalbuminemia	46 (37.7)

Todos los pacientes incluidos, contaban con tomografía de tórax y abdomen superior, sólo el 23.8% de los pacientes contaban con PET-CT.

En cuanto a los métodos diagnósticos utilizados, los más frecuentes fueron biopsia pleural por toracoscopia (VATS) (41%), biopsia pleural cerrada con aguja de Abrams o Cope (36.9%) y biopsia pleural guiada por ultrasonido con tru-cut (20.5%), con rendimientos diagnósticos entre el 77.8%-98% (Cuadro 5).

Cuadro 5. Procedimientos de diagnóstico realizados para la obtención de muestras histopatológicas y tipo histológico en 122 casos

Procedimiento diagnóstico	N(%)	Frecuencia con la que el procedimiento estableció el diagnóstico
Toracoscopia	50 (41)	49/50 (98%)
Biopsia pleural cerrada	45 (36.9)	35/45 (77.8%)
Fibrobroncoscopia	20 (16.4)	1/20 (5%)
Biopsia guiada por ultrasonido	25 (20.5)	24/25 (96%)
Biopsia por toracotomía	8 (6.5)	8/8 (100%)
Biopsia pleural a cielo abierto	5 (4)	5/5 (100%)
Biopsia guiada por tomografía	2 (1.6)	2/2 (100%)
PET-CT	29 (23.8)	
Tipo histológico	N (%)	
Epitelioide	117 (96)	
Sarcomatoide	3 (2.4)	
Mixto o bifásico	2 (1.6)	

Del total de pacientes incluidos en el análisis (122 pacientes), el 16.4% (20), fueron sometidos a cirugía como parte de su tratamiento, a 8 pacientes (40%) se les realizó pleurectomía/decorticación, a 8 pacientes (40%) neumonectomía extrapleural, y en 4 pacientes (20%) no fue posible realizar la cirugía planeada por irresecabilidad al momento de la cirugía (Cuadro 6). Al comparar los grupos de pacientes sometidos a cirugía vs no cirugía, se encontró que el promedio de edad en el grupo de cirugía fue de 57 años vs 64 años en el grupo de no cirugía ($p= 0.179$). En cuanto al estado funcional, el 55.5% de los pacientes se encontraron con un ECOG 2 y Karnofsky entre 80-70%; al realizar la comparación entre los grupos de Cirugía vs No cirugía no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al estado funcional, pero si se observó una tendencia de un mejor estado funcional en el grupo de Cirugía. Los pacientes sometidos a cirugía se encontraban en etapa clínica más temprana: II (30%) y III (45%), mientras que en el grupo de no cirugía el 52.9% se encontraba en etapa clínica IV ($p= 0.006$) (Cuadro 6).

Cuadro 6. Edad, estado funcional y etapa al momento del diagnóstico en casos de mesotelioma pleural

Variable	Población total n= 122	Cirugía n= 20 (16.4%)	No cirugía n= 102 (83.6%)	Valor de p
Edad^a	63 (12)	57 (8)	64 (12)	0.0179 ^c
ECOG (n=101)				
0	2/101 (1.9%)	2 (10%)	9/81 (11.1%)	0.004
1	10/101 (9.9%)	1 (5%)	40/81 (49.4%)	
2	56/101 (55.5%)	16 (80%)	20/81 (24.7%)	
3	21/101 (20.8%)	1 (5%)	9/81 (11.1%)	
4	12/101 (11.9%)	-----	3/81 (3.7%)	
ECOG >2	89 (88.1%)	17 (85%)	72/81 (88.9%)	0.630
Karnofsky (n =100)				
100-90	39/100 (39%)	12 (60%)	27/80 (33.8%)	0.326
80-70	47/100 (47%)	8 (40%)	39/80 (48.7%)	
60-20	14/100 (14%)	----	14/80 (17.5%)	
Karnofsky < 70	31/100 (31%)	2 (10%)	29/80 (36.2%)	0.023
Etapa clínica N = 105				
IB	2/105 (1.9%)	1 (5%)	1/85 (1.1%)	0.006
II	12/105 (11.4%)	6 (30%)	6 /85(7%)	
III	42/105 (40%)	9 (45%)	33/85 (38.8%)	
IV	49/105 (46.7%)	4 (20%)	45/85 (52.9%)	
Etapa clínica IV versus IB, II, III	49/105 (46.7%)	4 (20%)	45/85 (52.9%)	0.008

^aPromedio (desviación estándar). Las variables están en frecuencia y porcentaje a menos que se especifique otra forma de medida de resumen. ^cPrueba de t

En cuanto al tratamiento a base de quimioterapia, de los 122 pacientes incluidos, el 79.5% (97) pacientes, recibieron quimioterapia, y de éstos, el 41.7% (40) recibió un esquema a base de Pemetrexed + platino como primera línea, recibiendo entre 1-6 líneas diferentes de

quimioterapia; los motivos principales de cambio de línea de tratamiento fue por progresión de la enfermedad, efectos adversos graves o falta de recursos económicos. Al realizar la comparación entre el grupo de Cirugía vs No cirugía, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las variables mencionadas anteriormente ($p>0.05$) (Cuadro 7).

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 199 (112-336) días, para la población total, 323 (102-438) días en el grupo de Cirugía y 175 (112-262) días, en el grupo de No cirugía, al realizar la comparación entre grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.1126$) (Cuadro 7).

La mediana de supervivencia fue de 285 días (69-536) para la población total, 473 días (367-1,232) para el grupo de Cirugía y 217 días (42-478) en el grupo de No cirugía; al realizar la comparación entre grupos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de pacientes sometidos a cirugía ($p=0.0004$) (Cuadro 7).

Cuadro 7. Modalidades de tratamiento de casos con mesotelioma pleural.

Variable	Población total n= 122	Cirugía n= 20 (16.4%)	No cirugía n= 102 (83.6%)	Valor de p
Quimioterapia	97 (79.5%)	18 (90%)	79 (77.5%)	0.204
Quimioterapia a base de pemetrexed	40 (41.7%)	9/18 (50%)	31/78 (39.7%)	0.426
Líneas de quimioterapia	2 (1-3) Min-max (1-6)	2 (2-4) Min-max (1-5)	1 (1-2) Min-max (1-6)	0.0113
Complicaciones de la quimioterapia*	48/97 (49.5%)	8/18 (38.9%)	41/79 (51.9%)	0.319
Tiempo en días entre el inicio del tratamiento oncológico y la progresión	61/122 199 (112-336)	14/20 323 (102-438)	47/102 175 (112-262)	0.1126
n/n mediana (IIC)				
Tiempo en días entre el diagnóstico y la		162 (84-225)		

realización de la cirugía**mediana (IIC)**

Tipo de cirugía	n (%)			
Pleurectomía/Decorticación	8 (40)			
Neumonectomía extrapleural	8 (40)			
Irreseccable	4 (20)			
Tiempo en días desde el diagnóstico hasta la defunción ^b	285 (69-536)	473 (367-1232)	217 (42-478)	0.0004

Las variables están en frecuencia y porcentaje a menos que se especifique otra forma de medida de resumen.

^aMediana (intervalo intercuartil), ^bPromedio (desviación estándar) ^cPrueba de t

*Anemia y neutropenia las más frecuentes.

Se realizó un análisis de supervivencia por años, encontrando una supervivencia global del 74%, 51%, 36%, 22% y 7% a 1,2, 3,4-5 y 6 años respectivamente. Al comparar los grupos de cirugía vs no cirugía, se encontró una supervivencia del 95% vs 69% a 1 año en cada grupo respectivamente, y de 58% vs 0% a 6 años, en cada grupo respectivamente (Cuadro 8).

Cuadro 8. Supervivencia en casos de mesotelioma pleural en la población total y de acuerdo al estatus de cirugía.

	1 año	2 años	3 años	4-5 años	6 años
	Supervivencia (%) (IC 95%)				
Población total	74 (64-81)	51 (39-62)	36 (23-49)	22 (10-36)	7 (0-32)
Cirugía	93 (63-99)	73 (35-90)	73 (36-90)	58 (21-83)	58 (21-83)
Sin cirugía	69 (57-78)	40 (26-54)	20 (8-35)	8 (1-26)	----

En las gráficas 2 y 3, se muestran las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia para la población total y la comparación entre el grupo de Cirugía Vs No cirugía, encontrando una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de Cirugía (p=0.0036).

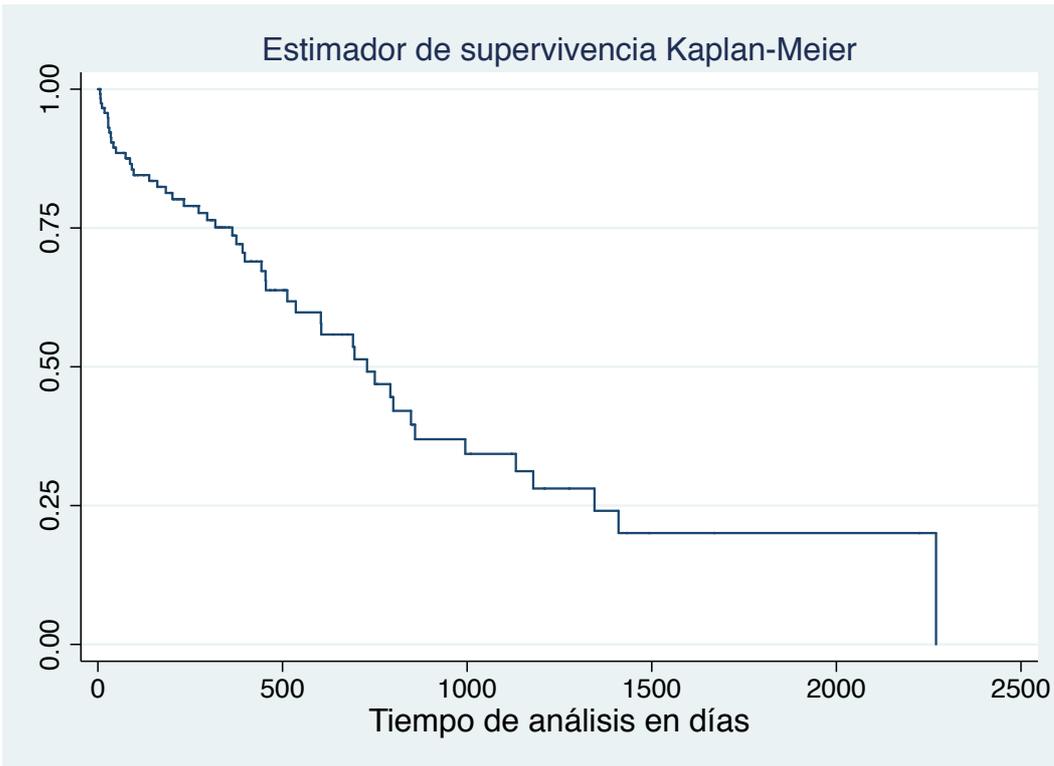


Figura 2. Gráfica de supervivencia global de pacientes con mesotelioma pleural

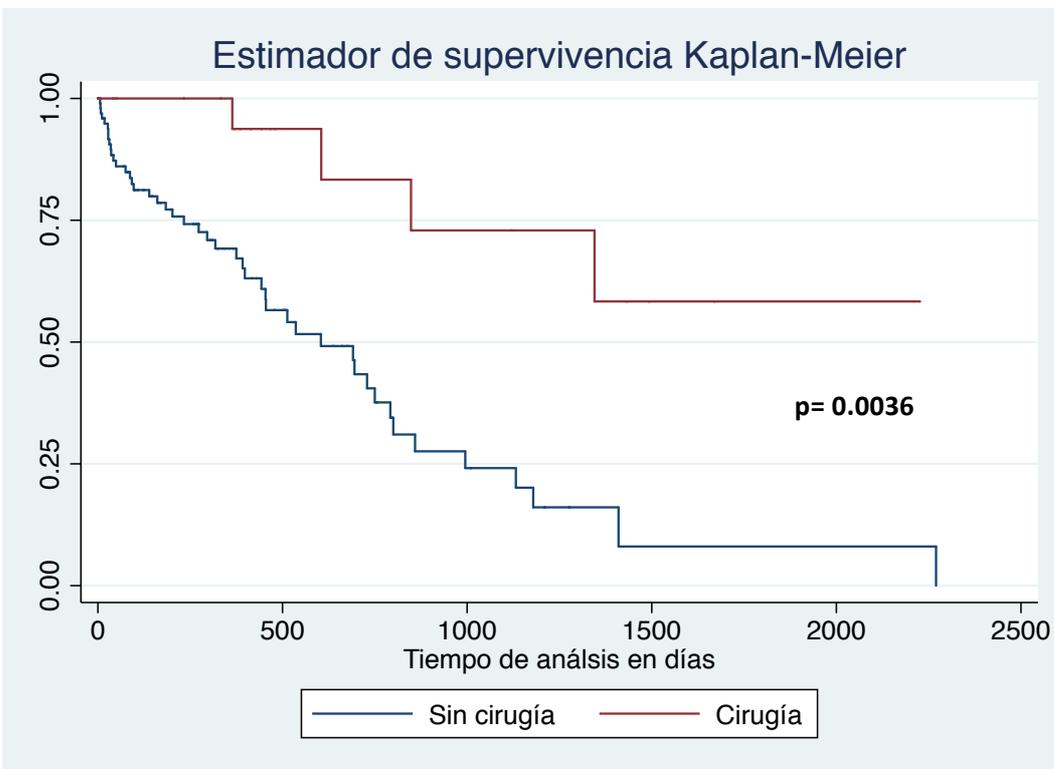


Figura 3. Gráfica de supervivencia de pacientes con mesotelioma pleural con cirugía y sin cirugía.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demostró que los pacientes sometidos a cirugía tienen una supervivencia mayor que los pacientes no operados, con una diferencia estadísticamente significativa; sin embargo la supervivencia en nuestro estudio se encuentra muy por debajo de las cifras reportadas en otros estudios. La supervivencia en los pacientes operados en nuestro estudio fue de 473 días (15.7 meses) vs 217 días (7.2 meses) en los pacientes no sometidos a cirugía, cifras similares a las encontradas en el estudio SEER⁷, pero más bajas en comparación a los estudios realizados por Sugarbaker y cols.³¹ en el 2014 donde reportó una supervivencia de 18 meses para el grupo de pacientes sometidos a EPP, Bovolato y cols.² en el 2014, reportaron también, en un estudio retrospectivo una media de supervivencia de 11.7 meses para el grupo de quimioterapia, 20.5 meses para el grupo sometido a P/D y 18.8 meses para el grupo de EPP.

A pesar de que el 53.3% (56) de los pacientes incluidos en el análisis, se encontraban en etapas quirúrgicas, sólo el 16.4% (20) pacientes se sometieron a cirugía como parte de su tratamiento, por lo cual es importante evaluar que otras variables intervienen en la decisión de cuáles son los pacientes candidatos a cirugía y cuáles no, en nuestra institución.

La media de edad al momento del diagnóstico y el sexo, en los pacientes de nuestro estudio corresponde a la reportada en estudios previos^{1, 7, 9, 32}, así como el antecedente de exposición a asbesto en nuestro estudio estaba presente en el 69.7% de los pacientes, siendo menor al promedio reportado en otros estudios^{11, 12}, los síntomas más frecuentes que fueron disnea, tos, dolor torácico y pérdida de peso son consistentes a los ya reportados¹.

Nuestro estudio cuenta con varias limitaciones, ya que al ser un estudio retrospectivo hubo algunos datos faltantes, así como no fue posible evaluar la calidad de vida con el fin de comparar si había diferencias entre los dos grupos de estudio. Otra limitante fue que no se pudo contactar a todos los pacientes de los cuales se tuvo pérdida de seguimiento, el cual fue un porcentaje alto 46.7% (57 pacientes).

Debido a que en el INER se reciben pacientes de toda la República mexicana, así como la mayoría con un nivel socioeconómico bajo, al egreso hospitalario una gran cantidad de pacientes regresan a su lugar de residencia por lo cual se pierde su seguimiento y por lo tanto no se tiene la oportunidad de ofrecer un tratamiento y seguimiento estrecho en el instituto; los pacientes que permanecen siendo atendidos en el instituto cuentan con bajos recursos por lo

que no siempre les es posible costear su tratamiento antineoplásico y el resto del tratamiento médico de soporte, cómo lo es el oxígeno suplementario, analgésicos, entre otros.

CONCLUSIONES

Concluimos que el grupo de pacientes sometidos a cirugía tienen una mayor supervivencia comparados con el grupo de pacientes no operados.

Los pacientes del grupo de cirugía tenían una menor edad, un mejor estado funcional y estadios clínicos más tempranos, que los pacientes no sometidos a cirugía.

El tratamiento óptimo para los pacientes con MPM continua siendo un tema de debate. A pesar de que se ha observado una marcada diferencia en la supervivencia de los pacientes a favor de los que son sometidos a cirugía, no se cuenta con un consenso acerca de a qué pacientes operar y a cuáles no.

La información obtenida con este estudio nos muestra el panorama de los pacientes que son atendidos y diagnosticados en el INER, pudimos observar que no existen criterios uniformes para la toma de decisiones de tratamiento. Por lo nuestro estudio marca la pauta a generarnos preguntas sobre cómo están siendo evaluados los pacientes, así como aspectos que se deben mejorar en el equipo multidisciplinario involucrado en el tratamiento de los pacientes con mesotelioma, como lo son los neumólogos, oncólogos, cirujanos de tórax, psicología, cuidados paliativos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baas P, Fennell D, Kerr KM, van Schil PE, Haas RL, Peters S. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(5):v31-v39. doi:10.1093/annonc/mdv199.
2. Bovolato P, Casadio C, Bille a, et al. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma?: A multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. *J Thorac Oncol*. 2014;9(3):390-396. doi:10.1097/JTO.0000000000000064.
3. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2009;27(12):2081-2090. doi:10.1200/JCO.2008.19.8523.
4. Rodríguez Panadero F. Diagnóstico y tratamiento del mesotelioma pleural maligno. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(4):177-184. doi:10.1016/j.arbres.2014.06.005.
5. Arrieta O, López-Macías D, Mendoza-García V-O, et al. A phase II trial of prolonged, continuous infusion of low-dose gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(5):975-982. doi:10.1007/s00280-014-2429-5.
6. Echeگویen-carmona R. Epidemiología clínica del mesotelioma pleural maligno en el INER. *Neumol Cir Torax*. 2012;71(3):219-225.
7. Taioli E, Wolf AS, Camacho-Rivera M, et al. Determinants of survival in malignant pleural mesothelioma: A surveillance, epidemiology, and end results (SEER) Study of 14,228 Patients. *PLoS One*. 2015;10(12):1-8. doi:10.1371/journal.pone.0145039.
8. Caloca JV, Heredero RM. Frecuencia del mesotelioma maligno. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2003;16(3):150-157.
9. Aguilar-Madrid G, Juárez-Pérez CA, Markowitz S, Hernández-Ávila M, Sánchez Román FR, Vázquez Grameix JH. Globalization and the transfer of hazardous industry: Asbestos in Mexico, 1979-2000. *Int J Occup Environ Health*. 2003;9(3):272-279. doi:10.1179/oeh.2003.9.3.272.

10. Hernández-Solís A, García-Hernández C, Reding-Bernal A, Humberto Cruz-Ortiz, Cicero-Sabido R. Mesotelioma maligno: factores de riesgo, experiencia en el Hospital General de México. *Rev Médica Del Hosp Gen México*. 2013;81(4):312-316.
11. Larson T, Melnikova N, Davis SI, Jamison P. Incidence and Descriptive Epidemiology of. 2002:1999-2002.
12. Robinson BWS, Lake RA. Advances in Malignant Mesothelioma. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1591-1603. doi:10.1056/NEJMra050152.
13. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol*. 2012;7(11):1631-1639. doi:10.1097/JTO.0b013e31826915f1.
14. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1362-1369. doi:10.1183/09031936.00039510.
15. Bertoglio P, Waller DA. The role of thoracic surgery in the management of mesothelioma: an expert opinion on the limited evidence. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(6):663-672. doi:10.1586/17476348.2016.1171147.
16. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10026):1405-1414. doi:10.1016/S0140-6736(15)01238-6.
17. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): A randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1651-1658. doi:10.1016/S1470-2045(15)00208-9.
18. Cho BCJ, Feld R, Leighl N, et al. A Feasibility Study Evaluating Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy: The “SMART” Approach for Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2014;9(3):397-402. doi:10.1097/JTO.0000000000000078.

19. Vlahu T, Vigneswaran WT. Pleurectomy and Decortication. *Ann Transl Med.* 2017;5(11):246. doi:10.21037/atm.2017.04.03.
20. Utley M, Fiorentino F, Treasure T. Obtaining an upper estimate of the survival benefit associated with surgery for mesothelioma. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2010;38(3):241-244. doi:10.1016/j.ejcts.2010.02.028.
21. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):763-772. doi:10.1016/S1470-2045(11)70149-8.
22. Waller DA, Dawson AG. Randomized controlled trials in malignant pleural mesothelioma surgery—mistakes made and lessons learned. *Ann Transl Med.* 2017;5(11):240-240. doi:10.21037/atm.2017.04.05.
23. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: Results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(3):620-626. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.10.054.
24. Baldini EH, Richards WG, Gill R, et al. Updated patterns of failure after multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(5):1374-1381. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.10.128.
25. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(2):472-480. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.09.056.
26. Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2014;83(2):240-245. doi:10.1016/j.lungcan.2013.11.026.
27. Cameron RB, Kotova S, Wong R. New and emerging therapeutic options for malignant pleural mesothelioma: review of early clinical trials. *Cancer Manag Res.* 2015;7:51-63.

doi:10.2147/CMAR.S72814.

28. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2007;18(7):1196-1202. doi:mdm093 [pii]r10.1093/annonc/mdm093.
29. Cao CQ, Yan TD, Bannon PG, McCaughan BC. A Systematic Review of Extrapleural Pneumonectomy for Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2010;5(10):1692-1703. doi:10.1097/JTO.0b013e3181ed0489.
30. Cao C, Tian D, Manganas C, Matthews P, Yan TD. Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012;1(4):428-437. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.07.
31. Sugarbaker DJ, Richards WG, Bueno R. Extrapleural Pneumonectomy in the Treatment of Epithelioid Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann Surg.* 2014;260(4):577-582. doi:10.1097/SLA.0000000000000903.
32. Bertoglio P, Waller DA. The role of thoracic surgery in the management of mesothelioma: an expert opinion on the limited evidence. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(6):663-672. doi:10.1586/17476348.2016.1171147.