



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
ISMAEL COSIO VILLEGAS, I.N.E.R.

RESULTADO DE PLEURONEUMONECTOMÍA  
PARA MESOTELIOMA MALIGNO EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS "ISMAEL COSIO VILLEGAS"  
EN UN PERÍODO DE CUATRO AÑOS

## TESIS

que para obtener el diploma de sub-especialidad en:

CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA

PRESENTA:

DR. ROGELIO TORRES AMAYA

Asesores Clínicos:

DR. ENRIQUE GUZMÁN DE ALBA  
DR. JOSÉ MORALES GÓMEZ  
DR. DANIEL MENDOZA POSADA



México, D.F., agosto de 2009





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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
ISMAEL COSIO VILLEGAS, I.N.E.R.

RESULTADO DE PLEURONEUMONECTOMÍA  
PARA MESOTELIOMA MALIGNO EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS "ISMAEL COSIO VILLEGAS"  
EN UN PERÍODO DE CUATRO AÑOS

**TESIS**

que para obtener el diploma de sub-especialidad en:

**CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA**

**PRESENTA:**

**DR. ROGELIO TORRES AMAYA**

**DR. JOSÉ MORALES GÓMEZ**

**Asesor Clínico**

Profesor Titular del Curso de Cirugía  
Cardiorácica, U.N.A.M.; Cirujano de Tórax  
Adscrito a la Subdirección de Cirugía, I.N.E.R.

**DR. ENRIQUE GUZMÁN DE ALBA**

**Asesor Clínico**

Cirujano Cardiorácico  
Adscrito a la Subdirección de Cirugía, I.N.E.R.

**DR. DANIEL MENDOZA POSADA**

**Asesor Clínico**

Oncólogo Médico Adscrito al Pabellón 3 I.N.E.R.

**DR. JORGE SALAS HERNÁNDEZ**

Director de Enseñanza, I.N.E.R.

**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA**

Subdirector de Enseñanza, I.N.E.R.

## **AGRADECIMIENTOS:**

**A mi esposa** por creer en mí, por su amor y apoyo incondicional para realizar ésta residencia y la tesis.

**A mis hijas** por el cariño que me demuestran a diario.

**A mi madre y hermanos** por sus enseñanzas, el apoyo y el cariño que me han otorgado.

**A mis maestros de cirugía torácica:** Dr. José Morales Gómez, Dr. José Luis Téllez Becerra, Dr. José Pablo Rueda Villalpando, Dra. Hilda Patiño Gallegos y Dr. Juan Carlos Vázquez Minero.

**Al Dr. Enrique Guzmán de Alba** por sus enseñanzas y el apoyo para el desarrollo de éste trabajo.

**A todos los residentes de cirugía de tórax** por su amistad y tolerancia.

**A todo el personal del INER.** Quienes de alguna forma han contribuido en mi formación como cirujano de tórax.

**A todos los pacientes** por la oportunidad de aprender de ellos, mi más profundo agradecimiento, deseando contribuir con éste trabajo al desarrollo de alternativas reales para mejorar y aumentar su calidad de vida.

**A dios por todo lo que he recibido.**

## **DEDICATORIA:**

A mi esposa e hijas quienes son el motivo principal de mi vida para realizar proyectos desde los más simples hasta los más importantes.

A mi padre (+), quien se sacrificó para que sus hijos tuvieran una vida mejor que la de él.

A mis maestros y residentes de cirugía de tórax, quienes comprenden que el médico debe contribuir a crear y aplicar el conocimiento verdaderamente útil.

## ABREVIATURAS.

ACE	Antígeno carcinoembrionario.
ASA	American Society of Anesthesiology
CALBG	Cancer and Leucemia Group B
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EUA	Estados Unidos de América
IMIG	Internacional Mesotelioma Interest Group
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.
Gy	Gray`s.
MPM	Mesotelioma pleural maligno.
PET CT	Tomografía computada por emisión de positrones.
PMN	Pleuroneumonectomía.
QT	Quimioterapia.
RT	Radioterapia.
SV40	Simian Virus 40

## INDICE.

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	3
JUSTIFICACIÓN	17
HIPÓTESIS	17
OBJETIVO PRIMARIO	18
OBJETIVOS SECUNDARIOS	18
DISEÑO DEL EXPERIMENTAL Y TIPO DE ESTUDIO	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	21
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	21
CONSIDERACIONES ÉTICAS	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	39
ANEXO	41

## INTRODUCCION.

El mesotelioma maligno es el tumor pleural maligno primario más frecuente, está relacionado con la exposición ambiental y profesional al asbesto, con un intervalo largo de latencia entre la exposición y el desarrollo del mesotelioma, el cual ha sido entre 30 y 45 años en promedio.<sup>(1,2,3,4)</sup> En general al momento del diagnóstico se encuentra en estadios avanzados e irresecables, son pocos los pacientes candidatos a cirugía resectiva con intentos curativos aunado a quimioterapia y radioterapia, llamada terapia trimodal o multimodal.

Es un tumor poco frecuente que afecta principalmente a varones mayores de 60 años. Es de origen mesodérmico, localizado sobretodo en pleura (hasta el 90%), con menor frecuencia en peritoneo y esporádicamente en pericardio y túnica vaginalis.

El MPM es un tumor de muy mal pronóstico, se reporta una sobrevida a nivel mundial de 4 a 8 meses a partir del diagnóstico, en la mayoría de las series la mediana de supervivencia oscila entre los 6 y 14 meses, supervivencia al año alrededor del 35% y poco más del 5% vive más de dos años. Actualmente se ha logrado mejorar la calidad y aumentar la expectativa de vida con los tratamientos multimodales, obteniendo mejores controles locales. Dos tipos de cirugía se han realizado para el control del Mesotelioma, la más radical que es la pleuroneumectomía y en pacientes selectos la pleurectomía y decorticación.<sup>(1, 2, 4)</sup>

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, se diagnostica, evalúa y trata con frecuencia a pacientes con Mesotelioma, el presente estudio se ha diseñado para valorar los resultados del tratamiento quirúrgico.

Se revisaron los expedientes de los pacientes con Mesotelioma candidatos a pleuroneumectomía, de ellos se excluyeron dos pacientes a quienes se les realizó el procedimiento, pero por sarcoma, además se excluyeron otros tres pacientes a quienes se intentó realizar PNM pero no fue posible por la invasión a grandes vasos y miocardio, encontrados en el transoperatorio.

Los resultados se obtienen de doce pacientes, de ellos no hay mortalidad a 30 días de la cirugía, las complicaciones que se presentaron fueron edema pulmonar en dos pacientes, fuga aérea por más de 7 días en un paciente e infección en el sitio quirúrgico en otro; un paciente falleció a los 45 días de la cirugía por neumonía. Al momento del cierre en la recolección de datos el 50% de los pacientes ha fallecido.

## MARCO TEORICO.

### **Definición.**

El mesotelioma pleural difuso maligno, es un tipo poco frecuente y letal de cáncer, con pocas opciones de tratamiento. <sup>(1,2)</sup> El primer reporte es atribuido a *Lieutaud* en 1767, pero es hasta 1937 cuando *Kemperer y Rabin* lo clasificaron como localizado y difuso. En 1942, *Stout y Murria* examinaron el origen histológico del tumor. Fue hasta 1960 que *Wagner y colaboradores*, reportaron 33 casos de mesotelioma maligno en trabajadores de mina de asbesto en noroeste de Sudáfrica, en la provincia de Cape. Posteriormente en 1965 en EUA *Selakoff* y asociados así como *Whitwell y Rawcliffe* (1971), confirman que la exposición crónica al asbesto es la principal causa de mesotelioma. <sup>(36)</sup>

El mesotelioma maligno es un tumor de origen mesodérmico, que se localiza sobre todo en pleura (70 al 90%), con menor frecuencia en peritoneo y raramente en pericardio y túnica vaginalis testicular. Es un tumor poco frecuente que afecta principalmente a varones mayores de 60 años, está asociado al asbesto presentando un periodo largo de latencia.

### **Epidemiología.**

El MPM es infrecuente antes de los 30 años de edad, partir de los 45 años de edad la incidencia aumenta considerablemente, alcanzando un pico entre 70 y 75 años de edad. Es un tumor raro, se ha encontrado con incidencia anual en países industrializados de 1 a 2 casos por cien mil habitantes en varones, ligeramente menor de 1 en cien mil en mujeres.

La frecuencia más elevada se encuentra en el norte de Italia, Escocia y Australia; en general donde abunda extracción de amianto, Italia y Suiza tienen incidencia más de 2 por cien mil habitantes, España 0.61. <sup>(3)</sup>

Se estima que en Estados Unidos anualmente se presenta de 2000 a 3000 casos anualmente; solamente en oeste europeo 5,000 personas mueren anualmente por ésta causa, se espera que un cuarto de millón de personas mueran por esta patología en los próximos 30 años, reportado por *Peto* en 1999. <sup>(1,2)</sup>

La relación entre la exposición al asbesto y la presencia de neumopatía intersticial, se observó en trabajadores textiles en Inglaterra y Francia en 1907 por *Murray*, al siguiente año por *Auribault*, en próximos años confirmado por otros autores. También *Layman* (1992) y *Musk* (1989) en Australia en 7,000 pacientes con asbestosis en la mina de Wittenoom (considerado el mayor de los desastres en el continente), el primer caso se reportó en 1960, para 1986 se reportaron 94 casos de MPM, 141 de cáncer pulmonar y 356 casos de asbestosis o patología relacionada en mineros y sus familias, se calcula que entre 1987 y 2020 se diagnostiquen 692 casos más de MPM. <sup>(3, 4, 5, 6, 7, 17, 36)</sup>

### **Etiología.**

Se acepta que la principal causa de mesotelioma es el asbesto, lo cual se ha demostrado en aproximadamente el 80% de los casos; sin embargo la elevada incidencia de MPM en zonas rurales de Turquía (Capadocia), donde la exposición a otras fibras minerales de

características similares (la eroinita), es capaz de producir MPM; otro factor relacionado son las radiaciones en pacientes sometidos a RT en tórax por otras lesiones como enfermedad de *Hodgkin*. En la vacuna antipoliomelítica ampliamente utilizada en EUA desde 1950 a 1960, se evidenció la contaminación por virus de primates SV40 (Simian Virus 40), mismo que es altamente tumorigénico en animales, induce mesotelioma en hamsters; los estudios de cohortes en pacientes seguidos a quienes se aplicó vacuna contaminada, comparados con cohortes de pacientes no expuestos, concluyen que no puede relacionarse la exposición del SV40 con el mesotelioma. <sup>(12)</sup> A diferencia de otros tumores del sistema respiratorio, el MPM no se relaciona con el hábito tabáquico <sup>(1, 2, 3, 4, 36)</sup>

### **El asbesto y sus efectos sobre la salud.**

**Historia del uso del asbesto:** Desde las civilizaciones antiguas se conoce la resistencia del asbesto al calor y la combustión. Aunque *Plinio* había observado que los mineros del asbesto estaban menos sanos que otros esclavos, a pesar de ello no se reconoció los peligros a la salud por el asbesto hasta el siglo pasado.

La expansión en la demanda del asbesto fue después de la Revolución Industrial, para el uso como material aislante y embalaje de máquinas y generadores. En 1898 se encontraron lesiones pulmonares y algunas muertes en trabajadores textiles en Francia e Inglaterra, sin llegar a aclarar la causa de la fibrosis, ya que era frecuente la tuberculosis en los trabajadores pobres. Las dos Guerras Mundiales aumentaron el uso del asbesto en barcos y equipos de combate y transporte, la disponibilidad, durabilidad, el bajo costo del asbesto

amplió su uso en productos industriales y de consumo. En 1930, la asociación del asbesto y asbestosis fue firmemente establecida por *Merewether y Price* en el London Chest Hospital, en 1935 aparecieron casos de cáncer pulmonar en pacientes con asbestosis. En 1955, *Doll* publicó un estudio de casos y control que estableció la asociación entre el asbesto y cáncer pulmonar. Las actitudes y opiniones entre los científicos entre 1935 y 1965 revelan la existencia de un acuerdo sobre la carcinogénesis del asbesto en 1943 en Alemania, pero el rechazo al pensamiento científico alemán durante y después de la II Guerra Mundial y la falta de estudios epidemiológicos y la evidencia experimental retrasó un consenso en otros lugares.

**Asociación entre el asbesto y mesotelioma:** A finales de la década de 1940 comenzaron a aparecer publicaciones de casos de mesotelioma en pacientes con asbestosis. En 1960 *Wagner y colaboradores* en Sudáfrica publicaron 33 casos de mesotelioma diagnosticado entre las edades de 31 y 68 años de edad en una comunidad minera de crocidolita sudafricana, posteriormente se añadieron 14 casos. Una proporción importante de ellos tuvieron exposición al asbesto durante su infancia al vivir en la vecindad con fábricas y minas de asbesto. <sup>(2, 11, 36)</sup>

**Tipo de fibras del asbesto:** El asbesto pertenece a la familia de los silicatos y se clasifica en dos grupos: anfíbulas en forma de barra (crocidolita, amosita, tremolita y antofilita) y serpentinas rizado flexible (crisoloita). Las fibras del asbesto tienden a separarse fácilmente y formar numerosas hebras individuales, en general menor de una micra de diámetro, los efectos carcinogénicos aparecen como resultado de sus propiedades físicas más que de su estructura química, tales como composición de la superficie, la longitud, el radio de la fibra, la forma y su biopersistencia. <sup>(1, 2, 7, 17)</sup>

## **Carcinogénesis.**

Después de la inhalación, la mayoría de las fibras del asbesto se expectoran o se degluten y son excretadas en las heces, los restantes pueden aclararse del árbol traqueobronquial por varios mecanismos incluyendo la fagocitosis por los macrófagos o la penetración a través del revestimiento endotelial hacia los tejidos intersticiales, las fibras pequeñas se aclaran más fácilmente que las largas, las fibras que se quedan se acumulan preferentemente en el tercio inferior del pulmón, adyacentes a la pleura visceral.

El asbesto produce un proceso inflamatorio y fibrótico, mediado en parte por citoquinas segregadas por los macrófagos activados. A nivel molecular, protooncogenes como el c-sis (PDGF cadena Beta) están sobreexpresados en los macrófagos alveolares de los pulmones fibróticos, un factor que incrementa la proliferación de las células mesoteliales; además el asbesto puede transferirse al DNA de las células. <sup>(1, 2, 7)</sup>

## **Manifestaciones clínicas y radiológicas.**

Durante los estadios iniciales, la disnea es predominante ya que se encuentra relacionado con el derrame pleural, cuando el derrame se drena los pacientes quedan asintomáticos, conforme progresa la enfermedad los pacientes presentan incomodidad torácica y finalmente dolor torácico, en las etapas terminales el dolor torácico y la disnea no remiten. La disnea y el dolor se presentan en el 90% de los casos, la pérdida de peso en el 30, síntomas poco frecuentes son tos, ataque al estado general, anorexia, fiebre, hemoptisis, disfonía, disfagia y síndrome de *Horner*, incluso se ha reportado la presencia de neumotórax por *Sheard* y colaboradores (1991).

Debe considerarse el diagnóstico en todo paciente con derrame pleural maligno o engrosamiento pleural, especialmente si se asocia a dolor, la exposición previa al asbesto es un dato muy valioso. Aunque radiológicamente es típico el derrame y engrosamiento pleural, se requiere el hallazgo histológico para confirmar el diagnóstico, con muestra obtenida ya sea por punción, minitoracotomía o toracoscopia.

La tomografía computada se aprecia engrosamiento pleural en 92% (y las cisuras intralobares en 86%), derrame pleural en 74% y calcificaciones pleurales del 20 al 50%, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones son importantes en el estadiaje y control del manejo. <sup>(1,2, 8, 9,36)</sup>

### **Hallazgos patológicos.**

Macroscópicamente se aprecia como múltiples nódulos o placas de color blanco nacaradas en pleura visceral y parietal que tienden a confluir, de consistencia dura, ocasionalmente mixoides. El tumor crece por extensión local de la serosa pleural, invadiendo tejidos y estructuras vecinas por contigüidad y no por vía hematológica. Existen cuatro variedades histológicas siendo la más frecuente epitelial que tiene una sobrevida de 10 a 17 meses, seguida de sarcomatoide de 4 a 7 meses, bifásico y desmoplásico, los últimos sobrevida similar al sarcomatoide, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud en el año 2004. Habitualmente se realizan tinciones de hematoxilina-eosina, histoquímica con mucicarmina, D-PAS y azul alcian. Es importante distinguir el patrón epitelial de metástasis pleurales por adenocarcinomas pulmonares y de otros órganos. Para hacer la

distinción se requieren técnicas de inmunohistoquímica, especialmente antígeno carcinoembrionario (ACE) negativo en mesotelioma y presente en carcinomas, otras como calretinina, HBME 1, CK 5/6, CK 8, VEGF, AE1/AE3, TTF1, entre otras. <sup>(10, 36)</sup>

Presenta gran agresividad local, en general al momento del diagnóstico se encuentra en estadios avanzados e irresecables, son pocos los pacientes candidatos a cirugía resectiva con intentos curativos aunado a quimioterapia y radioterapia.

## **TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.**

El MPM es un tumor de muy mal pronóstico, en la mayoría de las series la mediana de supervivencia oscila entre los 6 y 14 meses, supervivencia al año alrededor del 35% y poco más del 5% vive más de dos años.

Para el manejo quirúrgico, el estadiaje en el MPM tiene capital importancia para identificar a los pocos casos susceptibles de ser tratados mediante cirugía, siendo el protocolo de estadiaje más completo el IMIG (International Mesothelioma Interest Group), basado en el sistema TNM, la principal limitación del IMIG su aplicación detallada sólo es posible tras la intervención quirúrgica, sin embargo en la práctica la TAC ofrece gran utilidad. El estadio I corresponde a los casos sin adenomegalias ni metástasis, con afectación ipsilateral de la pleura, menos del 5% de los casos son identificados en etapas tan tempranas en las que se puede ofrecer cirugía radical con pleuroneumectomía, aunque es una cirugía curativa, es una intervención con gran riesgo de morbimortalidad. Aún así los mejores

resultados se han obtenido en centros especializados en los que además de la intervención se apoya en quimioterapia y radioterapia. La QT sola obtiene resultados de respuesta parcial en 15-20%, pero la respuesta completa es ocasional; la RT sola no se considera ya que la radiación calculada es muy elevada, con gran riesgo de toxicidad sobre los órganos vecinos. <sup>(23, 24, 25, 26, 27, 29, 36)</sup>

Además del estadiaje se han elaborado otros esquemas de factores pronóstico capaces de predecir la supervivencia y que sean aplicables a todos los pacientes independientemente de la terapéutica, tales como el EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y el CALBG (Cancer and Leucemia Group B), entre los factores de mal pronóstico se encuentran el tipo histológico sarcomatoso, sexo masculino, disminución en el número de hemoglobina, aumento en el número de leucocitos y baja puntuación en los esquemas de evaluación general, como escala de Karnofsky y ECOG. <sup>(1, 2, 5, 6, 17, 18, 19, 41, 45)</sup>

### **Estadificación del mesotelioma maligno:**

Se han propuesto varios sistemas de estadificación para el MPM, *Butchart* y colaboradores publicaron el primer sistema en 1976, el cual no se basa en el TNM, vagas definiciones en relación a afección ganglionar y grados de invasión a pared torácica, por lo cual se encuentra en desuso, se muestra a continuación. <sup>(13,16)</sup>

### Sistema de estadificación de *Butchart*.

Estadio	Definición
I	Tumor en pleura parietal: pleura ipsilateral, pulmón, pericardio y diafragma.
II	Invade pared torácica o mediastino: esófago, corazón, pleura contralateral, con nódulos mediastinales positivos
III	Invasión a peritoneo a través del diafragma: pleura parietal contralateral y ganglios linfáticos
IV	Metástasis hematógenas

El Internacional Mesothelioma Interest Group, propuso otro sistema basado en el TNM, el cual considera el papel de afección ganglionar y tamaño tumoral, para los resultados del tratamiento. El T1a describe al tumor que invade a pleura parietal ipsilateral, puede o no pleura diafragmática, T1b tumor que invade pleura visceral solamente, el T2 invade parénquima pulmonar es el que más se asocia a derrame pleural. El T1a y T1b son susceptibles a pleurectomía y decorticación, sin embargo el T2 requiere pleuroneumectomía. El T3 se refiere invade a fascia endotorácica y grasa mediastinal, puede ser candidato aún de cirugía, el T4 es un tumor con invasión difusa a pared torácica, diafragma y/o invasión contralateral directa, órganos mediastinales, columna vertebral, superficie interna de pericardio y en raros casos miocardio, por tal motivo son técnicamente irresecables. El N se refiere al estado ganglionar, el cual es similar a Sistema Internacional de Clasificación para Cáncer Broncogénico, N1 invade nodos linfáticos broncopulmonares e hiliares ipsilaterales, N2 invasión a nodos subcarinales, mediastinales y/o mamarios ipsilaterales, el N3 invasión a nodos contralaterales y/o supraclaviculares. <sup>(16,20)</sup>

## Nuevo sistema internacional para la estadificación del mesotelioma maligno.

<b>Estadio</b>		<b>Definición.</b>
<b>T1</b>	<b>T1a</b>	Tumor limitado a la pleura parietal ipsilateral, incluyendo pleura mediastinal y diafragmática, sin invadir pleura visceral.
	<b>T1b</b>	Tumor que invade la pleura ipsilateral, incluyendo pleura mediastinal y diafragmática, invadiendo la pleura visceral.
<b>T2</b>		Tumor que invade ambas superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastinal, diafragmática y visceral). Invade sólo el músculo diafragma Invade la pleura visceral en su confluencia ( incluyendo las cisuras) o extensión del tumor a través de pleura visceral al parénquima pulmonar subyacente.
<b>T3</b>		Se describe como localmente avanzado pero potencialmente resecable. Tumor que invade toda la superficie pleural ipsilateral ( parietal, mediastinal, diafragmática y pleura visceral) con uno de los siguientes hallazgos: Invade fascia endotorácica Invasión a grasa pericárdica Solitario, foco completamente resecable de tumor dentro de los tejidos blandos de pared costal. Invasión pericárdica no transmural.
<b>T4</b>		Descrita como localmente avanzado y no resecable Tumor que invade toda la superficie pleural ipsilateral ( parietal, mediastinal, diafragmática y visceral) con uno de los siguientes hallazgos: Extensión difusa o masas multifocales de tumor en pared torácica, con o sin destrucción costal. Extensión transdiafragmática del tumor a peritoneo. Extensión directa del tumor a pleura contralateral. Extensión directa del tumor a uno o más órganos mediastinales. Extensión directa del tumor a espina dorsal. Extensión tumoral a superficie interna de pericardio, con o sin derrame pericárdico o invasión miocárdica.
<b>N</b>		<b>Nódulos linfáticos.</b>
	<b>Nx</b>	Nódulo linfáticos regionales no se pueden valorar
	<b>N0</b>	Nódulos linfáticos regionales sin metástasis.
	<b>N1</b>	Metástasis a ganglios linfáticos broncopulmonares e hiliares ipsilaterales.
	<b>N2</b>	Metástasis a ganglio linfáticos subcarinales o mediastinales ipsilaterales.
	<b>N3</b>	Metástasis a ganglios mediastinales contralaterales, mamarios internos contralaterales, supraclaviculares ipsi o contralaterales.
<b>M</b>		<b>Metástasis</b>
	<b>Mx</b>	La presencia de metástasis a distancia no se desconoce.
	<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia
	<b>M1</b>	Presencia de metástasis a distancia.
<b>Estadios</b>		<b>Descripción.</b>
<b>E I</b>	<b>EIa</b>	<b>T1a N0 M0</b>
	<b>EIb</b>	<b>T1b N0 M0</b>
<b>EII</b>		<b>T2 N0 M0</b>
<b>EIII</b>		<b>Cualquier T3 N0 M0</b> <b>Cualquier T N1 M0</b> <b>Cualquier T N2 M0</b>
<b>EIV</b>		<b>Cualquier T4</b> <b>Cualquier T N3</b> <b>Cualquier T M1</b>

Sugarbaker y colaboradores han propuesto otro sistema en el Hospital Brigham y el Instituto de Cáncer Dana Farber, basado en el resultado de 52 pacientes tratados con terapia trimodal, después 120, 183 y completando 320 pacientes con lo cual han validado su sistema con el cual demostraron su utilidad en predecir resultados, es más sencillo que el TNM, similar al Butchart, tiene cuatro estadios: estadio I es el tumor que invade la pleura, sin invasión ganglionar; estadio II también confinado a pleura pero infiltra ganglios mediastinales; el estadio III tumor con gran agresividad local hacia estructuras mediastinales, diafragma y pared torácica que lo hace irreseccable y el estadio IV enfermedad con metástasis extratorácicas.<sup>(16)</sup>

#### **Sistema de estadificación de Brigham para el mesotelioma pleural maligno.**

<b>Estadio</b>	<b>Definición</b>
<b>I</b>	Enfermedad confinada a pleura parietal: pleura ipsilateral, pulmón, pericardio, diafragma o pared torácica en el sitio de biopsia previa
<b>II</b>	Todo el estadio I con nodos linfáticos positivos N1 o N2
<b>III</b>	Enfermedad local extensa dentro de pared costal o mediastino; corazón, diafragma, peritoneo, con o sin invasión ganglionar extratorácica o contralateral.
<b>IV</b>	Metástasis a distancia

El tratamiento quirúrgico ha sido considerado el principal manejo en algunos pacientes, sin embargo, por la misma anatomía pleural y la tendencia a invasión a órganos vecinos es muy difícil la resección quirúrgica completa con márgenes microscópicos negativos, por tal motivo es imposible el manejo sin quimio y radioterapia.<sup>(14,15)</sup>

A nivel mundial uno de los grupos con mayor número de pacientes tratados es en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, de Nueva York, en EUA, quienes reportan 945 pacientes tratados desde 1990 al 2005, de ellos se les realizó pleuroneumonectomía a 208

pacientes (22%), pleurectomía-decorticación a 176 (19%), con una mortalidad operatoria de 4%, con la terapia multimodal mencionan sobrevida media de 20.1 meses. <sup>(15, 31,32)</sup>

*Dr. Ruth* y colaboradores, revisaron el manejo quirúrgico del mesotelioma, las diferentes técnicas y resultados de la cirugía, con énfasis al tratamiento adyuvante. Se revisaron los artículos publicados hasta el 2001 en MEDLINE, excluidos aquellos con menos de 10 casos, tomando en cuenta estadificación de *Butchart, Sugarbaker*, IMIG (basado en TNM), factores pronóstico: estadificación, tipo histológico y terapia adyuvante como los principales. *Rush y Venkatraman* sobrevida de 29.9 meses cirugía con adyuvancia para estadio I, 19 meses estadio II, 10.4 meses para estadio III y 8 para el IV (IMIG staging). <sup>(28, 27, 45, 33)</sup>

El sitio más frecuente de falla en el control es el hemitórax ipsilateral, sin embargo logrando un buen control local se obtiene mejor calidad y expectativa de vida. Los pacientes que presentan metástasis a ganglios linfáticos tienen peor sobrevida, el *Dr. Rahman* y colaboradores, estudiaron a 53 pacientes sometidos a PNM por mesotelioma y encontraron alta frecuencia de invasión a ganglios N2 y N3, siendo importante la mediastinoscopia o PET CT antes de la resección. <sup>(21, 22, 31, 34, 35, 40, 42, 43, 44)</sup>

**Pleurectomía/decorticación.-** Se realiza una toracotomía posterolateral, se realiza disección extrapleural entre pleura parietal y fascia endotorácica, realizando disección hacia el ápice por el surco paravertebral, cuando la parte superior del pulmón se encuentra libre se exponen estructuras hiliares; a continuación se expone y libera la parte posterior del

pericardio y el surco costodiafragmático en parte posterior resecaando el músculo diafragma o peritoneo en caso de invasión sólo a ése nivel, cuando el bloque está libre, se procede a abrir pleura parietal y se realiza la decorticación de pleura visceral, el pericardio y diafragma en ocasiones se reconstruyen. La mortalidad es del 1-2%, la complicación más frecuente es la fuga aérea prolongada 10%, seguida de neumonía, empiema y hemorragia. La sobrevivencia media de 9 a 20 meses, se ha reportado por *Hilaris* y colaboradores tumor residual en alrededor del 78% de los casos sobre todo en pleura visceral, con ésta técnica, actualmente se requiere terapia adyuvante. <sup>(16, 30, 33)</sup>

**Pleuroneumonectomía.-** Se considera candidato al paciente con estado general de *Karnofsky* mayor a 70%, función hepática y renal normales, PaCO<sub>2</sub> menor a 45 mmHg, PaO<sub>2</sub> mayor de 65 mmHg, no hay limitación por la edad. Ya que por el mismo mesotelioma, las pruebas de función respiratoria no son confiables presentado diferentes grados de restricción, cuando el FEV1 es menor de 2lts., se debe considerar la resección; a quienes se les calcula un FEV1 postoperatorio menor de 0.8lts se aconseja pleurectomía y decorticación. Se realiza ecocardiograma para valorar, la función cardíaca, para medir diámetros, movimientos de la pared y movimientos valvulares, detectar a los pacientes con hipertensión arterial pulmonar que contraindique la resección, además de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La TAC y la RMN se utilizan para valorar la extensión de la infiltración. <sup>(8, 9, 16, 17, 29)</sup>

En general la técnica quirúrgica consiste en la siguiente secuencia: 1) Exposición de la pleura parietal; 2) disección extrapleural, separando el tumor de la pared torácica, mediastino y peritoneo; 3) división de las estructuras hiliares, para al resección en bloque de pulmón, pleura, pericardio y diafragma; 4) disección ganglionar radical del mediastino y 5) reconstrucción del diafragma y del pericardio. <sup>(32)</sup>

Además de la cirugía existen otras intervenciones que se consideran paliativas, siendo la pleurodesis el procedimiento más efectivo para tratar los derrames pleurales persistentes, se puede realizar la pleurectomía con misma intención pero es más invasiva. La radioterapia se puede utilizar para el manejo del dolor o para disminuir la carga tumoral, o de forma profiláctica antes o después de cualquier intervención para disminuir la diseminación en los sitios de abordaje. <sup>(37, 38, 39)</sup>

### **Actualidades en tratamiento.**

Los nuevos abordajes como la terapia génica, antivirales, inmunoterapia o fotodinámica aún están en fase experimental. <sup>(4, 25, 36, 46)</sup>

## **JUSTIFICACION.**

El Mesotelioma Pleural Maligno es una entidad que se diagnostica y trata frecuentemente en el INER, tiene un curso muy agresivo y son escasos los candidatos a manejo quirúrgico, es importante conocer el impacto de la pleuroneumectomía en la evolución de la enfermedad en los pacientes de éste Instituto.

## **HIPOTESIS.**

La expectativa de vida aumenta en pacientes con mesotelioma maligno sometidos a pleuroneumectomía en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, en el periodo comprendido del 01 de mayo del 2005 al 30 de abril del 2009.

### **OBJETIVO PRIMARIO.**

Conocer los resultados de los pacientes sometidos a pleuroneumectomía por mesotelioma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, del periodo comprendido del 1 de mayo del 2005 al 30 de abril del 2009.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

1. Conocer las complicaciones transoperatorias y postoperatorias en pacientes sometidos a pleuroneumectomía por mesotelioma maligno en INER desde el 1 de mayo del 2005 al 30 de abril del 2009.
2. Conocer el periodo libre de enfermedad en pacientes sometidos a pleuroneumectomía por mesotelioma maligno en INER desde el 1 de mayo del 2005 al 30 de abril del 2009.
3. Conocer la expectativa de vida en pacientes sometidos a pleuroneumectomía por mesotelioma maligno en INER desde el 1 de mayo del 2005 al 30 de abril del 2009.

### **DISEÑO EXPERIMENTAL.**

El presente estudio es de tipo retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo.

## **MATERIAL Y METODO.**

Se revisaron los expedientes de los pacientes a quienes se les realizó pleuroneumectomía por mesotelioma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, del periodo comprendido del 1 de mayo del 2005 al 30 abril del 2009. Se acudió al departamento de archivo clínico, solicitando los expedientes de pacientes sometidos a pleuroneumectomía por mesotelioma maligno en el periodo descrito.

Se realizó una hoja de recolección de datos, la cual indica el nombre del estudio, el periodo comprendido del mismo, se le asignó un número al azar, se identificó el nombre, sexo, edad del paciente, así como el número de expediente que tiene asignado en el archivo clínico, así como número telefónico, domicilio y nivel socioeconómico, se consignó comorbilidades especialmente diabetes mellitus e hipertensión arterial, síntomas que presentó el paciente al momento del diagnóstico, especial atención al tiempo transcurrido en días desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico histológico. Síndrome clínico que presentó y hallazgos radiológicos, así como estado general, riesgo quirúrgico, presión de salida de la arteria pulmonar y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (en aquellos pacientes con sospecha clínica de hipertensión arterial pulmonar), pruebas de función respiratoria, con gasometría arterial, tipo histológico, con fecha del resultado de la biopsia, inmunohistoquímica, datos de laboratorio en el preoperatorio, manejo oncológico preoperatorio con quimioterapia, esquema y número de ciclos.

Tipos de cirugía pleuroneumectomía o pleurectomía y decorticación, lado del tórax donde se realizó la cirugía, sangrado transoperatorio, número y tipo de transfusiones, complicaciones, estancia hospitalaria. Estadío patológico, nivel ganglionar infiltrado y número de ganglios reportados y positivos a malignidad.

Tiempo de seguimiento en días, manejo oncológico postoperatorio de QT o RT, momento de recidiva tumoral y manejo de las mismas en los pacientes que se presentó. Tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la fecha de muerte en los que fallecieron y la causa de muerte.

Los datos se descargaron a excel 2007 y analizados en SPSS9, con especial atención al impacto de estadio patológico, el uso de quimioterapia de inducción y adyuvante, radioterapia y manejo de recidivas en la supervivencia de los pacientes. La supervivencia se analizó en curva de Kaplan-Meier.

### **CRITERIOS DE INCLUSION.**

Todos los pacientes a quienes se les realizó pleuroneumectomía por mesotelioma pleural maligno en el periodo comprendido del 01 de mayo del 2005 al 30 de abril del 2009 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

Pacientes a quienes se les realizó pleuroneumectomía por otros diagnósticos en el periodo comprendido de 1 de abril del 2005 al 30 de abril del 2009, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Pacientes a quienes se sometió a pleuroneumectomía, misma que no se realizó por ser irresecable.

## **CONSIDERACIONES ETICAS.**

El presente trabajo pretende dar a conocer el resultado de una técnica quirúrgica que está descrita mundialmente para el mesotelioma maligno de pleura, reportando resultados en todos los países del primer mundo y otros en vías de desarrollo, donde se han obtenido sobrevividas a tres años y en algunas publicaciones hasta de cinco años apoyados todos en terapia adyuvante, aunque en todos ellos en un principio con resultados desalentadores, finalmente es un procedimiento que ha demostrado ser útil en pacientes muy seleccionados.

Es un estudio retrospectivo en el cual en ningún momento del mismo se interviene en el manejo previamente establecido para dichos pacientes. El estudio consistió en revisión de expedientes.

Por lo anterior consideramos en ningún momento se atente contra la integridad física y moral de los pacientes, conservando sobre todo los derechos de los mismos, los autores no pretenden divulgar la información obtenida, respetando con ello los criterios de Helsinki.

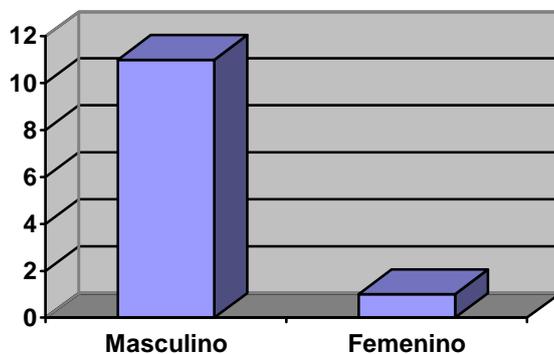
Con nuestros resultados pretendemos obtener información valiosa para revalorar la utilidad de nuestra intervención en una patología letal.

## RESULTADOS.

El estudio comprende 17 pacientes, de los cuales se excluyeron dos pacientes a quienes se realizó pleuroneumectomía por sarcoma, a 3 pacientes con mesotelioma que se sometieron a toracotomía para resección, misma que no se realizó por encontrar invasión a grandes vasos y miocardio durante la cirugía, no demostrada en radiología preoperatoria, los 12 pacientes restantes son los que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio, a una paciente se le realizó pleurectomía y decorticación por tener pruebas de función respiratorias muy por debajo de límites inferiores para resección parenquimatosa a los otros 11 se les realizó pleuroneumectomía. Todos los pacientes fueron evaluados en el preoperatorio con radiografías simples de tórax, tomografía computada con doble contraste de tórax y abdomen superior, algunos de ellos valorados con PET CT. Se realizó espirometría preoperatoria en todos los pacientes y gasometría arterial, así como estudios básicos de hemograma, tipo sanguíneo y Rh, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático. Valoración anestésica preoperatoria de acuerdo a la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) y riesgo cardiovascular por medicina interna o cardiología en escala de Goldman, se realizó ecocardiograma sólo a 7 pacientes, en los que se sospechó hipertensión arterial pulmonar en el preoperatorio.

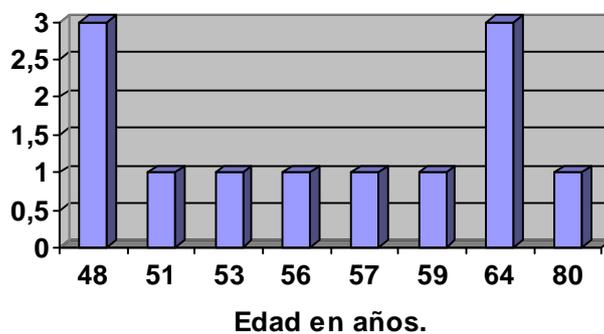
Diez pacientes (83.3%) de sexo masculino y dos (16.7%) femenino (*gráfica 1*), con edades de los 48 a los 80 años (media de 57.7 años) desviación estándar 9.39, con distribución bimodal, con las edades más frecuentes de 48 y 64 años con el 25% cada una respectivamente (*gráfica 2*).

**Distribución por sexo.**



**Gráfica 1.-** Esquematiza la distribución por sexo, 10 (83.3%) varones y 2 (16.7%) mujeres.

**Distribución por edades.**

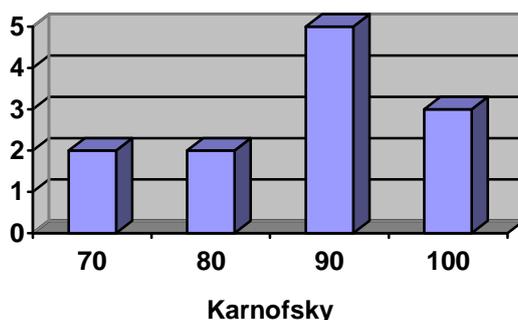


**Gráfica 2.-** Muestran la distribución bimodal por edades de los pacientes del estudio, edad mínima 48 años y máxima 80 años, edad media 57.67 y desviación estándar 9.39.

Dos pacientes (16.7%) tenían el diagnóstico de diabetes mellitus, un paciente (8.3%) hipertensión arterial y otro paciente (8.3%) arritmias cardiacas controlado con propafenona (en el paciente de mayor edad 80 años).

Dentro de los síntomas antes del diagnóstico se encontró dolor torácico en 10 pacientes (83.3%) desviación estándar 0.32, disnea ocho pacientes (66.7%) desviación estándar 0.49 y tos 6 pacientes (50%) desviación estándar 0.52, en dos pacientes se reportó pérdida de peso: un paciente 5.5% del peso (8.33%), en otro paciente 10% del peso (8.33%), el estado general del paciente al momento de la cirugía en escala de Karnofsky, 70 y 80% dos pacientes respectivamente y 90% cinco pacientes y 100% tres pacientes (*gráfica 3*).

**Estado general de los pacientes.**

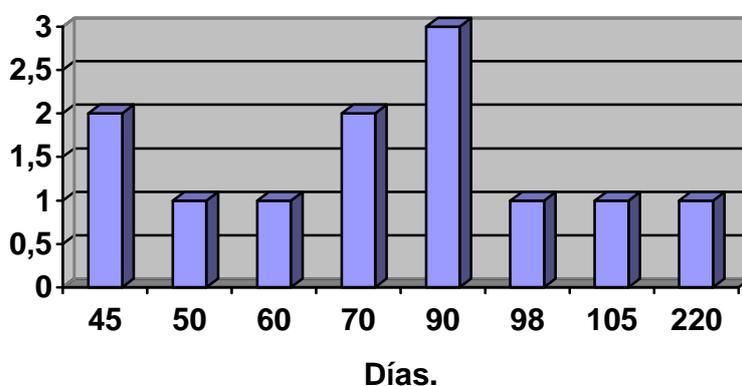


**Gráfica 3.-** Muestra el estado general de salud de los pacientes al momento de la cirugía, como mínimo 70% en dos pacientes y mejor estado de 90 a 100% en 8 pacientes.

Se evaluaron estudios preoperatorios como citometría hemática como mínimo 9.2 y máximo 14.2 gr/dl, química sanguínea dentro de valores normales en el 100% de los pacientes, pruebas simples de coagulación en parámetros normales en todos los pacientes, pruebas de funcionamiento hepático normales con albúmina en rangos de 2.6 a 4.3 gr/dl, valoración preoperatoria en todos los pacientes y ecocardiograma en 7 (58.3%) de los pacientes, en quienes se sospechaba hipertensión arterial pulmonar.

Se encontró un tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico histológico, como mínimo 45 días y máximo 220 días, con promedio de 86 días, con una desviación estándar muy elevada (por lo tanto no significativo), lo cual se muestra en la *gráfica 4*.

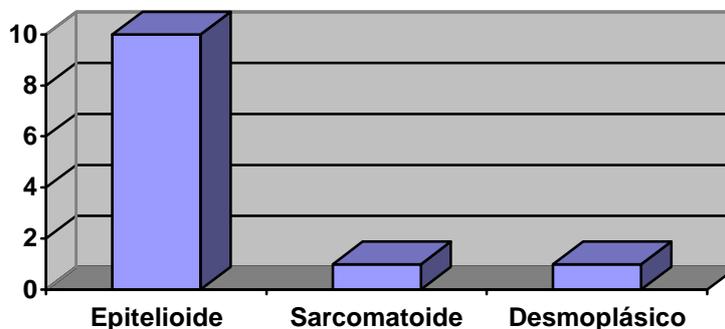
### Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico.



**Gráfica 4.-** Muestra el tiempo transcurrido en días, desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico histológico, un mínimo de 45 y máximo 220 días.

En todos los pacientes se obtuvo el diagnóstico preoperatorio de mesotelioma maligno por biopsia, ya sea cerrada o abierta, siendo el más frecuente el tipo epitelioide con 83.3%, seguido de sarcomatoide y desmoplásico ambos con 8.3% (*Gráfica 5*). A nueve (75%) pacientes se les administró quimioterapia de inducción a base de cisplatino y pemetrexate, tres (25%) pacientes no recibieron terapia de ningún tipo en el preoperatorio; de los que recibieron quimioterapia: 2 pacientes recibieron 2 ciclos, a un paciente 3 ciclos, a otro paciente 5 ciclos y a 5 pacientes 4 ciclos.

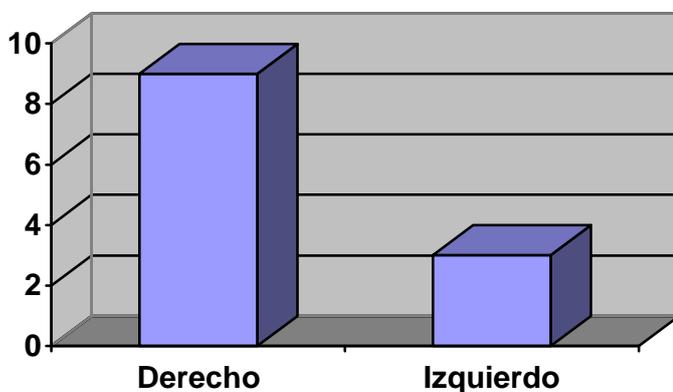
### Tipo histológico de mesotelioma.



**Gráfica 5.-** Muestra el tipo histológico de mesotelioma, de acuerdo a la OMS en año 2004.

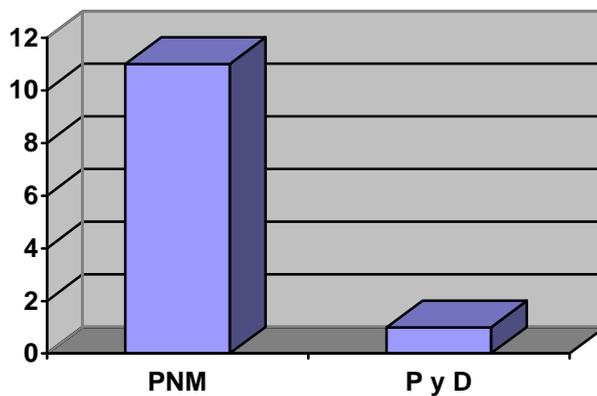
Se encontró que a 75% (n 9) de los pacientes se realizó toracotomía derecha y al 25% cirugía izquierda (n 3), en *Gráfica 6*. A 11 pacientes se les realizó toracotomía con pleuroneumonectomía, resección ipsilateral del pericardio y resección del diafragma, con reconstrucción con malla de polipropileno y a una paciente se le realizó pleurectomía y decorticación, por presentar gasometría y pruebas de función respiratoria menores a límite inferior para resección (*Gráfica 7*). Monitoreo cardiaco continuo, oximetría de pulso, control radiológico diario, cuantificación diaria del gasto por sonda endopleural, cantidad de productos sanguíneos transfundidos en trans y postquirúrgico, tiempo de duración de la sonda endopleural, tiempo de hospitalización desde el ingreso y desde la cirugía. Control en consulta externa hasta el momento actual, identificando tratamiento coadyuvante ya sea con radioterapia o quimioterapia, momento de recidivas en herida quirúrgica, intratorácicas o en ganglios locorreionales, el manejo de las mismas y tiempo transcurrido de la cirugía al momento de la muerte del paciente en los casos que se presentó.

### Lado del tórax de la cirugía.



**Gráfica 6.-** Muestra el lado del tórax donde se realizó la cirugía, nueve pacientes lado derecho y tres izquierdo, 75 y 25% respectivamente.

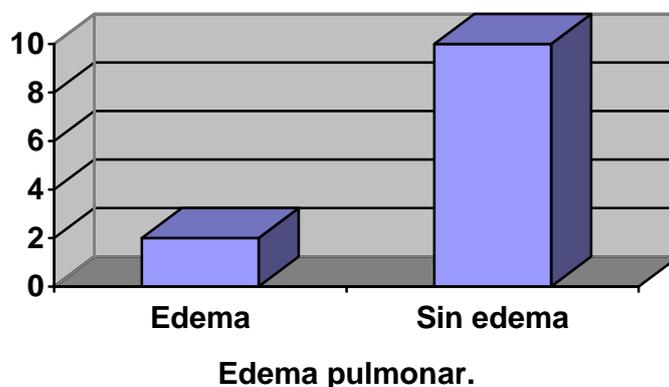
### Tipo de cirugía.



**Gráfica 7.-** Muestra el tipo de cirugía siendo 11 pacientes el 92.7% pleuroneumectomía y un paciente pleurectomía y decorticación. PMN pleuroneumectomía y P y D pleurectomía y decorticación.

Se reportó un sangrado mínimo de 800ml y máximo de 3250ml con promedio de 1898ml; se transfundieron durante y después de la cirugía un mínimo de 2 y un máximo de 11 concentrados eritrocitarios, con promedio de 5.4; plasmas frescos congelados desde cero hasta máximo diez con promedio de 4.3 concentrados. El tiempo de cirugía mínimo de 3 horas con 30 minutos y máximo de 8 horas (reportando menos tiempo en las últimas cirugías). Todos los pacientes fueron manejados con una sonda endopleural de 32 Fr, la cual despinzaba cada 4 horas por 15 segundos dependiendo de criterio del médico, mismas que se retiraron entre los tres y los 9 días, promedio de 5.6 días (con una moda de 4 días). La estancia hospitalaria después del procedimiento quirúrgico desde 5 hasta 22 días, promedio 11.6 días (con una moda de 7 días). De las complicaciones operatorias se encontró edema pulmonar en dos pacientes (16.7%), manejados con ventilador mecánico ambos se recuperaron en menos de 72 horas (*Gráfica 8*); infección del sitio quirúrgico en un paciente que requirió hospitalización para manejo, egresando en 5 días en buenas condiciones.

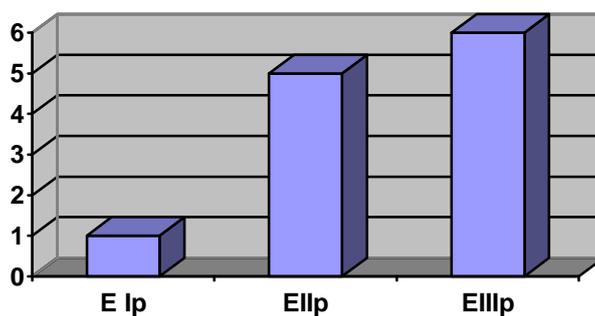
### Complicación más frecuente.



**Gráfica 8.-** Muestra la complicación transoperatoria y postquirúrgica más frecuente, que fue el edema pulmonar 2 pacientes con el 16.7%.

El análisis de las piezas enviadas a patología se clasificó en el siguiente estadio patológico: E Ip un pacientes (8.3%), EIIp 5 pacientes (41.7%) y EIIIp 6 pacientes (50%). Se muestra en la *gráfica 9*.

### Estadio patológico.



**Gráfica 9.-** Muestra el estadio patológico analizados por pieza quirúrgica, EIp 8.7%, EIIp 41.7% y EIIIp 50%.

Se analizó el tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico histológico, encontrando en general una relación con el estadio patológico, excepto dos pacientes en estadio II y un en estadio III (*tabla 1*).

**Número de días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico histológico \* Estadio patológico clasificado en la pieza quirúrgica**  
Crosstabulation

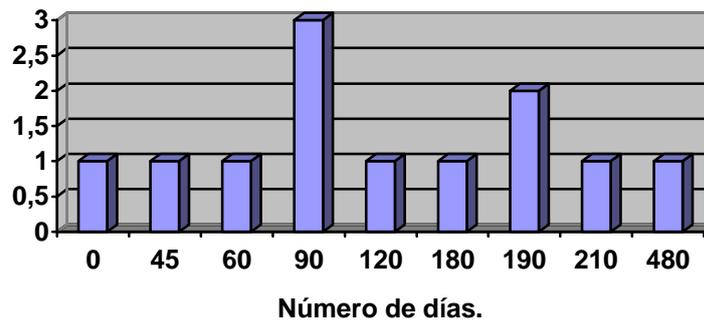
Count		Estadio patológico clasificado en la pieza quirúrgica			Total
		estadio 1	estadio 2	estadio 3	
Número de días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico histológico	45		2		2
	50			1	1
	60	1			1
	70			2	2
	90		1	2	3
	98		1		1
	105		1		1
	220			1	1
Total		1	5	6	12

**Tabla 1.-** Compara el número de días transcurridos hasta el diagnóstico y el estadio por patología en la pieza quirúrgica.

El seguimiento de los pacientes se realizó como mínimo 40 días y máximo 520 días, con un promedio de 232.5 días. A los 12 pacientes se les administró QT adyuvante, ninguno de los 12 pacientes recibió radioterapia como parte del manejo postoperatorio. Se identificó como periodo libre de enfermedad hasta el momento en el cual clínicamente o por radiología se demuestra la recidiva tumoral, el tiempo mínimo fue cero en la paciente a quien se le realizó pleurectomía y decorticación y máximo a un paciente con EIp de 480 días (*gráfica 7*). Además se analizó el efecto de QT preoperatorio y con el periodo libre de enfermedad, excluyendo a la paciente de la pleurectomía, se encontró un promedio de 113 días de

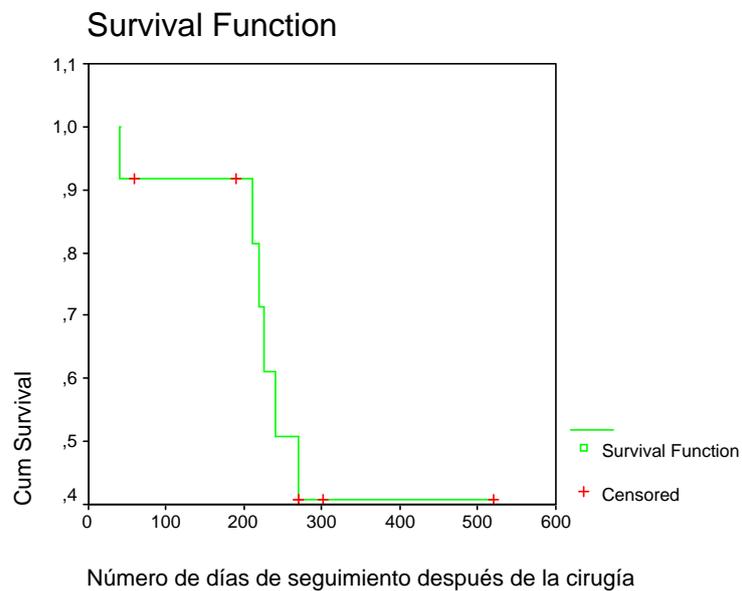
periodo libre en pacientes que no recibieron QT de inducción y de 183 días a los que si recibieron QT de inducción.

**Periodo libre de enfermedad.**



**Gráfica 7.-** Muestra el periodo libre de enfermedad en días, los extremos son cero días en paciente a quien se le realizó pleurectomía-decorticación y el mejor resultado un paciente con 480 días en estadio Ip.

Se analizaron los datos con el procedimiento de Kaplan-Meier para estimar la curva de supervivencia (gráfica 8), obteniendo una media de 334 días (tiempo medio de supervivencia) y una mediana de 270 días (el tiempo en el que el 50% de los sujetos continúan vivos después de la cirugía).



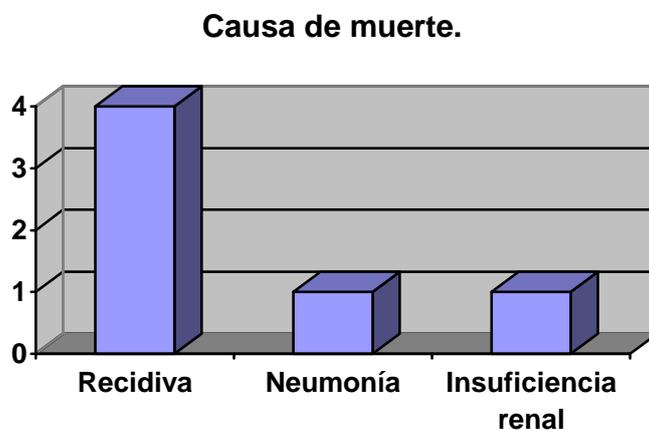
**Gráfica 8.-** Gráfica de Kaplan-Meier, en la cual se aprecia el tiempo de muerte de los pacientes y la proporción de los que viven al momento del estudio. Censored pacientes que permanecen vivos.

Se hizo una relación de los pacientes que fallecieron con el estadio patológico y se encontró un 50% de mortalidad en estadio II y III respectivamente, el paciente en EI se mantiene vivo (gráfica 9).



**Gráfica 9.-** Muestra la relación de los pacientes que fallecieron con el estadio patológico, encontrando las seis muertes en estadios II y III con el 50% cada una respectivamente.

De los seis pacientes que fallecieron cuatro (66.6%) de ellos por recidiva tumoral, uno (16.6%) por neumonía y la paciente a quien se le realizó pleurectomía y decorticación (16.65) por insuficiencia renal, después de una sesión de QT (*gráfica 10*). De los pacientes con recidiva tumoral uno (8.3%) fue a axila, por lo que se realizó disección axilar, otra paciente (8.3%) se resecó recidiva a nivel de cicatriz quirúrgica. Después de la cirugía ningún paciente recibió radioterapia como parte del tratamiento, sin embargo se envió para manejo paliativo al momento de presentar recidiva, además de doxorubicina liposomal. Se comparó el tiempo de sobrevida de la paciente a quien se le realizó pleurectomía y decorticación que fue de 210 días, con los cuatro pacientes que fallecieron por recidiva tumoral y en promedio vivieron 238 días con rangos de 220 a 270 días.



**Gráfica 10.-** Muestra las causas de muerte y el estadio patológico, 4 pacientes por recidiva tumoral, un paciente por neumonía y otro por insuficiencia renal (ambos estadio III, superpuestos en la gráfica), el resto vivos.

## DISCUSION.

El mesotelioma pleural maligno es una patología frecuente en el INER, comprendiendo aproximadamente el 20 a 30% de los diagnósticos de malignidad realizados. Durante el periodo del estudio se realizaron 210 diagnósticos de mesotelioma maligno en el Instituto, creemos que esto se debe a que es un centro de referencia nacional para patología torácica.

Existe una relación directa entre el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta que se realiza el diagnóstico histológico con la etapa clínica del tumor, esto con impacto sobre la respuesta a los tratamientos y la sobrevida global del paciente. En general el diagnóstico histológico se realiza a los 90 días en promedio desde el inicio de los síntomas, esto conlleva a que se encuentre en etapas avanzadas al momento del diagnóstico, ignoramos el motivo del retraso en el diagnóstico, posiblemente sea motivo de no considerar el diagnóstico por parte del médico de atención primaria o falta de cultura en salud en los pacientes.

Se cuenta con un grupo de 12 pacientes, con predominio del sexo masculino, el sitio más frecuente de presentación es el lado derecho, los pacientes se encuentran en buen estado general antes de la cirugía con karnofsky de 70 al 100%, similar a lo reportado en la literatura internacional.<sup>(1, 2, 16, 17)</sup> . Hasta la fecha no existe uniformidad el tratamiento preoperatorio, ya que el 25% de los pacientes no recibió QT de inducción, al resto se les administró un número diferente de ciclos, no hay explicación en dicha diferencia más que la preferencia del oncólogo a cargo, aunque a todos se les administró cisplatino y pemetrexed.

En lo referente a la técnica quirúrgica, la morbimortalidad es similar o menor a la referida por otros autores, como se detalla a continuación. Al momento los pacientes tratados en el INER incluidos en este estudio, se encontró una sobrevida media de 334 días (aproximadamente 11 meses) y una mediana de 270 días (9 meses) que es el tiempo en que el 50% de los sujetos continúan vivos, pero el 50% de ellos continúa con vida y algunos no han completado el tiempo promedio de vida. Estos resultados se encuentran por debajo de las publicaciones a nivel mundial de los grupos con mayor experiencia, además a estos pacientes no se les administró radioterapia como complemento en el postquirúrgico, algunos de ellos comenzaron RT paliativa para la recidiva.

En la revisión del Dr. Ruth y colaboradores, publicada en el 2003 sobre el tratamiento del mesotelioma maligno donde se menciona que el Dr. Rush y Venkatraman reportan una sobrevida media de 29.9 meses para estadio I, 19 meses para estadio II, 10.4 meses para estadio III y 8 meses para estadio IV y refieren mejor sobrevida en el sexo femenino (Sugarbaker no encuentra diferencias), no hay diferencia entre pleurectomía y decorticación comparada con pleuroneumonectomía, en la sobrevida global del paciente, sin embargo existe un aumento en la recidiva local en el paciente con pleurectomía, por lo tanto una disminución en el periodo libre de enfermedad. Encontraron una mortalidad operatoria de 1-2% para pleurectomía y decorticación, la complicación más frecuente fuga aérea persistente 10% (ambas situaciones no ocurrieron con la paciente de éste estudio), la sobrevida media de 9 a 20 meses, nuestra paciente vivió 7 meses y falleció por insuficiencia renal posterior a una sesión de quimioterapia. El Dr. Hilaris y colaboradores mencionan que por ésta técnica permanecen con tumor residual hasta el 78% de los pacientes, siendo el sitio más frecuente de recidiva el hemitórax ipsilateral.

En ese estudio encontraron una mortalidad perioperatoria inicial para pleuroneumectomía de hasta el 30% la que disminuyó progresivamente hasta el 5%, en nuestro pacientes se encontró una mortalidad perioperatoria de cero, de éstos pacientes el 16.6% presentó edema pulmonar, 8.3% fuga aérea mayor de 7 días, sin reportar otra complicación, comparada con morbilidad del 25% en MEDLINE. Mencionan neumonía y fístula broncopleurales entre el 10 y 20%, de nuestros pacientes uno falleció a los 40 días por neumonía, con la pleuroneumectomía sola encontró sobrevida media de 9 a 19 meses. De los cuatro pacientes que fallecieron por recidiva tumoral tratados en el INER, la sobrevida media fue de 238 días (de 7 a 9 meses aproximadamente), el resto de los pacientes aún vive y algunos no han completado el tiempo mínimo después de la cirugía, para comparar resultados. El manejo combinado de cirugía, radioterapia y quimioterapia se ha descrito con mejores resultados por Grondin y Sugarbaker, inicialmente con 183 pacientes, con mortalidad de 3.8%, morbilidad del 50%, sobrevida media de 19 meses, con un 38% de sobrevida a los 2 años, en pacientes muy seleccionados, con mesotelioma epitelial sin invasión a ganglios mediastinales, Sugarbaker reporta un 45% de sobrevida a los cinco años, siendo los mejores resultados reportados a nivel mundial. Uno de nuestros pacientes con mismas características tiene una sobrevida de 520 días al momento y con periodo libre de enfermedad de 480 días (17 y 16 meses aproximadamente, aunque no recibió RT).<sup>(15, 28, 32, 34)</sup>

## **CONCLUSIONES.**

La pleuroneumectomía en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias es una cirugía con una morbilidad y mortalidad operatoria menor a lo reportado a nivel mundial.

Para obtener mejores resultados se debe dar quimioterapia de inducción y adyuvante a todos los pacientes a quienes se sometan a pleurectomía y decorticación o pleuroneumectomía.

Para ofrecer mejor calidad y expectativa de vida para éstos pacientes, se debe insistir en manejo con radioterapia adyuvante.

La sobrevida real de éste grupo de pacientes aún no se puede estimar, por que el 50% de ellos permanece con vida.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Shields T. General Thoracic Surgery. 6ª edición, 2005: 901-921.
2. De Vita, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer. Principles and practice of oncology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams; 2001.
3. Kukreja J., Jaklish M., Wiener D., Sugarbaker D., Burgers S. and Bass P. Malignant pleural mesothelioma: overview of the North America and European experience. *Thorac Surg Clin* 2004; 14 (4): 435-45.
4. Robinson B. and Lake R. Avances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353 (15): 1592-603.
5. Chapman A., Mulrennan S., Ladd B and Muers M. Population based epidemiology and prognosis of mesothelioma in Leeds, UK. *Thorax* 2008; 63: 435- 39.
6. Mak V., Davies E., Putcha V., Choodari-Oskooei b and Moller H. The epidemiology and treatment of mesothelioma in South East England 1985-2002. *Thorax* 2008; 63: 160-66.
7. Zellos L., Christiani D. Epidemilogy, biologic behaviour and natural history of mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 14 (4): 469.77.
8. Erasmus J., Mylene T., et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: staging implications. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2005; 129:1364-70.
9. Flores R., Akhurst T., Gonen M.Larson s., Rush V. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2003; 126: 11-16.
10. Corson J. Pathology of Mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 14 (4): 447-60.
11. Godleski J. Role of asbestos in etiology of malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 4: 479-87.
12. Pass H., Bocchetta M and Carbone M. Evidence of an important role for SV40 in mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 4: 489-95.
13. Butchart E., Ashcroft T., Barnsley W. And Holden M. Pleuroneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of pleura. *Thorax* 1976;31:15-24.
14. A lung cancer Study Group trial. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 102-9.
15. Sugarbaker D., Heher E., Lee T., et al. Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy and radiotherapy in treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 10-5.
16. Paul S., Negari-Miandoab S., Jaklish M. Preoperative assessment and therapeutic options for patients with malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 4: 505-516.
17. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in UK, 2007. *Thorax* 2007; 62 (Suppl II): ii1-18.
18. Herndon J., Green M., Chainian A., Corson J., Suzuki Y. and Vogelzang N. 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.
19. Flores RM, Zakowski M, Venkatraman E, et al. Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *J. Thorac Oncol* 2007; 2: 957-965.
20. Garrido V., López A., Echave-Sustaeta y cols. Mesotelioma pleural: experiencia durante 9 años y descripción de 62 casos. *Arch bronconeumol* 2004; 40(5): 203-8.
21. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:334-338.
22. Janne P., Baldini E. Patterns failure following surgical resection for malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 4: 567-73.
23. Vogelzang N. Multimodality therapy in mesothelioma: role of chemotherapy. *Thorac Surg Clin* 2004; 4: 531-42.
24. Baldini E. External beam radiation therapy for the treatment of pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 4: 543-48.

25. Pistolesi M, Rusthoven J. Malignant pleural mesothelioma: Update, current management and newer therapeutic strategies. *Chest* 2004; 126: 1318-1329.
26. Sterman D., Kaisser L. And Albelda S. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *CHEST* 1999; 116: 504-520.
27. Rush V, Resenzweig K, Venkatraman E, et al A phase II trial of surgical resection and adyuvant high dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122(4); 788-795.
28. Ruth S., Bass R., Zoetmulder F. Surgical Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. *CHEST* 2003; 123: 551-561.
29. Rice D., Stevensen C., et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1685-93.
30. Cowan S., Pechet T. Pleurectomy and decortication for malignant mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 4: 517-21.
31. Sugarbaker D, Flores r., Jaklitsch M. et al. Resection margins, extrapleural nodal status and cell type determine postoperative long term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117. 54-65.
32. Chan M., Sugarbaker D. Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant pleural mesothelioma: techniques and complications. *Thorac Surg Clin* 2004; 4:523-30.
33. Flores R., Pass H., Seshan V. et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy-decortication in the surgical management malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6.
34. Sugarbaker D., Jaklitsch M. et al. Prevention, early detection and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128. 138-46.
35. Rahman A., Gaafar R., Baki H., Hosieny H., Aboulkasem F., Farahat E., Nouh A., Mansour K. Prevalence and pattern of lymph node metastasis in malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 391-5.
36. Abstracts 8<sup>th</sup> International conference of the International Mesothelioma Interest Group, October 19-22, 2006, Chicago Illinois.
37. Yildirim H., Metintas M., y cols., Predictors of talc pleurodesis outcome in patients with malignant pleural effusions. *Lung cancer* 2008, 62; 139-144.
38. Boudin C., y Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients, part 1 Diagnosis. *Cancer* 1993; 72: 389-93.
39. Boudin C., y Rey F., Gouvernet J. Viallat J., Astoul and Ledoray V, Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients, part 2 Prognosis and staging. *Cancer* 1993; 72: 389-93.
40. Stewart D., Martin-Ucar A., et al. The effect of extent of local resection on patterns of disease progression in malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 245-52.
41. Edwards J., Abrams K., Leverment J., Spt T., Waller D and O Byrne. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000; 55: 731-35.
42. Rahma A., Gaafar R., Baki H., et al. Prevalence and pattern of lymph node metastasis in malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 391-5.
43. Perrot M., Uy k., et al. Impact of lymph node metastasis on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:111-6.
44. Metintas M., Guntulu A., et al. Local recurrence of tumor at sites of intervention in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2008; 61: 255-261.
45. Rush V., Venkatraman E. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1799-804.
46. Rodriguez E., Bass P. and Friedberg J. Innovative therapies: photodynamic therapy. *Thorac Surg Clin* 2004; 4: 557-66.

## ANEXO 1.

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PARA PACIENTES A QUIENES SE LES REALIZO PLEURONEUMONECTOMIA POR MESOTELIOMA MALIGNO EN EL INER DEL AÑO 2004 AL 2008

Número \_\_\_\_\_ Expediente \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Sexo: Femenino (1), masculino (2)

Edad: \_\_\_\_ años.

Estudio preoperatorio:

Comorbilidades: Diabetes mellitas (1), Hipertensión arterial (2), otros (3) cual? \_\_\_\_\_ Nivel socioeconómico \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_ Domicilio \_\_\_\_\_

Síntomas: 1 Disnea; 2 Dolor; 3 Tos; 4 Expectoración; 5 Pérdida de peso; 6 otros \_\_\_\_\_

Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico histológico \_\_\_\_\_ días.

Exploración física:

1 Síndrome de derrame pleural; 2 otros síndrome \_\_\_\_\_

Signos vitales antes de la cirugía: TA \_\_\_\_\_ mmHg; FC \_\_\_\_\_ x'; Fr \_\_\_\_\_ x'; Temperatura \_\_\_\_\_ C

Peso \_\_\_\_\_ Kg. Índice de masa corporal \_\_\_\_\_.

Riesgo quirúrgico: ASA \_\_\_\_\_ Goldman \_\_\_\_\_.

Karnofsky \_\_\_\_\_ %

Rayos X: 1 Derrame pleural, 2 Tumor.

Ecocardiograma: PSAP \_\_\_\_\_ mmHg; FEVI \_\_\_\_\_ %

Pruebas de función respiratoria: FVC \_\_\_\_\_ lts; FEV1 \_\_\_\_\_ lts; Índice de Tiffeneau \_\_\_\_\_ FEV1 esperado en postquirúrgico \_\_\_\_\_ lts.

Gasometría arterial: pH \_\_\_\_\_ PO2 \_\_\_\_\_ mmHg, PCO2 \_\_\_\_\_ mmhg, HCO3 \_\_\_\_\_ Sat O2 \_\_\_\_\_ %

Estadio clínico: T \_\_\_\_\_ N \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_ Estadio c : I II III IV

Biopsia: 1 cerrada 2 abierta Folio \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Tipo histológico: 1 epitelioide; 2 sarcomatoide; 3 mixto; 4 indiferenciado.

Inmunohistoquímica: 1) Calretinina; 2) HBME; 3) CK/5/6; 4) CK 8; 5) CK12; 6) EMA; 7) 8) 9) 10)

Laboratorio: tipo sanguíneo \_\_\_\_\_ Rh \_\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_ gr/dl. Hto \_\_\_\_\_ % Plaquetas \_\_\_\_\_

Leucocitos \_\_\_\_\_ Linfocitos \_\_\_\_\_ Urea \_\_\_\_\_ Creatinina \_\_\_\_\_ Proteínas totales \_\_\_\_\_ Albúmina \_\_\_\_\_ TP \_\_\_\_\_ seg Actividad \_\_\_\_\_ % TPT \_\_\_\_\_

Manejo preoperatorio: 1 Quimioterapia; 2 radioterapia 3 Ninguno:

QT esquema \_\_\_\_\_ Ciclos \_\_\_\_\_ RT \_\_\_\_\_ Gy.

**Pleuroneumonectomía:** Fecha \_\_\_\_\_

1 Derecha; 2 Izquierda, Bordes macroscópicos negativos 1; negativos 2.

Hallazgos: \_\_\_\_\_

Sangrado \_\_\_\_\_ ml. Transfusiones de concentrados eritrocitarios \_\_\_\_\_ unidades; concentrados plaquetarios \_\_\_\_\_ unidades; otros \_\_\_\_\_ unidades.

Complicaciones:

1 arritmias, 2 IAM; 3 insuficiencia respiratoria; 4 edema pulmonar; 5 Fístula broncopleuraleal.

Manejo en UCI 1 si 2 no; Intubación orotraqueal 1 si 2 no.

Gasto por sonda endopleural el primer día \_\_\_\_\_ Permanencia \_\_\_\_\_ días. Estancia hospitalaria \_\_\_\_\_ días, después de la cirugía \_\_\_\_\_ días.

Patología de la pieza Folio \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Bordes negativos 1 positivos 2.

**Seguimiento:**

Días de seguimiento \_\_\_\_\_ días. Recidiva 1 si 2 no a \_\_\_\_\_ días de la cirugía. Tratamiento de la recidiva \_\_\_\_\_ cual \_\_\_\_\_

Tratamiento adyuvante 1 si 2 no

1 Quimioterapia esquema \_\_\_\_\_ Ciclos \_\_\_\_\_

2 Radioterapia \_\_\_\_\_ Gy

Muerte después de la cirugía: 1 no 2 si \_\_\_\_\_ días después de la cirugía.

Vive al momento: \_\_\_\_\_ días después de la cirugía