



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**Segundas líneas de tratamiento con quimioterapia en
mesotelioma pleural avanzado: estudio de cohorte
retrospectiva para evaluar la tasa de respuesta en dos
hospitales de referencia en México**

TESIS

Que para obtener el título de

Oncología Médica

PRESENTA

Dr. José Gustavo Núñez Cerrillo



DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Raúl Rogelio Trejo Rosales

Ciudad Universitaria, CD. MX., Agosto 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis padres, Joaquín e Isabel quienes fueron un gran apoyo emocional , ser mi fortaleza durante el tiempo en que escribía esta tesis.

A mis hermanos Claudia, Monserrat y Joaquín por compartir y lograr conmigo este sueño.

A mis maestros quienes nunca desistieron al enseñarme, prepararme y sobre todo inculcarme los mejores valores en esta profesión: Oncología Medica.

A todos los que me apoyaron para escribir y concluir esta tesis.

Para ellos es esta dedicatoria de tesis, pues es a ellos a quienes se las debo por su apoyo incondicional.

Ubicación y contacto de colaboradores en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

- Raúl Rogelio Trejo Rosales. Subdirección médica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 56276900 ext 22784. Correo electrónico: rexiboro@gmail.com
- José Gustavo Nuñez Cerrillo. Médico Residente de Oncología Médica, Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 56276900 ext 22784. Correo electrónico: gustavo.taek@hotmail.com
- Celene Maritza Peña Campos. Médico Adscrito a Servicio de Radiología e Imagen. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 5545030612. Correo electrónico: maritza.pcampos@outlook.com
- Juan Carlos Silva Godínez. Médico adscrito a Cirugía Oncológica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contact: 5545030612. Correo electrónico: jcgodinez@hotmail.com

Dirección Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, CP 06720. Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensiones 22784

Ubicación y contacto de colaboradores en el Instituto Nacional de Cancerología

- Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez. Jefe de la Unidad de Oncología Torácica. Correo electrónico: oscararrietaincan@gmail.com

Dirección Instituto Nacional de Cancerología. Avenida San Fernando 22, Belisario Domínguez Secc 16, 14080 Ciudad de México, Ciudad de México

Abreviaturas

TNF. Factor de necrosis tumoral.

IMSS. Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSSTE. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

NF-kappa B. Factor nuclear kappa B

IGF-1. Factor de crecimiento insulínico tipo 1

FGF. Factor de crecimiento de fibroblastos

PDGFR. Factor de crecimiento derivado de plaquetas

HMGB-1. Proteínas de alta movilidad de caja 1

EORTC. Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer

MPM. Mesotelioma pleural maligno

Resumen estructurado

Segundas líneas de tratamiento con quimioterapia en mesotelioma pleural avanzado: estudio de cohorte retrospectiva para evaluar la tasa de respuesta en dos hospitales de referencia en México

Investigador responsable: Raúl Rogelio Trejo Rosales

- Investigadores asociados:

- José Gustavo Nuñez Cerrillo. Médico Residente de Oncología Médica, Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 56276900 ext 22784. Correo electrónico: [gustavo taek@hotmail.com](mailto:gustavo.taek@hotmail.com)
- Celene Maritza Peña Campos. Médico Adscrito a Servicio de Radiología e Imagen. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 5545030612. Correo electrónico: [maritza pcampos@outlook.com](mailto:maritza.pcampos@outlook.com)
- Juan Carlos Silva Godínez. Médico adscrito a Cirugía Oncológica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contact: 5545030612. Correo electrónico: jcgodinez@hotmail.com
- Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez. Jefe de la Unidad de Oncología Torácica. Correo electrónico: oscararrietaincan@gmail.com

Número de centros participantes: 2

Nombre de los centros participantes:

- Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
- Instituto Nacional de Cancerología

Número de pacientes que cada centro incluirá: se trata de una cohorte retrospectiva. No se tiene un estimado preciso. Se estiman aproximadamente 150 pacientes en el periodo de tiempo referido

Tamaño de la muestra global: no estimado

Marco teórico.

El mesotelioma pleural es una enfermedad con un tratamiento complejo que requiere un abordaje multidisciplinario en donde convergen el trabajo de Cirugía oncológica, oncología médica, neumología, radioterapia, rehabilitación pulmonar, entre otros. Aun con las terapias multimodales modernas, la mediana de supervivencia global oscila entre 9 y 17 meses.

Actualmente no hay un acuerdo claro sobre el papel clínico de la quimioterapia de segunda línea en pacientes con Mesotelioma de la pleura. Gemcitabina se ha combinado con compuestos de platino incluidos cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. Las tasas de respuestas para estas combinaciones han oscilado entre el 15 y 48% , con niveles aceptables de toxicidad. Las opciones de segunda línea son pemextrexed, si no se ha usado como primera línea, vinorelbina o gemcitabina. Desafortunadamente, la evidencia que apoya la eficacia del tratamiento de segunda línea en este contexto es globalmente débil, en gran medida por la baja frecuencia de la enfermedad lo que ha limitado la posibilidad de estudios a gran escala, particularmente en el escenario de pacientes que han progresado a una primera línea de tratamiento.

OBJETIVO PRIMARIO

1.- Evaluar y comparar las tasas de respuesta objetiva de diferentes esquemas de quimioterapia en base a RECIST modificado en segunda línea de tratamiento de mesotelioma pleural avanzado

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1.- Evaluar la tasa de respuesta con vinorelbine oral en base a RECIST modificado en segunda línea de tratamiento de mesotelioma pleural avanzado y compararla con la tasa de respuesta de otros esquemas de quimioterapia.

2.- Evaluar y comparar las tasas de respuesta objetiva de diferentes esquemas de quimioterapia en base a RECIST modificado en segunda línea de tratamiento de mesotelioma pleural avanzado clasificado con la escala EORTC.

3.- Describir las reacciones adversas registradas con el uso de cada uno de los esquemas de segunda línea de quimioterapia en MPM, utilizando la escala CTCAE v4.

Pacientes, material y método.

Se trata de un estudio cohorte retrospectiva, a realizar en un dos centros oncológicos en México, para compara las medias en tasa de respuesta objetiva con diferentes esquemas de quimioterapia de segunda línea.

- Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

- Instituto Nacional de Cancerología

c) Tamaño de la muestra

Se incluirán todos los pacientes atendidos en este periodo de tiempo en los dos centros, por lo que no se requiere calculo de tamaño de muestra

d) Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos

Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes con diagnóstico de mesotelioma pleural irresecable o avanzado definido como todo caso no considerado candidato a manejo quirúrgico
- 2.- Paciente con progresión a primera línea de tratamiento para mesotelioma pleural irresecable o avanzado
- 3.- Pacientes evaluables para tasa de respuesta objetiva por tomografía computarizada

Criterios de exclusión

- 1.- Pacientes no candidatos a cirugía por comorbilidades o por decisión propia del paciente
- 2.- Pacientes no evaluables para tasa de respuesta objetiva por tomografía computarizada
- 3.- Pacientes sin estudio de tomografía que apoye el diagnóstico de progresión de la enfermedad a primera línea de tratamiento de quimioterapia
- 4.- Pacientes que cambien de primera línea de tratamiento por toxicidad
- 5.- Pacientes que no reciban tratamiento estándar de quimioterapia con primera línea con al menos 3-4 ciclos de tratamiento de esquemas basados en platinos.
- 6.- Pacientes con progresión de la enfermedad después de la primera línea de quimioterapia por enfermedad no medible según RECIST 1.1.

Descripción general del estudio

Se solicitará la revisión y aprobación del estudio por el Comité Nacional de Investigación por parte de los investigadores del IMSS. De forma simultánea, los investigadores del Instituto Nacional de Cancerología someterán a a revisión este mismo protocolo con las instancias correspondientes. Ésta descripción general del estudio será atendida por los investigadores de ambos centros oncológicos. Se realizará una búsqueda de los casos de pacientes con mesotelioma pleural avanzado , atendidos en el periodo de enero de 2012 a noviembre de 2018 en el archivo clínico físico y electrónico.

Evaluación de la respuesta a tratamiento.

Se revisarán los estudios de tomografía basal y de control posterior al inicio de tratamiento con segunda línea de quimioterapia. La tomografía basal será la que documente la progresión a la primera línea de tratamiento. En los casos en que se

documento progresión clínica y la tomografía se realice posteriormente al inicio de la quimioterapia de segunda línea, se considerarán válidas para la definición de *Paciente evaluable por RECIST* los estudios basales realizados dentro de las 4 semanas del inicio del tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva con porcentajes y frecuencias para describir la distribución las características clínicas de los pacientes y el tipo de quimioterapia utilizada en segunda línea y posteriores. Se realizará prueba de normalidad para determinar el tipo de distribución de datos. El análisis univariado de las variables continuas se describirán de acuerdo con su distribución (promedio +/- desviación estándar, mediana y percentiles), las variables cualitativas se expresarán como frecuencias y porcentajes. Se realizará posteriormente se realizará una comparación entre las medias de las tasas de respuesta entre los grupos de pacientes tratados con con la prueba de Chi cuadrada. Se considerará estadísticamente significativo un nivel de confianza del 95% con un valor $p = < 0.05$. Para el análisis se utilizará el software SPSS versión 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

ASPECTOS ÉTICOS

Al tratarse de un estudio retrospectivo descriptivo, los riesgos del estudio son inexistentes. La información recabada del archivo clínico estará resguardada por el Dr Rogelio Trejo Rosales. En ningún momento se divulgará el nombre de los pacientes. Sólo el equipo de investigación tendrá acceso a la información clínica y de patología así como a los resultados del estudio. Toda la información será tratada con la confidencialidad necesaria de acuerdo a los principios de bioética vigentes consignados en la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki. Dada la naturaleza retrospectiva del estudio se solicitará que se exente del requisito del consentimiento informado al presente estudio

RECURSOS FINANCIEROS

Fue necesario únicamente equipo de computo para descargar la información de las hojas de recolección de datos, equipo con el que contamos. No solicitamos financiamiento puesto que no son necesarios recursos materiales adicionales.

EXPERIENCIA DEL GRUPO

El Dr. Raúl. Rogelio Trejo Rosales, es Neumólogo Oncólogo y quien previamente ha realizado mediciones de respuesta a tratamiento de quimioterapia en pacientes con mesotelioma dentro de protocolos prospectivos. La medición de la respuesta a tratamiento será llevada a cabo por la Dra. Celene Maritza Peña Campos, Médico Adscrito al Servicio de Radiología e Imagen del Hospital de Oncología, Centro Medico Nacional Siglo XXI, quien cuenta con amplia experiencia en el uso de RECIST modificado. Dr. José Gustavo Núñez Cerrillo, Médico Residente de segundo año de Oncología Médica, quien se

encargara de recolección de datos Clínicos. El Dr. Nuñez cuenta con amplia experiencia en el tratamiento de pacientes con Mesotelioma pleural

El Dr Silva Godínez tiene una maestría en Ciencias Médicas y se encargará del análisis estadístico. Tiene experiencia en estudios retrospectivos previos.

Índice

I.-Portada

II.- Ubicación y contacto de colaboradores en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI y del Instituto Nacional de Cancerología

III.- Abreviaturas

1.- Marco teórico	10
1.1 Epidemiología del mesotelioma pleural	10
1.2.1 Exposición a asbesto como principal factor de riesgo para mesotelioma pleura maligno	10
1.2.2. El asbesto en México	11
1.3. Fisiopatología del mesotelioma pleural maligno	11
1.4.1 Factores pronósticos de mesotelioma maligno	13
1.4.2. Escalas pronosticas en mesotelioma	14
1.4.3. Marcadores biológicos pronósticos	14
1.5.1 Tratamiento del mesotelioma pleural	18
1.5.2 El papel de la Cirugía	18
1.5.3. El papel controversial de la radioterapia	19
1.5.4. Tratamiento multimodal del mesotelioma	19
1.5.5. El papel de la quimioterapia como parte del manejo multimodal de Mesotelioma	19
1.6.1. Terapias de segunda línea en mesotelioma	22
1.6.2 Efectividad clínica de vinorelbine en mesotelioma	23

1.7. Evaluación de respuesta a tratamiento en mesotelioma	25
IV. Pregunta de investigación	27
V. Planteamiento del problema	28
VI. Justificación y población objetivo	28
VII. Objetivo primario	29
VIII. Objetivos secundarios	29
IX. Hipótesis	30
X. Definición de variables	31
XI. Metodología	35
1.- Diseño del estudio.	
A) Población diana	
B) Población accesible	
C) Tamaño de la muestra	
D) Tipo de muestreo	
2.- Criterios de inclusión y exclusión.	
3.- Descripción general del estudio	
XII. Análisis estadístico	41
XIII. Aspectos éticos	42
XIV. Recursos y factibilidad del estudio	43
XV. Resultados	44
XVI. Análisis y conclusiones	45
XV. Bibliografía	46

MARCO TEÓRICO

1.1. Epidemiología del mesotelioma pleural en México y en el mundo

El mesotelioma maligno de la pleura es una neoplasia poco frecuente con un mal pronóstico, en la cual la mayoría de los pacientes tienen enfermedad avanzada al momento de la presentación. En Estados Unidos se presentan entre 2 y 3 mil casos nuevos cada año (1) En Europa Occidental se observa una incidencia mayor con casi 5000 casos nuevos por año (2).

En México la dimensión global de este padecimiento es parcialmente conocida. Los reportes clínicos son escasos y se estima que existe un subregistro del 70 % La cifra aproximada de muertes por mesotelioma pleural por año en México es de 250 pacientes, sin embargo esta cifra puede elevarse a más de 500 si el subregistro es considerado (3). Según reportes del Instituto Nacional de Cancerología, el mesotelioma representó el 0.4 % de todas las atenciones por cáncer en dicha institución. En una serie realizada en la Ciudad de México por Gavira y colaboradores, detectaron 52 casos de mesotelioma maligno registrados en los archivos de los servicios de anatomía patológica de los distintos Institutos Nacionales de Salud, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) en el periodo 1980-1985, con una incidencia calculada para dicha revisión del 0.23% del total de casos por neoplasias malignas en éstas unidades (3). Se estima que la frecuencia de la enfermedad se incrementa a través del tiempo, posiblemente con un pico en la frecuencia para 2025. (4)

Se estima que en México el costo promedio por atención médica requerida para el tratamiento de cada paciente, durante su primer año, es de más de 90 mil pesos mexicanos. Esto significó que por 500 casos de mesotelioma pleural tratados en ese año, el sector salud gastó cerca de 45 millones de pesos (3).

1.2.1 Exposición a asbesto como principal factor de riesgo para mesotelioma pleura maligno

La mayoría de las series señalan que el antecedente exposicional a asbestos está presente en 60%-80% de los casos de mesotelioma maligno. En Estados Unidos de América se calcula que son 21 millones de personas expuestas tan sólo en el ámbito de la construcción (1) y la baja incidencia "relativa" de esta neoplasia, se hace necesaria la búsqueda de otras etiologías que puedan condicionar la aparición de esta neoplasia. (1,2)

La Organización Mundial de la Salud señala que no existe un umbral seguro de exposición para cualquier forma de asbesto. La regulación en países en vías de desarrollo sin embargo, es precaria. (2)

1.2.2. El asbesto en México

La exposición a asbesto es el factor de riesgo más importante para mesotelioma pleural. Nuestro país tiene múltiples yacimientos que implican sitios de riesgo para los habitantes que viven en la cercanía. (5) Los yacimientos de asbesto se han descubierto por lo menos en doce entidades, siendo una de las más importantes la zona asbestífera el novillo en Tamaulipas, las demás entidades corresponden a las provincias geológicas cuicateca (ambiente volcánico sedimentario de arco submarino), el cinturón mexicano de pliegues y fallas (ambiente sedimentario marino asociado a orogenia), el complejo orogénico guerrero-colima (volcanosedimentario de arco submarino) y el cinturón orogénico de cedros-margarita (volcanosedimentario asociado a subducción) (5, 6)

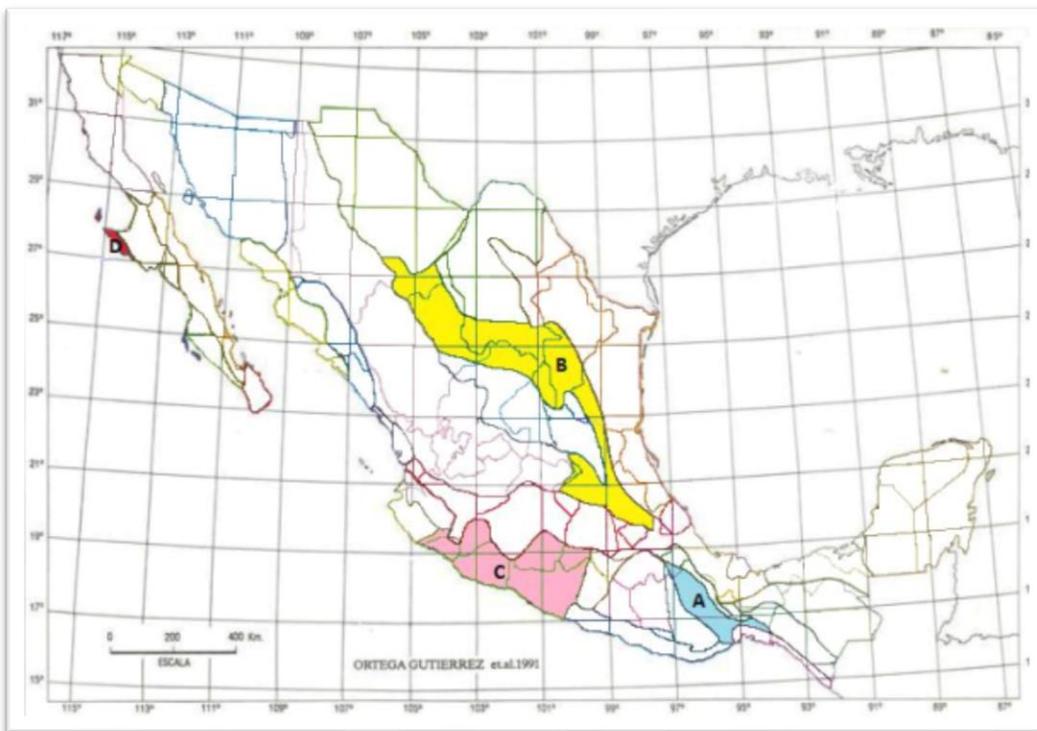


Imagen 1. Provincias geológicas mexicanas donde se han descubierto zonas asbestíferas: a. Cuicateca, b. El cinturón mexicano de pliegues y fallas, c. El complejo orogénico Guerrero-Colima y en d. El cinturón orogénico de Cedros-Margarita.

El tiempo de exposición al asbesto es importante porque los períodos largos aumentan la carga pulmonar, contrarrestando los efectos de solubilidad de las fibras y como causa de ello inducir o producir diversas enfermedades respiratorias entre las que destacan la asbestosis, el mesotelioma y el cáncer de pulmón. El mesotelioma es una neoplasia con un largo periodo preclínico de entre 15 a 40 años. Tiene una mayor frecuencia en hombres, con una relación esperada de 5:1. El riesgo aumenta con la edad, con un rango al diagnóstico de 45 a 82 años con media a los 72 años (1,2).

1.3. Fisiopatología del mesotelioma pleural maligno

Cuando están en contacto con las fibras de asbesto, los macrófagos pulmonares liberan TNF alfa y las células mesoteliales expresan receptores TNF. Al mismo tiempo, el asbesto induce a células mesoteliales a secretar TNF- α , con efectos paracrinos y autocrinos. La interacción ligando-receptor determina la activación de la vía NF- κ B que conduce a la resistencia de las células neoplásicas a el proceso de apoptosis. (8)

Existen varias hipótesis de la capacidad genotóxica y carcinogénica del asbesto, entre las cuales destacan las siguientes:

1. Las fibras generan especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, lo cual produce daño oxidativo al ácido desoxirribonucleico (ADN), debido a la gran cantidad de hierro que contienen las células mesoteliales de la pleura. (7)

2. Las fibras provocan inflamación crónica acompañada de liberación de citocinas y factores de crecimiento que pueden alterar el ciclo celular y generar la aparición de células cancerosas.(7) Este proceso inflamatorio provoca una sobreexpresión del factor nuclear kappa B (NF-kappa B) en las células mesoteliales y, a su vez, la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y las proteínas de alta movilidad de caja 1 (HMGB-1), con lo que se adquiere un fenotipo antiapoptótico, además de que el proceso provoca angiogénesis y fibrogénesis en el tejido circundante.(8)

3. Las fibras de asbesto inducen la transducción de señales intra y extracelulares, como la vía de NFkappa B, además de la transformación maligna de células mesoteliales al favorecer una reacción inflamatoria.(8,9) Por otro lado, los monocitos al fagocitar las fibras de asbesto sufren una diferenciación a macrófagos, con la subsecuente liberación de citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, las cuales activan la vía de señalización de NF-kappa B, misma que constituye un componente importante durante la invasión del tumor. Es importante señalar que la sobreexpresión de NFkappa B en cultivos de células de MMP ocasiona resistencia al tratamiento con quimioterapia. (10)

4. Las fibras de asbesto no pueden ser fagocitadas por los macrófagos y son capaces de transportarse hacia la pleura por la vía linfática, produciendo una reacción inflamatoria persistente que genera fibrosis con un alto potencial cancerígeno. En este sentido, se han demostrado mutaciones en el gen NF2, inactivación de p16, p14 y RASSF1A, junto con alteraciones en WNT1 y WNT2. Por otra parte, se encuentra elevada la proteína Bcl-xL, que promueve la inactivación de la apoptosis. Lo anterior, sumado a la alta expresión de telomerasa, favorece la inmortalización de las células. (11)

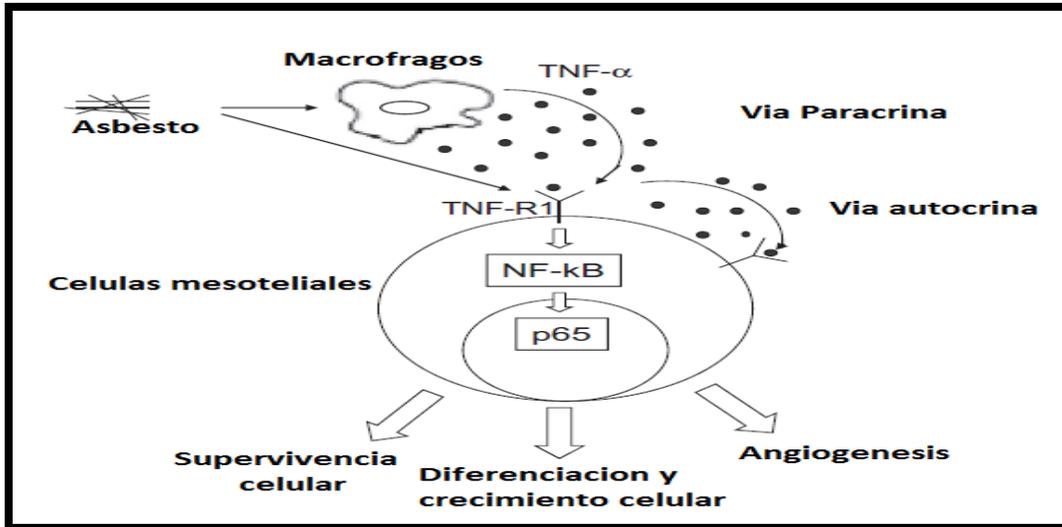


Imagen 2. Fisiopatología del mesotelioma pleural

1.4.1 Factores pronósticos de mesotelioma maligno

Una de las series más recientes que abordan los factores pronósticos en mesotelioma fue realizada en Taiwán. Esta serie postula los siguientes resultados como factores pronósticos significativos en mesotelioma de la pleura avanzado: edad, etapa, subtipo histológico, estado funcional. El tratamiento con cirugía se asoció de forma independiente con un pronóstico favorable en la enfermedad potencialmente resecable (etapa I, II y III), mientras que la aplicación de terapia sistémica es independiente predictor de supervivencia global más largo en mesotelioma pleural maligno avanzado (etapa III y IV). Esta es una de las series de casos más grandes de esta patología en Asia fuera de Japón. Los datos detallados del paciente permitieron ajuste integral para factores de pronóstico y conjunto este estudio aparte de estudios previos basados en registros de países asiáticos. (50)

La proporción de los pacientes masculinos en estos estudios pueden llegar al 90% en algunos informes; el subtipo de histología epitelioide puede estar presente en más de la mitad de los pacientes con mesotelioma según análisis retrospectivos. La proporción de subtipos sarcomatoides o subtipos bifásicos oscilan entre 10 y 20 por ciento. (50)

En la población mexicana se han realizado pocos estudios que determinen grupos pronósticos. En un estudio se buscó obtener marcadores moleculares como anticuerpos BCL 2, p27, MIB-1 y p53. Los porcentajes de expresión fueron BCL 2+ en 2%, p27+ en 61.2%, mib-1+ en 70.5% y p53+ en 42.1%. El periodo de supervivencia mostró también significación estadística con los marcadores moleculares de incremento de la proliferación celular tumoral a medida que avanza la enfermedad. El análisis de supervivencia de Cox no mostró significación estadística al contrastar algunas variables clínicas reconocidas

como factor de riesgo. Este estudio sugiere que la expresión de p27, p53 y MIB-1 se asocia con el pronóstico de los pacientes con mesoteliomas pleurales. (47)

En cuanto a escalas en población mexicana con variables clínicas, no hay comparativas ni estandarizadas, por lo que nos basamos en escalas pronosticas de EORTC. (48)

1.4.2. Escalas pronosticas en mesotelioma

Las escalas pronosticas más utilizadas son las realizadas por la Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC) y Grupo B de Cáncer y Leucemia (CALGB). (51). Si bien estos sistemas de puntuación se desarrollaron antes del uso de pemetrexed, que posteriormente se convirtió en una opción de tratamiento estándar para el mesotelioma, el estudio posterior ha respaldado el valor pronóstico del índice EORTC, como uno de los más importantes referentes para el pronóstico. (51). Las escalas pronosticas existentes pretenden ayudar a predecir la supervivencia de los pacientes y de esta manera definir subgrupos que se benefician de modalidades de tratamiento específicas. Estas mismas escalas son de utilidad para el diseño e interpretación de ensayos clínicos (49). La escala EORTC, publicada en 1998 con pacientes incluidos de 1984 a 1993, incluyó 204 pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados en 5 estudios prospectivos fase 2 del EORTC diseñados para probar la eficacia de diferentes drogas (mitoxantrona, epirrubicina, doxorubicina, etoposido y paclitaxel). En el análisis multivariado el pobre pronóstico fue asociado con mal estado funcional, alto conteo de leucocitos, diagnóstico probable o posible de mesotelioma, género masculino e histología sarcomatoide. Estableció así dos grupos, de buen y mal pronóstico (éste último con tres o más factores de riesgo), con claras diferencias en supervivencia entre ambos grupos. (46,47). La escala del grupo CALGB, publicada en el mismo año, con 337 pacientes provenientes de 7 estudios fase II del grupo CALGB realizó 6 grupos pronósticos. Las variables que definieron a los grupos fueron 6: edad, estado funcional, niveles de hemoglobina, leucocitos, pérdida de peso y dolor torácico (51). Estas dos escalas, las más ampliamente utilizadas en ensayos clínicos de pacientes con mesotelioma, tienen validaciones en estudios externos en series retrospectivas (5,11). Recientemente fue publicada una escala pronóstica por un grupo australiano, la cual incluye cuatro grupos de riesgo con diferencias en supervivencia. Las variables consideradas en el modelo de regresión fueron historia de pérdida de peso, niveles de hemoglobina y albúmina, el subtipo histológico del mesotelioma (epiteloides, bifásico, sarcomatoide y no definido) y estado funcional por ECOG. Este grupo realizó después una cohorte de validación con 177 pacientes. (50)

Tabla 1. Factores de mal pronóstico en mesotelioma pleural según la escala EORTC

	Variable	Tiempo de supervivencia media (meses)
Estado de rendimiento	Buena (0)	10.7
	Pobre (1-2)	7.2
Conteo de glóbulos blancos	Alto (> 8.3)	6
	Bajo (<8.3)	10.4
Diferencia de hemoglobina	Alto (> 1 g / dl)	7.3
	Bajo (<1 g / dl)	9.6
Diagnóstico histológico	Definido	9.8
	Posible	6
Subtipo sarcomatoso	Presente	5
	Otro subtipo	8.4-9.1

Grupos de pronóstico EORTC

Características del grupo	Tiempo de supervivencia media (meses)	Supervivencia global a 1 año	Supervivencia global a 2 años
Bajo riesgo (puntuación pronóstica <1.27)	10.8	40%	14 %
Equivalente a tener 0-2 factores de mal pronóstico			
Alto riesgo (puntaje	5.5	12%	0 %

Tabla 2. Grupos de pronóstico CALGB		
Grupo	Características	Supervivencia media (meses)
Grupo I	ECOG 0; edad <49 años	12.5
	ECOG 0; edad ≥49 años; hemoglobina * ≥14.6	14.5
Grupo II	ECOG 1 o 2; leucocitos * <8.7; sin dolor torácico	9.5
Grupo III	ECOG 0; edad > 49 años; hemoglobina <14.6	9.3
	ECOG 1 o 2; leucocitos <15.6; dolor de tórax; pérdida de peso; hemoglobina ≥ 12.3	9.3
	ECOG 1 o 2; 9.8 ≤ leucocitos <15.6; dolor torácico; pérdida de peso; hemoglobina ≥ 11.2	9.6
Grupo IV	ECOG 1 o 2; 8,7 ≤ leucocitos <15,6; sin dolor torácico	6.6
Grupo V	ECOG 1 o 2; leucocitos <15.6; dolor torácico; sin pérdida de peso; hemoglobina <12.3	3.9
	ECOG 1 o 2; 9.8 ≤ leucocitos <15.6; dolor de torácico; pérdida de peso; hemoglobina <11.2	4.9
	ECOG 1 o 2; leucocitos <9.8; dolor torácico ; pérdida de peso	3.9
Grupo VI	ECOG 1 o 2; leucocitos ≥ 15.6	1.4

La escala de SUGARBAKER es una herramienta de estratificación de pacientes que contempla variables quirúrgicas. Fue desarrollada con 183 pacientes tratados con neumonectomía extrapleural y radioterapia y quimioterapia adyuvantes. Concluyó que los pacientes con mesoteliomas epiteloides con márgenes negativos de resección y sin ganglios extrapleurales tienen una supervivencia mayor comparado con aquellos sin estas características de patología (10). En relación a la etapificación por TNM, es importante destacar que en la actualidad se utiliza el TNM modificado por el International Mesothelioma Interest Group (IMIG) y adoptado por el AJCC, donde el estadio es derivado de la extensión en la toracotomía (11, 13). Reconcilia sistemas de estadificación previos como los propuestos por Butchart (14) y Sugarbaker (15). La predicción radiológica de la escala IMIG es menos exacta y de valor cuestionable por algunos estudios. Aún con técnicas modernas de etapificación, la diferenciación entre etapas tempranas y avanzadas y evaluar la extensión en invasión precisa en la enfermedad localmente avanzada, es difícil (16).

1.4.3. Marcadores biológicos pronósticos

El pequeño número de pacientes con mesotelioma inscritos en los ensayos clínicos y la heterogeneidad de las poblaciones de estudio ha limitado la identificación de biomarcadores moleculares para el pronóstico. Las nuevas tecnologías moleculares, como el perfil de expresión génica, pueden eventualmente clasificar a los pacientes en distintos subgrupos de pronóstico (51,52). Además de estas escalas con variables clínicas y de laboratorio, se encuentran en estudio biomarcadores. Varios biomarcadores son selectivamente elevados en pacientes con mesotelioma.

Sin embargo, se requieren más estudios y validaciones antes de recomendarlos para el diagnóstico de mesotelioma. Algunos autores sugieren mediciones en serie de péptidos solubles relacionados con la mesotelina (SMRP) como un complemento de las imágenes en el control de la respuesta al tratamiento en aquellos que tienen elevaciones en el momento del diagnóstico de mesotelioma.

Los SMRP se encuentran en el suero o en el líquido pleural y se cree que son fragmentos peptídicos de la mesotelina, una glicoproteína presente en las células mesoteliales normales y sobreexpresada en las células del mesotelioma. Sin embargo, los SMRP no están elevados en las lesiones sarcomatoides, tienen sensibilidad limitada en otros subtipos histológicos y también son elevados en otras neoplasias malignas y, por lo tanto, tienen una utilidad diagnóstica limitada. Un metaanálisis de 16 estudios de diagnóstico encontró que la sensibilidad de los SMRP séricos oscilaba entre 19 y 68 por ciento, dependiendo del criterio específico de positividad.

En pacientes con enfermedad en estadios I o II, la sensibilidad fue del 32 por ciento cuando se utilizó un criterio de especificidad del 95 por ciento. Los SMRP también se han medido en líquido pleural. Un estudio retrospectivo mostró sensibilidad del 67 por ciento

y una especificidad del 98 por ciento. Otros biomarcadores de interés incluyen fibulina-3 y osteopontina (52). Dichos marcadores son de alto costo y aun no se ha validado la utilidad como factores pronósticos, además de que en población mexicana no son estudiados. En la actualidad solo los datos clínicos se utilizan en la práctica diaria para determinar el pronóstico en MPM (52).

La mutación germinal BAP1 se ha asociado con la aparición temprana y la enfermedad menos agresiva en comparación con mesotelioma maligno esporádico. Las mutaciones esporádicas de BAP1 son comunes y se asocian con una mejor supervivencia en mesotelioma avanzado, a diferencia de otras malignidades. Uno de los estudios más relevantes es el llevado a cabo por Pulford et al, quienes investigaron la función pronóstica de BAP1 en muestras citológicas y quirúrgicas combinadas. En una cohorte de 81 pacientes la mutación BAP 1 se encontró en el 58% de la histología y el 59% de las muestras de citología. La pérdida de expresión de BAP 1 en muestras quirúrgicas y citológicas se asoció significativamente con una peor supervivencia en un análisis multivariado cuando se controlaron los indicadores pronósticos conocidos (51,52).

1.5.1 Tratamiento del mesotelioma pleural

El mesotelioma pleural es una enfermedad con un tratamiento complejo que requiere un abordaje multidisciplinario en donde convergen el trabajo de Cirugía oncológica, oncología médica, neumología, radioterapia, rehabilitación pulmonar, entre otros. Aun con las terapias multimodales modernas, la mediana de supervivencia global oscila entre 9 y 17 meses. (2)

1.5.2 El papel de la Cirugía

Después de la evaluación inicial para una posible resección, aproximadamente el 80% de los pacientes con mesotelioma pleural no serán candidatos para el enfoque de modalidad combinada que incluya la cirugía definitiva. (12)

La evidencia prospectiva y aleatorizada es limitada en el área de manejo quirúrgico del mesotelioma pleural debido a la rareza de la enfermedad, el curso agresivo, los cortos tiempos de vida media, las diferencias históricas en la estadificación. (12)

En cuanto a la neumonectomía extrapleural y la pleurotomía/decorticación no hay estudios comparativos aleatorizados, controlados, que contrasten estas dos técnicas quirúrgicas; o realizar cirugía vs no tratamiento quirúrgico. Los estudios actuales son retrospectivos, contienen diferentes cohortes de pacientes, y la falta de un grupo control, sin tratamiento quirúrgico para comparar.

Además, muchos de estos estudios tienen diferentes esquemas de adyuvancia, tales como radioterapia, quimioterapia, y otras terapias nuevas como son la terapia fotodinámica, quimioterapia intrapleural hipertérmica, radioterapia externa, radioterapia de intensidad modulada, braquiterapia, combinaciones, y de una manera no estandarizada.(12.13)

La dificultad en el tratamiento quirúrgico del mesotelioma, está dada por varias razones:

- 1.- Su diseminación a través de la superficie de la serosa pleural, con infiltración temprana a las estructuras subyacentes, esto hace que con la cirugía no se pueda retirar fácilmente el tumor en forma completa. (9)
2. Es frecuente la presencia de múltiples sitios infiltrados en la pleura parietal, con compromiso temprano de la pleura visceral. (10)
3. Los pacientes consultan tardíamente, pues el curso de la enfermedad hace que los síntomas no sean específicos y son de gradual inicio. (10)
4. Los pacientes son generalmente adultos con comorbilidad asociada (9).

1.5.3. El papel controversial de la radioterapia

La radioterapia sola no es efectiva como tratamiento primario por la naturaleza multifocal, por lo cual se requieren campos extendidos y no se logra la dosis suficiente para un adecuado control, además las dosis requeridas para tratamiento definitivo son intolerables por el pulmón y por la probable toxicidad cardíaca. Los resultados con quimioterapia sistémica en términos de respuestas parciales, están reportados entre el 15% y 20%. (10,11). Respuestas completas son raras. De forma aislada impresiona que los tratamientos de radioterapia y quimioterapia tienen un papel limitado en el tratamiento del mesotelioma. La mejor estrategia de tratamiento en el momento actual es la combinación de estas modalidades con la cirugía (*concepto multimodal*)

1.5.4. Tratamiento multimodal del mesotelioma

Un plan de tratamiento multidisciplinario se basa en la evaluación de la extensión de la enfermedad, la condición general del paciente, incluida la función cardiopulmonar y otras comorbilidades, y su deseo de un tratamiento agresivo. Por ello la necesidad de catalogar a los pacientes en 2 categorías:

- Candidatos quirúrgicos : para pacientes que tienen una enfermedad quirúrgicamente resecable limitada a un hemitórax y no tienen contraindicaciones médicas para la cirugía, utilizamos un enfoque de modalidad combinada que conduce a una posible cura. Incorpora cirugía dirigida a una resección completa máxima con quimioterapia y radioterapia (11,12)
- Candidatos no quirúrgicos: para pacientes con una enfermedad en la que no es factible una resección completa máxima y para aquellos que no son candidatos para cirugía definitiva debido a la edad, reserva cardiopulmonar inadecuada u otra comorbilidad, la quimioterapia paliativa sistémica y el tratamiento dirigido por síntomas suelen ser lo más benéfico y lo que impacta en la calidad de vida de dichos pacientes. (13)

1.5.5. El papel de la quimioterapia como parte del manejo multimodal de mesotelioma

La quimioterapia combinada que usa el régimen de cisplatino más pemetrexed se convirtió en el régimen más utilizado, basado en un ensayo de fase III que demostró una prolongación de la supervivencia general en comparación con el tratamiento con cisplatino solo. Esta ha sido y es la terapia estándar en nuestro centro; aunque el ensayo MAPS francés proporciona datos que respaldan la adición de bevacizumab a este régimen. (24)

Pemetrexed más cisplatino es el tratamiento estándar para pacientes con mesotelioma maligno irresecable. Después de la finalización de cuatro a seis ciclos de un doblete a base de platino, es nuestra práctica, en Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional siglo XXI es tratar con cuatro a seis ciclos de mantenimiento con pemetrexed (27,28).

La combinación de pemetrexed y cisplatino, que incorpora ácido fólico profiláctico y vitamina B12, aumentó la supervivencia global en comparación con el cisplatino como agente único en pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad no fue resecable o no fueron candidatos para una cirugía potencialmente curativa. (27)

En el ensayo EMPHACIS con 456 pacientes que fueron tratados con cisplatino a dosis convencional y asignados aleatoriamente a pemetrexed o placebo en forma trisemanal, la mediana de supervivencia fue significativamente mayor para la combinación (12.1 versus 9.3 meses), al igual que el tiempo hasta la progresión (5.7 versus 3.9 meses) y la tasa de respuesta objetiva (41 versus 17 por ciento). El ensayo EMPHACIS no tenía un brazo de mantenimiento con pemetrexed. (25)

En un análisis de regresión multivariable de los factores pronósticos derivados de este ensayo, los factores predictivos de una supervivencia global más prolongada fueron: grupo terapéutico, grupo de suplementación vitamínica, estado funcional de Karnofsky (90 a 100 %), estadio de la enfermedad, subtipo epitelioide y conteo de glóbulos blancos (≥ 8200 / microl versus valores más bajos). (25)

No hay ensayos estándar para biomarcadores predictivos de respuesta a tratamiento con quimioterapia que actualmente se recomiendan. Sin embargo, un estudio retrospectivo de 60 pacientes con mesotelioma pleural maligno correlacionó niveles bajos de timidilato sintasa con un tiempo mayor para la progresión y la supervivencia global. En la actualidad se realizan ensayos prospectivos para evaluar la timidilato sintasa como un biomarcador predictivo para la terapia con pemetrexed solamente ya sea en terapia de mantenimiento como en terapia combinada como línea de tratamiento independiente. (25,26)

En pacientes con adición de bevacizumab a este tratamiento de primera línea mejoró la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en comparación con pemetrexed más cisplatino sin bevacizumab en un ensayo grande de fase III. (24)

En base a los resultados del estudio MAPS, el cisplatino-pemetrexed-bevacizumab es el estándar aceptado en Francia. Las pautas de la red nacional integral del cáncer (NCCN han incluido este régimen como una opción para la terapia estándar de primera línea. (24)

Los pacientes no deben tener contraindicaciones para el tratamiento con bevacizumab (como hipertensión mal controlada, trombosis venosa profunda, proximidad a la cirugía o perforación o alguna alteración de viscosidad sanguínea) y deben tener un estado funcional razonable. Además, dado el peor pronóstico en pacientes ancianos con cáncer de pulmón de células no pequeñas con tratamiento con bevacizumab, este agente debe usarse con precaución en pacientes con mesotelioma pleural avanzado mayores de 75 años según las recomendaciones de expertos. (24)

En el ensayo MAPS, se concluye a una mediana de seguimiento de 39 meses, que la supervivencia libre de progresión aumentó significativamente con la combinación de bevacizumab en comparación con cisplatino-pemetrexed solo (mediana, 9.2 versus 7.3 meses, cociente de riesgo 0.61, IC 95% 0.50-0.75). Además la supervivencia global aumentó significativamente con la combinación (mediana, 18.8 versus 16.1 meses, con un cociente de riesgo de 0.77, IC 95% 0.62-0.95). (24).

El esquema alternativo pemetrexed más carboplatino, es aceptado en un esfuerzo de disminuir la toxicidad asociada al uso de cisplatino (28). En el mayor de dos estudios de fase II no aleatorizados, 102 pacientes fueron tratados con esquema trisemanal con carboplatino más pemetrexed, con suplementos de ácido fólico y vitamina b12. Las respuestas objetivas se observaron en un 19 por ciento, con una mediana de tiempo de progresión de 6,5 meses y una supervivencia media de 12,7 meses. Un análisis secundario de dos de estos ensayos en función de la edad del paciente encontró que el régimen de carboplatino más pemetrexed fue bien tolerado y tuvo un nivel de actividad similar en aquellos ≥ 70 años, en comparación con aquellos que eran más jóvenes. Estos resultados son similares a aquellos con la combinación basada en cisplatino, y el pemetrexed más carboplatino puede ser un régimen alternativo si la toxicidad por cisplatino es una preocupación particular (26,28).

La combinación de raltitrexed más cisplatino fue evaluada en un estudio fase III en comparación con cisplatino solo en pacientes con mesotelioma avanzado no tratado previamente. Se asignaron aleatoriamente 250 pacientes a raltitrexed más cisplatino en forma trisemanal, con hallazgo de incremento en supervivencia global, la mediana de supervivencia fue de 11,4 versus 8,8 meses con cisplatino como agente único, y la supervivencia a un año fue de 46 versus 40 por ciento. Además de tasas de respuesta objetiva más alta (24 versus 14 por ciento, $p = 0,06$) y con mejoría en calidad de vida, con disminución de la disnea. (29)

A pesar de que estos son buenos resultados en esta terapia, no es un fármaco que se encuentre disponible en nuestra población, y con difícil acceso a dicho tratamiento. Su acceso en Estados Unidos también es limitado (29).

1.6.1. Terapias de segunda línea en mesotelioma

Actualmente no hay un acuerdo claro sobre el papel clínico de la quimioterapia de segunda línea en pacientes con Mesotelioma de la pleura. Gemcitabina se ha combinado con compuestos de platino incluidos cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. Las tasas de respuestas para estas combinaciones han oscilado entre el 15 y 48% , con niveles aceptables de toxicidad.(76)

Desafortunadamente, la evidencia que apoya la eficacia del tratamiento de segunda línea en este contexto es globalmente débil. Un ensayo aleatorizado de fase 3, que incluyó a 243 pacientes, comparó pemetrexed y Mejores Cuidados de Soporte versus solamente Mejores Cuidados de Soporte; sin embargo, cuando se publicó este estudio, el uso de pemetrexed en combinación con cisplatino ya había sido aceptado como tratamiento estándar de primera línea. El estudio mostró un aumento estadísticamente significativo en la tasa de respuesta objetiva, la tasa de control de la enfermedad y el tiempo de progresión para pemetrexed, pero sin un beneficio significativo en la supervivencia global. (66)

Es discutible si el beneficio en otros objetivos secundarios, en ausencia de una diferencia en la supervivencia, podría considerarse suficiente para recomendar pemetrexed de segunda línea para la práctica clínica. De cualquier modo, el ensayo reclutó pacientes vírgenes a tratamiento con pemetrexed, lo que reduce considerablemente la aplicabilidad actual de estos resultados, y pemetrexed es parte del tratamiento de primera línea en la mayoría de los pacientes ahora. (66)

Siguiendo la experiencia previa en el ajuste de primera línea, Vinorelbina semanal se probó en un estudio abierto de fase 2, unicentrico, en 63 pacientes posterior a tratamiento con quimioterapia de primera línea. (67) Las críticas al estudio, de un solo brazo, es que los resultados obtenidos en esta serie de pacientes tienen un gran riesgo de estar condicionados por el sesgo de selección; el intervalo medio entre el final de la quimioterapia de primera línea y el inicio de la vinorelbina semanal de segunda línea fue de 6 meses, la mayoría de los pacientes tenían un buen estado funcional, todos fueron clasificados como de bajo riesgo según la puntuación pronóstica todos se clasificaron como de bajo riesgo según la puntuación pronóstica de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, y la edad media de esta población altamente seleccionada fue de 59 años. Se observaron un total de 10 respuestas parciales (16%) y 43 pacientes con enfermedad estable (68%). La mediana de supervivencia global fue de 9,6 meses. Sin embargo es cuestionado usar estos resultados, ya que no sabemos los resultados en pacientes con intervalos sin tratamientos más cortos, edades mayores y con peor estado funcional.

En el estudio de Byrne, et al, se estudió la combinación de cisplatino y gemcitabina en pacientes con mesotelioma pleural avanzado, Las tasas de respuestas globales fueron pobres con un 47 % en la suma de respuesta parcial y enfermedad estable, con una duración de respuesta de 25 semanas y supervivencia global de 41 semanas. Llama la atención toxicidad gastrointestinal (nausea y vomito) grado 3 en el 33% de los pacientes y leucopenia grado 2 en el 38 % de los pacientes como los eventos adversos más importantes. (65)

Debido a esto las Guías de práctica clínica de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) parecen apoyar el uso del tratamiento de segunda línea. De hecho, aunque con evidencia poco sólida, las opciones de segunda línea son pemextrexed (si no se ha usado como primera línea), vinorelbina o gemcitabina. Así como lo evaluado por Ceresoli para re tratamiento con pemetrexed. (68,70)

Este último estudio, se describen los resultados de los pacientes que obtuvieron una supervivencia libre de progresión de más de 6 meses de tratamiento con tratamiento de primera línea. Con total de 31 pacientes, en el cual hubo heterogeneidad de los mismos y el tratamiento adoptado. 15 pacientes tuvieron un nuevo re tratamiento con pemetrexed como agente único, mientras que 16 tuvieron un nuevo desafío con ambos fármacos. Un paciente experimentó una respuesta completa, mientras que una respuesta parcial se logró en 5 pacientes, produciendo una tasa de respuesta objetiva general modesta del 19% y una tasa de control de la enfermedad general del 48%. (68)

Se espera en un futuro, la realización de ensayos de tipos prospectivos, estratificados en función a la duración del control de la enfermedad obtenido con quimioterapia de primera línea, que habitualmente es basada en agente con platino y pemetrexed. Este es un factor pronostico, pero también podría ser un marcador predictivo importante para quimioterapia de segunda línea, como lo es en otros tumores, ya que dicho tiempo se ha utilizado en los estudios realizados para determinar la “sensibilidad a platino” (71)

Actualmente se encuentra en desarrollo un estudio fase II, de nombre BIB296 con inmunoterapia a base de tremelimumab y durvalumab en pacientes con mesotelioma irresecable ya sea como primera o segunda línea, esta última en pacientes que progresaron a terapia con platino. (55)

En conclusión, consideramos que el beneficio real con la administración de un tratamiento activo adicional en pacientes con mesotelioma pleural, que han fallado a tratamiento de primera línea es incierto, por lo que se requiere continuar con investigación clínica en este contexto.(55)

1.6.2 Efectividad clínica de vinorelbine en mesotelioma

Vinorelbina es un fármaco que pertenece al grupo llamado alcaloides de la vinca, utilizado para tratamiento de distintas neoplasias, que incluyen cáncer de mama y cáncer de pulmón como las principales; sin embargo también existen estudios pequeños que avalan su uso en pacientes con mesotelioma pleural avanzado. Vinorelbine se obtiene en forma de semisíntesis a partir de alcaloides extraídos de la planta *Catharanthus roseus* que se encuentra en Madagascar, anteriormente conocida como *Vinca rosea*. (41,58)

Su mecanismo de acción es unirse a la tubulina e inhibir la formación de microtúbulos, por lo tanto, detener la célula en metafase interrumpiendo la formación del huso mitótico; es específico para las fases M y S del ciclo celular. La vinorelbina también puede interferir con la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas al bloquear la utilización del ácido glutámico.(41)

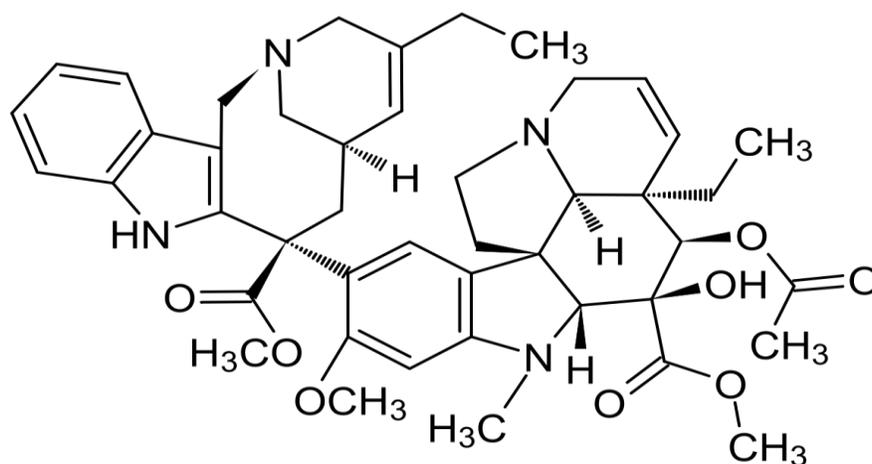


Imagen 3. Estructura química de Vinorelbina

Es importante destacar, que no existen reportes de uso de vinorelbina en estudios de gran volumen. Si bien es una droga de uso extendido en segunda o tercera línea en pacientes con mesotelioma, el total de pacientes que incluyen los estudios existentes no superan los 50 pacientes. (59)

Un estudio fase II realizado por Steele et al en Reino Unido, que tenía como propósito evaluar tasa de respuesta y el impacto en calidad de vida de la vinorelbina a dosis de 30 mg/m² semanal durante 6 semanas. Estudio 29 pacientes, en más del 90% hombres, y predominio de histología epitelioide. La tasa de respuesta parcial fue de 24% y en el 55%

se observó enfermedades estables. El 21% de casos progresaron. La toxicidad fue en su mayoría grado I y II. La conclusión de los autores es que vinorelbina es una opción de tratamiento en segunda línea de tratamiento (58).

En el escenario de segunda línea de tratamiento se encuentra también el estudio realizado por Toyokawa *et al* en Japón, el cuál tenía como objetivo ver aplicabilidad de tratamiento combinado con base en vinorelbina. Este estudio evaluó la eficacia del duplete con gemcitabina y vinorelbina. Dentro de los resultados con Respuesta parcial en 18% de pacientes y 82% de enfermedades estables, con mediana libre de progresión de 6 meses y supervivencia global de 11.2 meses. Con toxicidad grado 3 ó 4 a nivel hematológico (neutropenia y anemia) en 41 y 29% respectivamente (59). El análisis de estos dos estudios donde se destaca la actividad clínica de vinorelbina puede observarse en la tabla 3.(41)

Es destacable que ambos estudios utilizan la administración intravenosa de la droga, sin que existan, según el mejor conocimiento de los autores, estudios que evalúen la efectividad de vinorelbina oral en pacientes con mesotelioma pleural avanzado en segunda línea de tratamiento. (41,58)

Nombre del estudio	N	País en que se desarrollo	Fármaco evaluado	Tasa de respuesta
Toyokawa G, T, et al. Int J Clin Oncol. 2014; 19 (4): 601.	17	Japón	Vinorelbina + Gemcitabina	82 % (Suma de Respuesta parcial, Enfermedad estable y respuesta completa) 18 % (Suma de Respuesta parcial y respuesta completa)
Steele JP, et al. J Clin Oncol. 2000; 18 (23): 3912	29	Reino Unido	Vinorelbina	Respuesta Parcial 24% 55% enfermedad estable 21 % Progresión de la enfermedad

Tabla 3. Estudios que evalúan la efectividad de vinorelbina intravenoso

1.7. Evaluación de respuesta a tratamiento en mesotelioma

Existen varias formas de evaluar el beneficio clínico: la tasa de respuesta, la tasa de control de la enfermedad, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

Tanto la tasa de respuesta objetiva como la supervivencia libre de progresión se han utilizado como parámetros de la eficacia en estudios más antiguos. En los estudios de mesotelioma pleural maligno, hay dos sistemas de medición radiográfica que se emplean mediante tomografía computarizada torácica: criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) y RECIST modificado. El RECIST modificado mide la corteza pleural o el grosor tumoral de forma perpendicular a la pared torácica en dos posiciones en tres niveles separados en una tomografía computarizada de tórax. La suma de estas seis mediciones se usa para definir la respuesta usando los criterios RECIST, que será una de las variables utilizadas para valorar respuesta en nuestro estudio (57).

El patrón de crecimiento del mesotelioma pleural dificulta el uso de criterios de respuesta RECIST. Debido a ello, desde 2004 se evaluaron las modificaciones de la escala RECIST en base al patrón de crecimiento pleural. En los principales estudios, realizado por Byrne y colaboradores, se evaluaron 73 pacientes posterior a terapia con cisplatino y gemcitabina. (65)

El grosor del tumor perpendicular a la pared torácica o al mediastino se midió en dos posiciones en tres niveles separados en las tomografías computarizadas torácicas. (63)

La suma de las seis mediciones definió una medida unidimensional pleural. Las lesiones medibles bidimensionalmente se midieron unidimensionalmente como en RECIST. La validez de los criterios modificados se midió evaluando la supervivencia y la función pulmonar. La respuesta de acuerdo con estos criterios predice una supervivencia superior (15.1 versus 8.9 meses) y un aumento de la capacidad vital forzada durante el tratamiento. Se observó una correlación significativa entre el cambio en la medición del tumor lineal y la capacidad vital forzada; por lo que no solo se consideraron como herramienta de evaluación de respuesta, sino que además se correlacionan con la supervivencia y la función pulmonar. (63)

PREGUNTA DE INVESTIGACION

En una estudio de cohorte retrospectiva, realizado en dos centros oncológicos en México, en pacientes con mesotelioma pleural avanzado, con progresión a una línea de tratamiento

¿Cuál es la efectividad de los diferentes esquemas de quimioterapia utilizados en segunda línea de tratamiento medido por tasa de respuesta objetiva, según los criterios de RECIST modificado?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mesotelioma de la pleura es una entidad clínica con pobre pronóstico con desenlaces en términos de supervivencia libre de progresión corta. La supervivencia a 5 años es del 10 % para etapa avanzada. Si bien la terapia de primera línea en mesotelioma avanzado está consolidada en el duplete pemetrexed en combinación con un agente platino, no existen tratamientos universalmente aceptados en segunda línea de quimioterapia. Los esquemas utilizados son gemcitabina monodroga o en combinación con un agente platinado, epirrubicina y vinorelbina. Los estudios que avalan el uso de estos esquemas incluyen un número reducido de pacientes (algunos estudios con cerca de 30 pacientes). La información sobre la respuesta de la enfermedad en segunda línea de tratamiento en México y Latinoamérica es escasa. En centros de referencia como el Hospital de Oncología de Centro Médico Siglo XXI y el Instituto Nacional de Cancerología, se estima que se atienden varias decenas de pacientes anualmente, muchos de los cuales son candidatos a quimioterapia de primera línea a la cual eventualmente muestran progresión. La elección de la segunda línea de tratamiento en los dos centros está basada en la información proveniente de estudios de bajo volumen realizados en otros países.

JUSTIFICACIÓN Y POBLACION OBJETIVO

La terapia de segunda línea para mesotelioma pleural en etapa avanzada es un reto terapéutico. No existen terapias de segunda línea universalmente aceptadas en el momento actual. Conocer la efectividad de diferentes esquemas de quimioterapia en dos centros de atención de gran volumen de pacientes con esta patología, permitiría posiblemente mejorar los algoritmos de tratamiento.

La información que éste estudio pudiera generar es de gran relevancia puesto que implicaría el primer estudio, si bien retrospectivo, en población mexicana atendida en Instituto Mexicano de Seguridad Social y en la Unidad de Oncología que evalúa la tasa de respuesta de esta droga oral en segunda línea de tratamiento.

OBJETIVO PRIMARIO

1.- Evaluar y comparar las tasas de respuesta objetiva de diferentes esquemas de quimioterapia en base a RECIST modificado en segunda línea de tratamiento de mesotelioma pleural avanzado

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1.- Evaluar la tasa de respuesta con vinorelbine oral en base a RECIST modificado en segunda línea de tratamiento de mesotelioma pleural avanzado y compararla con la tasa de respuesta de otros esquemas de quimioterapia.

2.- Evaluar y comparar las tasas de respuesta objetiva de diferentes esquemas de quimioterapia en base a RECIST modificado en segunda línea de tratamiento de mesotelioma pleural avanzado clasificado con la escala EORTC.

3.- Describir las reacciones adversas registradas con el uso de cada uno de los esquemas de segunda línea de quimioterapia en MPM, utilizando la escala CTCAE v4.

HIPÓTESIS

En consideración de los hallazgos de los dos estudios Fase II mas importantes, tanto en terapia combinada (con Gemcitabina) como en monoterapia de Toyokawa y Steele respectivamente, planteamos la hipótesis de que la tasa de respuesta objetiva en segunda línea de tratamiento será del 19 a 24% en Respuesta Parcial y de 55.84 % en Enfermedad Estable, sin diferencias entre diferentes esquemas de quimioterapia.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	DE ESCALA
Variables descriptoras			
Edad	Años cumplidos en el momento del estudio	Cuantitativa discreta	< 20 AÑOS 21-30 AÑOS 31-40 AÑOS 41-50 AÑOS 51-60 AÑOS 61-70 AÑOS MAYOR 70 AÑOS
Sexo	Características fenotípicas del individuo	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Antecedente de manejo quirúrgico	Tratamiento quirúrgico del mesotelioma pleural maligno con pleurectomía y decorticación o neumonectomía	Cualitativa dicotómica	Si No
Exposición a asbesto	Historia de exposición ocupacional con asbesto. Historia de trabajar en fábrica de asbesto (minería de asbesto, construcción naval, cemento y tejados de asbesto, aisladores de asbesto)	Cualitativa dicotómica	Si No
Etapas Clínicas al diagnóstico	Datos clínicos y radiológicos que definen el grado de progresión del mesotelioma pleural. Etapas localizadas (IA- IIIA): tumor potencialmente resecable, que involucra una o más superficies pleurales con o sin	Cualitativa dicotómica	Etapas localizadas Etapas avanzadas

ganglios ipsilaterales no mediastinales

Etapa avanzada (IIIB y IV): no operable con abdomen, contralateral, espinal o pericárdica

Modalidad de tratamiento quimioterapia recibido en la primera línea	de	Esquema de quimioterapia recibido por el paciente	de	Cualitativa nominal	Cisplatino/Pemetrexed Carboplatino/Pemetrexed Gemcitabina/platino Vinorelbine en combinación
--	----	---	----	---------------------	---

Antecedente de tratamiento con radioterapia	de	Historia de tratamiento con radiación ionizante a tórax o mediastino para el tratamiento paliativo del mesotelioma	Cualitativa dicotómica	Si No
--	----	--	------------------------	----------

Paciente evaluable para respuesta por RECIST	de	Todo paciente que cuente con al menos una tomografía realizada posterior al inicio de quimioterapia de segunda línea con vinorelbine. la tomografía debera ser realizada en rango de 8 a 16 semanas posteriores a inicio de tratamiento	Cualitativa dicotómica	Si No
---	----	---	------------------------	----------

Paciente evaluable para respuesta por RECIST	no para	Paciente sin estudio de tomografía o tomografía por emisión de positrones (pet) posterior al inicio de segunda línea de tratamiento.	Cualitativa nominal	Si No
---	---------	--	---------------------	----------

Enfermedad no medible por recist	no	Enfermedad leptomenígea, ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico, infiltración en piel, infiltración linfagítica. además de lesiones óseas blásticas que no	Cualitativa nominal	Si No
---	----	---	---------------------	----------

tienen componente de tejido blando medible.

Variables de interés

Respuesta objetiva	Tipo de resultado al tratamiento con quimioterapia paliativa evaluado a las 12-18 semanas del primer ciclo de tratamiento	Cualitativa nominal	Enfermedad estable Respuesta parcial Progresión de la enfermedad Respuesta completa
Respuesta parcial	Según criterios RECIST 1.1 se considera una disminución igual o mayor al 30% de la suma total de los diámetros	Cualitativa Dicotómica	Si No
Respuesta completa	Según criterios RECIST 1.1 se considera desaparición de todas las lesiones en un periodo de 4 semanas	Cualitativa Dicotómica	Si No
Progresión de la enfermedad	según criterios RECIST 1.1 se considera una incremento mayor a 20% de la suma total de los diámetros	Cualitativa Dicotómica	Si No
Enfermedad estable	Según criterios de RECIST 1.1 se considera aquella respuesta que no corresponde a progresión de enfermedad ni respuesta parcial	Cualitativa dicotómica	Si No
Modalidad de tratamiento de quimioterapia recibido en la segunda línea	Esquema de quimioterapia recibido en pacientes que han progresado a una primera línea de	Cualitativa nominal	Cisplatino/Pemetrexed Carboplatino/Pemetrexed Gemcitabina/platino Vinorelbine en combinación

tratamiento quimioterapia	con	Vinorelbina monodroga
------------------------------	-----	-----------------------

Variables confusoras

Escala EORTC	Modelo de pronóstico creado por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer que predice la supervivencia en el Mesotelioma pleural maligno.	Cualitativa nominal	Alto riesgo Bajo riesgo
---------------------	--	---------------------	----------------------------

Escala ECOG	<p>ECOG 0: Asintomático y realiza actividades normales de vida diaria.</p> <p>ECOG 1: Presenta síntomas que impiden realizar trabajos arduos, aunque desarrolla normalmente actividades cotidianas.</p> <p>ECOG 2: Presenta síntomas que obligan permanecer en cama por varias horas, pero que no supera más de 50% del día</p> <p>ECOG 3: Limitación en actividades de autocuidado; sintomático, confinado a cama más del 50% del día.</p> <p>ECOG 4: Imposibilitado, encamado la mayor parte del día.</p>	Cualitativa ordinal	<p>ECOG 0</p> <p>ECOG 1</p> <p>ECOG 2</p> <p>ECOG 3</p> <p>ECOG 4</p>
--------------------	---	---------------------	---

METODOLOGÍA

1.- Diseño del estudio.

Se trata de un estudio cohorte retrospectiva, a realizar en un dos centros oncológicos en México, para compara las medias en tasa de respuesta objetiva con diferentes esquemas de quimioterapia de segunda línea.

- Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

- Instituto Nacional de Cancerología

a) Población diana

Casos con diagnóstico de Mesotelioma Pleural, histología indiferente, avanzado o irresecable, en segunda línea o más de tratamiento

b) Población accesible

Casos con diagnóstico de Mesotelioma Pleural, histología indiferente, avanzado o irresecable, en segunda línea o más de tratamiento atendidos en Hospital de Oncología de Centro Médico Siglo XXI en el periodo de enero de 2012 a noviembre de 2018, derechohabientes del IMSS o del Instituto Nacional de Cancerología.

c) Tamaño de la muestra

Se incluirán todos los pacientes atendidos en este periodo de tiempo en los dos centros, por lo que no se requiere calculo de tamaño de muestra

d) Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos

2.- Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes con diagnóstico de mesotelioma pleural irresecable o avanzado definido como todo caso no considerado candidato a manejo quirúrgico
- 2.- Paciente con progresión a primera línea de tratamiento para mesotelioma pleural irresecable o avanzado
- 3.- Pacientes evaluables para tasa de respuesta objetiva por tomografía computarizada

Criterios de exclusión

- 1.- Pacientes no candidatos a cirugía por comorbilidades o por decisión propia del paciente
- 2.- Pacientes no evaluables para tasa de respuesta objetiva por tomografía computarizada

- 3.- Pacientes sin estudio de tomografía que apoye el diagnóstico de progresión de la enfermedad a primera línea de tratamiento de quimioterapia
- 4.- Pacientes que cambien de primera línea de tratamiento por toxicidad
- 5.- Pacientes que no reciban tratamiento estándar de quimioterapia con primera línea con al menos 3-4 ciclos de tratamiento de esquemas basados en platinos.
- 6.- Pacientes con progresión de la enfermedad después de la primera línea de quimioterapia por enfermedad no medible según RECIST 1.1.

3.- Descripción general del estudio

Se solicitó la revisión y aprobación del estudio por el Comité Nacional de Investigación por parte de los investigadores del IMSS. De forma simultánea, los investigadores del Instituto Nacional de Cancerología sometieron a a revisión este mismo protocolo con las instancias correspondientes.

Ésta descripción general del estudio fue por los investigadores de ambos centros oncológicos.

Se realizó una búsqueda de los casos de pacientes con mesotelioma pleural avanzado , atendidos en el periodo de enero de 2012 a noviembre de 2018 en el archivo clínico físico y electrónico.

Se consideró como mesotelioma pleural avanzado aquellos que tengan confirmación histológica asentada en el expediente físico o electrónico con un reporte de patología que indique:

- Positividad para calretinina
- Descarte de adenocarcinoma pulmonar con TTF 1 y napsina negativos

Fue considerado como mesotelioma avanzado o irresecable y candidatos para ingresar en el estudio a todos aquellos casos no candidatos a cirugía por extensión de la enfermedad. No se consideró aquellos que no sean candidatos a cirugía por comorbilidades o por decisión del paciente.

Se seleccionó aquellos con progresión a primer línea de tratamiento de quimioterapia.

La progresión a primera línea fue la asentada en el expediente y apoyada en un reporte de tomografía que indique progresión de la enfermedad tras el tratamiento estándar de primera línea, es decir, tras al menos 3-4 ciclos de tratamiento a dosis estándar (pemetrexed 500 mg/m² de superficie corporal; carboplatino AUC de 5; cisplatino 75 mg/m² de superficie corporal) y de esquemas de quimioterapia estándar basados en platinos.

Se registró la fecha de la tomografía que documenta la progresión a la primera línea y se realizó una revisión de evidencia de enfermedad medible por RECIST 1.1. Se descartó todos los casos sin enfermedad medible, en consonancia con los criterios de exclusión.

Se realizó un registro de los casos que reciban segunda línea de tratamiento con quimioterapia.

Ingresaron en el estudio todos los pacientes recibieron al menos un ciclo de quimioterapia posterior a la progresión de primera línea. Se realizó una captura de variables clínicas de estos pacientes según se describe en la *Definición de variables* y en el *Instrumento de recolección*.

Puede verse el diagrama de flujo del estudio en el siguiente esquema:

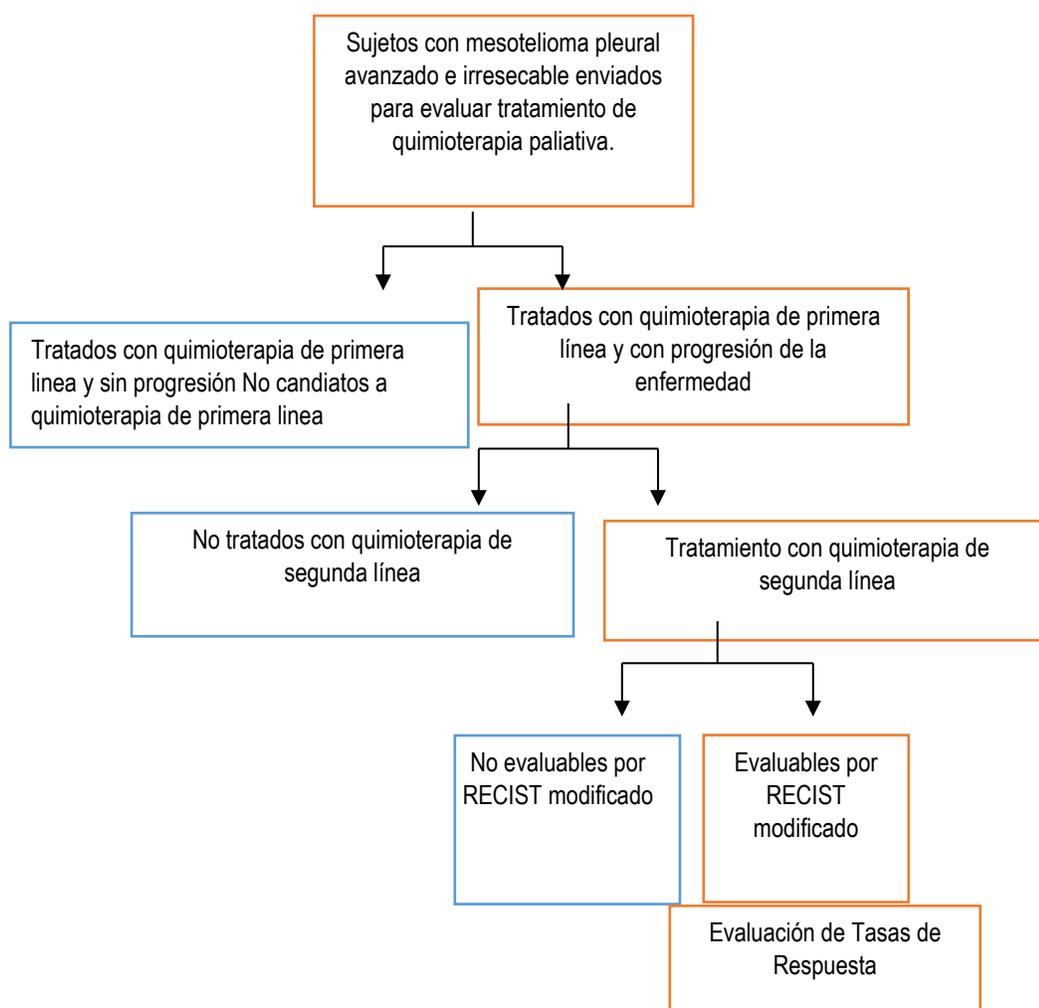


Diagrama de flujo de pacientes dentro del protocolo

Evaluación de la respuesta a tratamiento.

Se revisaron los estudios de tomografía basal y de control posterior al inicio de tratamiento con segunda línea de quimioerapia. La tomografía basal fue la que documentó la progresión a la primera línea de tratamiento. En los casos en que se documentó progresión clínica y la tomografía se realizó posteriormente al inicio de la quimioterapia de segunda línea, se consideraron válidas para la definición de *Paciente evaluable por RECIST* los estudios basales realizados dentro de las 4 semanas del inicio del tratamiento. (60)

Se consideró como *Paciente evaluable por RECIST* a todo paciente que cuente con al menos una tomografía realizada posterior al inicio de quimioterapia de segunda línea con segunda línea de tratamiento. La tomografía fue realizada en el rango de las 8-16 semanas posteriores al inicio del tratamiento de segunda línea para que el paciente pueda ser categorizado como "*Paciente evaluable para respuesta por RECIST*". Se eligió esta ventana de tiempo para la medición de la respuesta a tratamiento puesto que es similar a los protocolos de medición de respuesta de la mayoría de los estudios de quimioterapia en mesotelioma, en primera y segunda línea de tratamiento. En caso de no contar con tomografía o en caso de que ésta se haya realizado fuera de estos rangos de tiempo, los pacientes fueron categorizados de la siguiente manera:

- *Paciente no evaluable para respuesta por RECIST.* Paciente sin estudio de tomografía posterior al inicio de segunda línea de tratamiento
- *Paciente no evaluable para respuesta por RECIST por tomografía extemporánea.* Paciente con estudio de tomografía o PET realizado posterior a 16 semanas de inicio de tratamiento de segunda línea. Estos casos serán excluidos del análisis de tasa de respuesta.

Se consideraron tomografías o estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) realizados dentro o fuera de la institución, siempre y cuando permitan llevar a cabo la medición de la respuesta por RECIST en los tiempos previamente descritos. Serán consideradas tomografías con contraste (oral, intravenoso o ambos) o sin medio de contraste aplicado. (60)

La medición de la respuesta a tratamiento fue llevada a cabo por la Dra. Celene Maritza Peña Campos quien es Adscrita al Servicio de Radiología e Imagen, quien cuenta con amplia experiencia en el uso de RECIST modificado; y el Dr. Rogelio Trejo Rosales, quien es Neumólogo Oncólogo y quien previamente ha realizado mediciones de respuesta a tratamiento de quimioterapia en pacientes con mesotelioma dentro de protocolos prospectivos.

Uso de RECIST modificado para mesotelioma

Se consideró enfermedad medible la presencia de al menos una lesión con un mínimo de

10 mm en el diámetro mayor por tomografía o PET. (63) Las lesiones medibles a considerar serán las siguientes:

- Ganglios linfáticos malignos. Se consideraran ganglios patológicos los ganglios linfáticos de más de 15 mm en el eje corto medido por tomografía o PET. En el seguimiento, solo el eje corto del ganglio será medido
- Lesiones líticas óseas o lesiones óseas mixtas (líticas y blásticas). Lesiones identificadas por tomografía o PET que tienen un componente de tejido blando que cumple con la definición de enfermedad medible

La enfermedad no medible es: enfermedad leptomenígea, ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico, infiltración en piel, infiltración linfática. Se considerarán también como enfermedad no medible las lesiones óseas blásticas que no tienen componente de tejido blando medible. (63,64)

Lesiones blanco (Target lesions)

De todas las lesiones medibles se eligieron las representativas de todos los órganos involucrados. Se midieron un máximo de dos lesiones por órgano y cinco lesiones en total. Estos datos se registraron en el estudio de tomografía basal y en los estudios tomográficos subsecuentes. Las lesiones blanco se seleccionaron en base al tamaño de la lesión (las lesiones con el diámetro más grande) y fueron representativas de todos los órganos involucrados. Todas las mediciones fueron consignadas en la hoja de recolección correspondiente. (60)

La suma de todos los diámetros (el más largo para las lesiones no ganglionares, el más corto para las lesiones ganglionares) de todas las lesiones blanco fue calculada y reportada como la *suma basal de diámetros*, la cual se utilizó como referencia para mediciones posteriores. La *suma final de diámetros* se obtuvo con el primer estudio tomográfico de evaluación de respuesta posterior al estudio tomográfico basal realizado en los tiempos previamente descritos. (60,64)

Las lesiones no blanco fueron las lesiones no medibles descritas como *enfermedad no medible* (descrita previamente). Estas lesiones fueron registradas, sin embargo no fue necesaria su medición. En los casos en que no estuvieran presentes previamente, representaron sitios de progresión de la enfermedad (63,64)

Criterios de respuesta por RECIST modificado

Respuesta completa. Desaparición de todas las lesiones blanco. Cualquier ganglio patológico debe tener una reducción en su eje corto a menos de 10 mm. (63)

Respuesta parcial. Decremento del 30 % en la suma de los diámetros de las lesiones blanco, tomando como referencia la suma basal de diámetros comparada con la suma final. (63)

Progresión de la enfermedad. Un aumento del 20 % en la suma de diámetros de las lesiones blanco, tomando como referencia la suma basal de diámetros comparada con la suma final. (63)

Enfermedad estable. La presencia de un cambio en la suma de diámetros de las lesiones blanco que no califica para respuesta parcial ni progresión de la enfermedad (63)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva con porcentajes y frecuencias para describir la distribución las características clínicas de los pacientes y el tipo de quimioterapia utilizada en segunda línea y posteriores. Se realizó prueba de normalidad para determinar el tipo de distribución de datos. El análisis univariado de las variables continuas se describieron de acuerdo con su distribución (promedio +/- desviación estándar, mediana y percentiles), las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Se realizó posteriormente una comparación entre las medias de las tasas de respuesta entre los grupos de pacientes tratados con gemcitabina/platino, Pemetrexed/platino, vinorelbine en combinación y vinorelbine monodroga con la la prueba de Chi cuadrada.

Se consideró estadísticamente significativo un nivel de confianza del 95% con un valor $p < 0.05$. Para el análisis se utilizó el software SPSS versión 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Se utilizó estadística descriptiva para el reporte de las reacciones adversas, con porcentajes y frecuencias.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 143 pacientes con diagnóstico de MPM con información completa. Un total de 32.8 % eran mujeres y 67.1 % hombres. La media de edad fueron 64 años. El 73 % fueron MPM epitelioides, 9 % tenían componente sarcomatoide y no especificado en 17 %. La gran mayoría de casos tenían enfermedad avanzada con 32 % etapas III y 63 % etapas IV. 72 % de casos tenían estado funcional 0-1, sin embargo 9.7 % tenían un estado funcional 3-4 al diagnóstico.

Un total de 125 pacientes recibieron quimioterapia de primera línea, sin embargo un 13 % no fueron candidatos a quimioterapia y recibieron solo cuidados paliativos y de soporte por mal estado funcional.

40 pacientes (27.97%) recibieron quimioterapia de segunda línea. Los esquemas habitualmente utilizados fueron pemetrexed, paclitaxel, gemcitabina y vinorelbine oral. La quimioterapia con vinorelbine oral fue la más frecuente, indicada al 40 % de los casos. La tasa de respuesta parcial fue del 5 % y la enfermedad estable del 35 %, sin diferencias entre esquemas de quimioterapia ($p=0.75$). La supervivencia libre de progresión fue de 8 meses en los pacientes tratados con vinorelbine oral y de 4 meses en los tratados con otros esquemas (HR 0.78, IC 95 % 0.622-0.988, $p= 0.039$).

DISCUSIÓN

En la actualidad, seguimos sin un acuerdo claro sobre el papel clínico de la quimioterapia en el contexto de segunda línea en pacientes con Mesotelioma de la pleura. En cierto momento gemcitabina se combinó con compuestos de platino como carboplatino, cisplatino y oxaliplatino. Las tasas de respuesta en estas combinaciones oscila entre el 15 y 48% con un perfil de toxicidad aceptable.

A comparar con lo que analizamos en este estudio, en el cual tuvimos como quimioterapia mas utilizada en segunda línea a la vinorelbina en el 40% de los pacientes, con una respuesta mayor por criterios de RECIST la respuesta parcial en el 5% y enfermedad estable en el 35%, que no presento una diferencia respecto al resto de esquemas.

Ante este porcentaje de respuesta observada y la biología de las células tumorales en el mesotelioma pleural, consideramos que la evidencia en cuanto a eficacia del tratamiento de segunda línea es pobre. Sin embargo, independientemente de la tasa de respuesta y con evidencia a ensayos consideramos que otorgar una segunda línea de tratamiento es mejor que los mejores cuidados de soporte. Dentro de estas revisiones es discutible si el beneficio en otros objetivos secundarios, en ausencia de una diferencia en la supervivencia, podría considerarse suficiente para recomendar otra terapia como pemetrexed de segunda línea para la práctica clínica, ya que en tiempos de realización aún no se había convertido en pilar de tratamiento de primera línea, por lo que en la actualidad se sabe que pemetrexed solo se opta en segunda línea cuando no se usa en primera.

Al ser vinorelbine la mejor quimioterapia de segunda línea para nuestra revisión; es bueno compararlo con lo observado en estudios fase II previos, donde la tasa de respuesta parcial era de 10-16% y enfermedad estable de 40-68%, además de una supervivencia libre de progresión de 4-5 meses, que es discutible con lo observado en nuestra revisión que llego a obtener 8 meses (4 meses con el resto de las quimioterapias). Sin embargo, el obtener un mejor resultado en nuestra revisión puede ser atribuido a que es variable el tiempo a la progresión para segunda línea (periodos más largos que en estudios previos), así como consideramos amplio rango de edad y un estado funcional no menor a un ECOG de 2.

Es importante comentar, que la experiencia previa con vinorelbina en segunda línea fue con administración intravenosa y no oral. El estudio japonés y el llevado a cabo en Reino Unido no serian comparables debido a que en el estudio Japonés se usó duplete (Gemcitabina y vinorelbina) que pudo condicionar ese incremento de 82% en la respuesta, pero ante un total de 17 pacientes. En contraparte el estudio de Reino Unido que conto con participación de 29 pacientes, con vinorelbina en monoterapia registro una tasa de respuesta parcial de 24% y enfermedad estable en el 55% de los pacientes, que es mayor a la reportada en nuestra revisión, pero no podríamos identificar si la vía de administración, la población en la que se llevó a cabo, fueron los condicionantes del incremento en la tasa de respuesta.

Esta revisión es la primera que se obtiene en nuestro país en forma retrospectiva de dos hospitales Oncológicos, la cual nos permite identificar un leve incremento en supervivencia libre de progresión, pero con una tasa de respuesta menor a lo reportado a nivel internacional, pero que sin lugar a duda podría en nuestro medio , identificar a vinorelbina oral como una de las mejores segundas líneas de tratamiento, sin embargo lo ideal deberá ser contar con estudios prospectivos en base también a resultados que se obtendrán con otras terapias.

Se espera en un futuro, la realización de ensayos de tipos prospectivos, estratificados en función a la duración del control de la enfermedad obtenido con quimioterapia de primera línea, que habitualmente es basada en agente con platino y pemetrexed. Este es un factor pronóstico, pero también podría ser un marcador predictivo importante para quimioterapia de segunda línea, como lo es en otros tumores, ya que dicho tiempo se ha utilizado en los estudios realizados para determinar la “sensibilidad a platino”. Aunque también será un nuevo reto conocer la mejor segunda línea ante resultados preliminares de los estudios realizados con inmunoterapia.

CONCLUSIÓN

Se trata de un estudio retrospectivo que muestra resultados comparables con otras series en el escenario de segunda línea de tratamiento. Si bien el resultado en SLP con vinorelbine oral fue notorio, se trata de un número pequeño de pacientes, por lo que estudios adicionales son requeridos.

ASPECTOS ÉTICOS

Riesgos del estudio

Al tratarse de un estudio retrospectivo descriptivo, los riesgos del estudio son inexistentes. La información recabada del archivo clínico estará resguardada por el Dr Rogelio Trejo Rosales. En ningún momento se divulgará el nombre de los pacientes. Sólo el equipo de investigación tendrá acceso a la información clínica y de patología así como a los resultados del estudio. Toda la información será tratada con la confidencialidad necesaria de acuerdo a los principios de bioética vigentes consignados en la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki.

Beneficios

El éxito del estudio potencialmente puede impactar en el mejor conocimiento del comportamiento en tasas de respuesta en paciente con mesotelioma pleural avanzado mas allá de la primera linea de tratamiento de donde no se tiene información clara, con lo que podríamos armas una nueva estrategia a futuro y se conocera un estado de la respuesta en poblacion mexicana a tratamiento, otra información con la que no contamos.

Posibles riesgos

El presente estudio de carácter retrospectivo no representa riesgo alguno para los pacientes con diagnóstico de mesotelioma.

Balance riesgo beneficio

No existe beneficio directo para los casos de mesotelioma que serán incluidos en el estudio. El resultado de este estudio puede brindarnos información necesaria para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con mesotelioma con progresión a primera línea de tratamiento. Por estos motivos, el balance del estudio se inclina al beneficio.

Consentimiento informado

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio se solicitará que se excente de este requisito al presente estudio

Selección de participantes

Todos los sujetos con mesotelioma con progresion a primera línea atendidos en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI y el Instituto Nacional de Cancerología entre 2012 y 2018 podrán ser incluidos.

Conflicto de interés

Los participantes aclaran no tener conflicto de interés alguno en este proyecto.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

a. Sujetos:

En el Hospital de Oncología del CMNSXXI, los casos de tumores torácicos representan el 3 % de todas las causas de ingreso. Si en promedio se tienen 1,000 casos nuevos anuales, se prevee una aproximado de 30-50 casos nuevos anuales de pacientes con tumores torácicos. No se tienen estadísticas exactas respecto a la proporción que los mesoteliomas representan de este total, sin embargo se estima que aproximadamente sea el 50 %. Se espera una cifra similar de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología. Con estas cifras, consideramos probable que el tamaño de la muestra sea alcanzado.

b. Recursos humanos:

El Dr. Raúl. Rogelio Trejo Rosales, quien es Neumólogo Oncólogo y quien previamente ha realizado mediciones de respuesta a tratamiento de quimioterapia en pacientes con mesotelioma dentro de protocolos prospectivos.

La medición de la respuesta a tratamiento se llevó a cabo por la Dra. Celene Maritza Peña Campos, Médico Adscrito al Servicio de Radiología e Imagen del Hospital de Oncología, Centro Medico Nacional Siglo XXI, quien cuenta con amplia experiencia en el uso de RECIST modificado.

Dr. José Gustavo Núñez Cerrillo, Médico Residente de segundo año de Oncología Médica, quien se encargó de recolección de datos Clínicos. El Dr. Nuñez cuenta con amplia experiencia en el tratamiento de pacientes con Mesotelioma pleural, puesto que se encuentra en el tercer año de residencia en Hospital de Oncología Centro Medico Nacional Siglo XXI, el cual es la unidad del Instituto Mexicano del Seguro Social, con mayor número de referencia de pacientes con esta enfermedad.

c. Recursos materiales:

Es necesario únicamente equipo de computo para descargar la información de las hojas de recolección de datos, equipo con el que ya se cuenta.

d. Recursos Financieros:

No se solicitó financiamiento puesto que no son necesarios recursos materiales adicionales.

Por lo anterior consideramos fue factible la realización del estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kindler H., et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical practice guideline. J Clin Oncol 2018; 36:1343.
- 2.- Rusch VW, et al. Initial analysis of the international association for the study of Lung cancer mesothelioma database. J Thorac Oncol 2012; 7:1631.
- 3.- Serna ME, Cortes SA . Mesotelioma pleural maligno. Experiencia en ISSSTE. 2012.; 11; 29:33
- 4.- Pass H., et al. Supplementary prognostic variables for pleural mesothelioma: a report from the IASLC staging committee. J Thorac Oncol 2014; 9:856
- 5.- Ortega F., et al. El gneis Novillo y rocas metamórficas asociadas en los cañones del Novillo y de La Peregrina, área de Ciudad Victoria, Tamaulipas. Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Geología. Vol. 2. N° 1. 2009
- 6.- Ortiz L., et. al. Características geológicas y potencial metalogenético de los principales complejos ultramáficos-máficos de México. Boletín de la Sociedad Geológica Mexicana. Volumen Conmemorativo del Centenario. Tomo LVII, N° 4.2007.
- 7.- Virta R.,et al. Asbestos: U.S. Geological Survey Mineral Commodity Summaries 2009. Vol 2 204
- 8.-Kamp DW, Weitzman SA. The molecular basis of asbestos induced lung injury. Thorax.1999;54:638-52
- 9.-Carbone M., et al. Malignant Mesothelioma: Facts, Myths and Hypotheses. J Cell Physiol. 2011; 227:44-58.
- 10.-. Fuhrer G, Lazarus AA. Mesothelioma. Dis Mon. 2011;57(1):40-54.
- 11.- Bott M., et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. Nat Genet. 2011;43:668-72.
- 12.- Rice D., et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. J Thorac Oncol 2011; 6:1304.

- 13.- Krug IM., et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3007.
- 14.- Sugarbaker DJ, Richards WG, Bueno R., et al.. Extrapleural pneumonectomy in the treatment of epithelioid malignant pleural mesothelioma: novel prognostic implications of combined N1 and N2 nodal involvement based on experience in 529 patients. *Ann Surg* 2014; 260:577.
- 15.- Tonoli S., et al. Adjuvant radiotherapy after extrapleural pneumonectomy for mesothelioma. Prospective analysis of a multi-institutional series. *Radiother Oncol* 2011; 101:311.
- 16.- Song ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. A review. *J Clin Oncol* 1996; 14:1007.
- 17.- Vogelzang NJ. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Lancet* 2008; 371:1640.
- 18.- Francart J, Legrand C, Sylvester R, et al. Progression-free survival rate as primary end point for phase II Cancer Clinical Trials: application to mesothelioma--the EORTC lung cancer group. *J Clin Oncol* 2006; 24:3007.
- 19.- Therasse P., et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European organization for research and treatment of cancer, national cancer institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205.
- 20.- Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004; 15:257.
- 21.- Ceresoli G, Chiti A, Zucali P, et al. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with 18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2006; 24:4587.
- 22.- Wheatley-price P.,et al. Soluble mesothelin-related peptide and osteopontin as markers of response in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2010; 28:3316.
- 23.- Vogelzang N., et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2636.
- 24.- Zalcmán G., et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:1405.

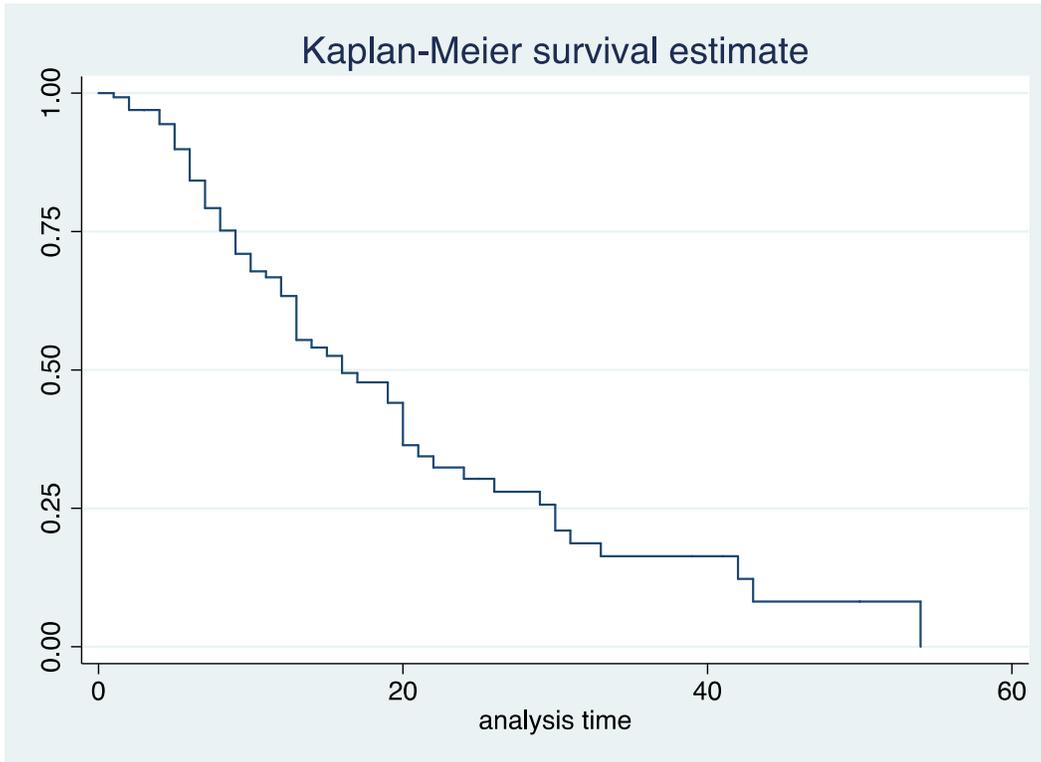
- 25.- Vogelzang N., et al. Effect of folic acid and vitamin B12 supplementation on risk-benefit ratio from phase III study of pemetrexed and cisplatin versus cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:657a.
- 26.- Symanowski J., et al. Multiple regression analysis of prognostic variables for survival from the phase III study of pemetrexed plus cisplatin vs. Cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:647a.
- 27.- Righi I., et al. Thymidylate synthase but not excision repair cross-complementation group 1 tumor expression predicts outcome in patients with malignant pleural mesothelioma treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:1534.
- 28.- Santoro A, O'brien M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the international expanded access program. *J Thorac Oncol* 2008; 3:756.
- 29.- Bottomley A., et al. Short-term treatment-related symptoms and quality of life: results from an international randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an EORTC lung-cancer group and National Cancer Institute, Canada, Intergroup study. *J Clin Oncol* 2006; 24:1435.
- 30.- Nowak A., et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002; 87:491.
- 31.- Kindler H., et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012; 30:2509.
- 32.- Favaretto A., et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. *Cancer* 2003; 97:2791.
- 33.- Schutte W., et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2003; 4:294.
- 34.- Berghmans T., et al. A phase II study evaluating the cisplatin and epirubicin combination in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 50:75.
- 35.- Muers M., et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicenter randomized trial. *Lancet* 2008; 371:1685.
- 36.- Manegold C., et al. Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2005; 16:923.

- 37.- Taylor P., et al. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an international expanded access program. *J Thorac Oncol* 2008; 3:764.
- 38.- Jänne P., et al. Pemetrexed alone or in combination with cisplatin in previously treated malignant pleural mesothelioma: outcomes from a phase IIIb expanded access program. *J Thorac Oncol* 2006; 1:506.
- 39.- Jassem J., et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008; 26:1698.
- 40.- Van Meerbeeck J., et al. A phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European organization for research and treatment of cancer lung cancer cooperative group. *Cancer* 1999; 85:2577.
- 41.- Toyokawa G, Takenoyama M, Hirai F, et al. Gemcitabine and vinorelbine as second-line or beyond treatment in patients with malignant pleural mesothelioma pretreated with platinum plus pemetrexed chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2014; 19:601.
- 42.- Lerner H, Schoenfeld D, Martin A, et al. Malignant mesothelioma. The eastern cooperative oncology group (ECOG) experience. *Cancer* 1983; 52:1981.
- 43.- Magri M, Veronesi A, Foladore S, et al. Epirubicin in the treatment of malignant mesothelioma: a phase II cooperative study. The North-Eastern Italian Oncology Group (GOCCNE). *Tumori* 1991; 77:49.
- 44.- Baas P., et al. The activity of raltitrexed in malignant pleural mesothelioma: an EORTC phase II study (08992). *Eur j cancer* 2003; 39:353.
- 45.- Grosso F., et al. Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: phase II results from the randomized, placebo-controlled lumeso trial. *J Clin Oncol* 2017; 35:3591.
- 46.- Curran D., et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European organization for research and treatment of cancer experience. *J Clin Oncol* 1998; 16:145
- 47.- Romo M, et al. Bcl-2, p27, p53 y mib-1 como factores pronóstico en pacientes con mesoteliomas pleurales. *Rev Med Int Mex* 2014, ;30:257-269.
- 48.- Fennel D., et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol*. 23:1; 184-190.

- 49.- Herndon J., et al. Chest. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the cancer and leukemia group b. 1998; 113:723-31
- 50.- Herndon J., et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the cancer and leukemia group B. Chest. 1998; 113:723-731
- 51.- Edwards J, Abrams K, Leverment J, et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. Thorax; 55: 731-735. 2000.
- 52.- Pulford E., et al. Malignant mesothelioma, BAP 1 immunohistochemistry, and VEGFA: does BAP 1 have potential for early diagnosis and assessment of prognosis?. Disease marker. Volume 2017, 1310
- 53.- Scherpereel A., et al. Second- or third-line nivolumab versus nivolumab plus ipilimumab in malignant pleural mesothelioma patients: results of the ifct-1501 maps2 randomized phase II trial. J Clin Oncol 2017; 35s:8507.
- 54- Alley E., et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (Keynote-028): preliminary results from a non-randomized, open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol 2017; 18:623.
- 55.- Maio M., et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma: a multicenter, international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet Oncol 2017; 18:1261.
- 56.- Krug L., et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy, a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2015; 16:447.
- 57.- Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group. Lung Cancer 1996; 14:1-12
- 58.-Steele J, Shamash J, Evans M, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2000; 18:3912
- 59.Toyokawa G, Takenoyama M, Hirai F, et al. Gemcitabine and vinorelbine as second-line or beyond treatment in patients with malignant pleural mesothelioma pretreated with platinum plus pemetrexed chemotherapy. Int J Clin Oncol 2014; 19:601.
- 60.- Cervera J, et al. RECIST y el radiólogo. Radiología Elsevier .2014;56 (3) : 193-205
- 61.- Schwartz L, Litiere S, et al. RECIST 1.1 Update and clarification from the RECIST committee . European Journal of Cancer . Julio 2016 . Volume 62: 132-137

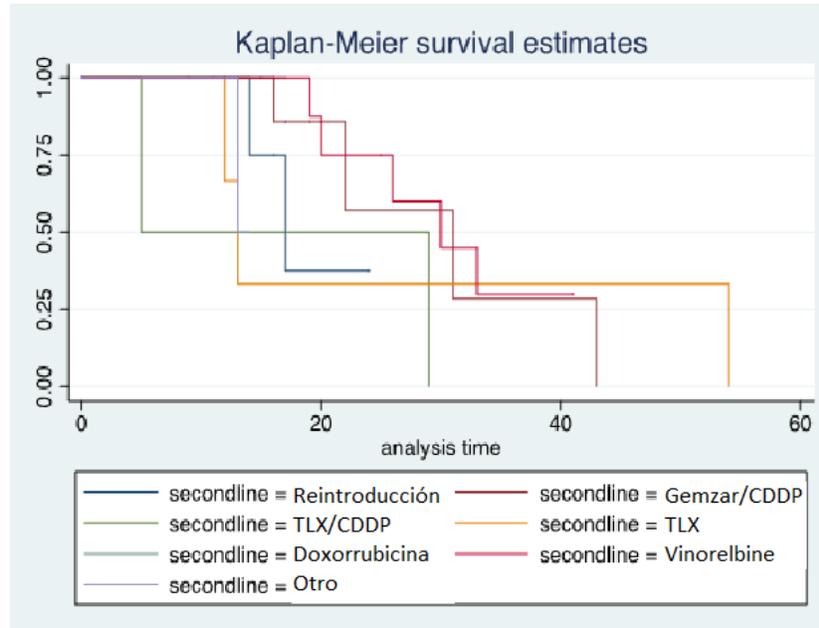
- 62.- Hamid C., et al. Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST versions 1.1 and 1.0. *Radiographics*, 2011; 31 2093-105
- 63.- Byrne M., Nowak A. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004; 15; 257-260
- 64.- Cheng L., Tunariu N. Response evaluation in mesothelioma: Beyond RECIST . *Lung Cancer* 2015; 90: 433-441
- 65.- Vogelzang NJ. ¿Gemcitabina y cisplatino: quimioterapia de segunda línea para el mesotelioma maligno? *J Clin Oncol* . 1999; 17 : 2626-2627
- 66.- Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Fase III de pemetrexed más la mejor atención de apoyo en comparación con la mejor atención de apoyo en pacientes tratados previamente con mesotelioma pleural maligno avanzado. *J Clin Oncol* . 2008; 26 : 1698-1704.
- 67.- Stebbing J., et al. La eficacia y seguridad de la vinorelbina semanal en el mesotelioma pleural maligno recidivante. *CHEST* 2009; 63: 94-97.
- 68.- Ceresoli GL., et al. Retratamiento con quimioterapia basada en pemetrexed en pacientes con mesotelioma pleural maligno. *CHEST* 2011; 72 (1): 73-77.21216487
- 69.- Bearz A., et al. Re-desafío con pemetrexed en el mesotelioma avanzado: una experiencia multi-institucional. *BMC Res Notes* . 2012; 5: 482.
- 70.- Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S; Comité de Directrices ESMO. Mesotelioma pleural maligno: Pautas de práctica clínica de la ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Ann Oncol* . 2015; 26 :v31-v39.
- 71.- Novello S, Pinto C, Torri V, et al. La Tercera Conferencia de Consenso Italiano para el Mesotelioma Pleural Maligno: estado del arte y recomendaciones. *Crit Rev Oncol Hematol* . 2016; 104: 9-20
- 72.- Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, et al. Estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado de fase II de gemcitabina / cisplatino más bevacizumab o placebo en pacientes con mesotelioma maligno. *J Clin Oncol* . 2012; 30 (20): 2509-2515.

Anexo1



Grafica de supervivencia global

Anexo 2



Grafica de supervivencia global

Anexo 3



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

“Carta para protocolos sin implicaciones de bioseguridad”

Nombre del Investigador Responsable (investigador principal): Raúl Rogelio Trejo Rosales

Declaro al Comité de Bioseguridad para la Investigación en Salud, que el protocolo de investigación con título: **“Segundas líneas de tratamiento con quimioterapia en mesotelioma pleural avanzado: estudio de cohorte retrospectiva para evaluar la tasa de respuesta en dos hospitales de referencia en México”**

del cual soy responsable, NO TIENE IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD, ya que no se utilizará material biológico infecto-contagioso; cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo de cualquier tipo; animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas; cualquier otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, o las y los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, o afecte al medio ambiente.

Asimismo, declaro que en este protocolo de investigación, no se llevarán a cabo procedimientos de trasplante de células, tejidos u órganos, o de terapia celular, ni se utilizarán animales de laboratorio, de granja o de vida silvestre.

Raúl Rogelio Trejo Rosales

Nombre y firma de la
Investigadora o Investigador Responsable

Anexo 4

Ciudad de México a 20 de febrero de 2019

Coordinación de Investigación en Salud

Por medio de la presente nos dirigimos a ustedes para informar que el protocolo titulado **“Segundas líneas de tratamiento con quimioterapia en mesotelioma pleural avanzado: estudio de cohorte retrospectiva para evaluar la tasa de respuesta en dos hospitales de referencia en México”**, mismo que ha sido enviado a revisión por el Comité Nacional de Investigación Científica, es un estudio de características retrospectivas, sin intervención alguna o efectos secundarios en los pacientes tratados con esta patología. Los investigadores se comprometen a resguardar los datos obtenidos de los sujetos de investigación (datos demográficos, variables antropométricas, características clínicas y resultados de Estudios de Gabinete) y que todos serán anónimos; para ello las hojas de recolección de datos serán identificadas con un folio numérico consecutivo que corresponderá con los datos que puedan identificar al sujeto de estudio y solo el investigador principal, el Dr. Raúl Rogelio Trejo Rosales tendrán acceso a los mismos. Debido a ello, es la consideración del equipo de investigación que represento que el presente estudio no requiere consentimiento informado, por lo que me permito solicitar sea exentado de este requisito.

Le envío saludos cordiales

Atentamente



Dr. Raúl Rogelio Trejo Rosales
Médico Adscrito de Oncología Médica

Anexo 5

Ciudad de México a 19 de abril de 2019

Respuesta a la revisión de protocolo de investigación

Honorable Comité de Ética en Investigación en Salud:

Agradezco la revisión del protocolo de investigación titulado "Segundas líneas de tratamiento con quimioterapia en mesotelioma pleural avanzado: estudio de cohorte retrospectiva para evaluar la tasa de respuesta en dos hospitales de referencia en México". Las observaciones realizadas por los vocales y los revisores sin duda han sido de gran ayuda y nos han ayudado a enriquecer este importante esfuerzo de investigación.

Quiero destacar que se han realizado los cambios sugeridos en los documentos implicados, los cuales han sido resaltados con color rojo para su identificación.

A continuación presento las respuestas a cada observación de los vocales y revisores. Les envío un cordial saludo. Quedo pendiente de su respuesta

Comentarios del Comité de Ética en Investigación:

Ética del estudio: Se pide definir como se valorará el objetivo primario siendo que en los criterios de exclusión se menciona que no se considerarán a los pacientes que presenten progresión después de la primera línea de quimioterapia por enfermedad no medible (siendo que ya los están considerando como progresión).

Respuesta: *el estudio está enfocado en los pacientes que progresan a una línea de tratamiento con quimioterapia. Los pacientes que reciben una segunda línea de tratamiento son evaluados con criterios de RECIST, que considera criterios de enfermedad medible y de enfermedad no medible. Después de revisar éste criterio con el equipo de investigación, decidimos eliminarlo.*

Atentamente



Raúl Rogelio Trejo Rosales

Investigador principal

Anexo 6



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Aprobación

Martes, 11 de junio de 2019

Ref. 09-B5-61-2800/201900/ 1 2 8 8

M.E. Raul Rogelio Trejo Rosales
SUBDIRECCION MEDICA, HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI
D.F. Sur

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Segundas líneas de tratamiento con quimioterapia en mesotelioma pleural avanzado: estudio de cohorte retrospectiva para evaluar la tasa de respuesta en dos hospitales de referencia en México**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2019-785-045.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,


Dra. María Susana Navarrete Navarro
Secretaría Ejecutiva
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:
Se anexa dictamen
SNN/ jah. F-CNIC-2019-30

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4ª piso Edificio "B" de la Unidad de Congressos Av. Cuatrecasas 330 Col. Doctores México 06720 5628800 ext 442110 comic@cle.gob.mx