

Rafael Pila Pérez¹
Pedro Rosales Torres²
Rafael Pila Peláez³
Víctor A. Holguín Prieto⁴
Luis Felipe Alzate Giraldo⁵

Correspondencia:
Rafael Pila Pérez.
General Gómez 452.
70100 Camagüey, Cuba.
E-mail: vadolfo@finlay.cmw.sld.cu
holguin@medscape.com

¹Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Titular y Consultante del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.

²Especialista de I grado en Anatomía Patológica. Profesor Instructor del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.

³Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Asistente del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.

⁴Residente de II año en Medicina Interna del Hospital Universitario "Manuel Ascunce Doménech" de Camagüey, Cuba.

⁵Médico general del Hospital Universitario "Manuel Ascunce Doménech" de Camagüey, Cuba.

Hospital Universitario "Manuel Ascunce Doménech". Camagüey, Cuba

Mesotelioma pleural maligno. Comunicación de un caso y revisión de la literatura

Resumen

Presentamos un caso de mesotelioma pleural maligno de tipo epitelial papilar y patrón desmoplásico infiltrativo en una mujer de 28 años, diagnosticado por estudios citológicos del líquido pleural, biopsia por aspiración con aguja fina y corroborado por histopatología después de la intervención quirúrgica. La paciente no presentó ningún tipo de exposición al asbesto u otras sustancias tóxicas. Se realiza una revisión relativa a los aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos, imagenológicos y terapéuticos; resaltando que a pesar del adecuado diagnóstico, en esta enfermedad la supervivencia media es de 15-21 meses. No existe un criterio uniforme en relación al tratamiento del mesotelioma pleural maligno por lo que es imprescindible la presencia de estudios cooperativos interinstitucionales con elección terapéutica aleatoria.

Palabras clave: Mesotelioma pleural maligno. Fisiopatología. Diagnóstico. Tratamiento.

Summary

Here we report a 28-years female patient with a malignant pleural mesothelioma diagnosed through pleural fluid cytology, CT-guided core needle biopsy and confirmed by histopathologic examination after tumour resection. This patient denied exposition to asbestos or others toxic substances. We carried out a review related to epidemiologic, pathophysiologic, clinical, diagnostic and therapeutical aspects; we stood out the bad prognosis of this entity, with a median survival of 15-21 months. Due to the failure of any single modality of treatment to significantly affect long-term survival, a variety of combinations of therapy have been used to treat malignant pleural mesothelioma. There are no uniform criteria. As with any rare disease, referral of the patient to a center with extensive experience and expertise in this disease is recommended.

Key words: Malignant pleural mesothelioma. Pathophysiology. Diagnosis. Treatment.

Introducción

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es una neoplasia maligna que se origina en la superficie de la pleura señalándose que el mayor riesgo en esta enfermedad es la exposición al asbesto, también conocido como amianto, en los hombres y en el 25% de los casos entre las mujeres¹.

A pesar de su conocimiento desde 1767 cuando Lecutand describió dos casos en cerca de 3000 autopsias, no es hasta 1960 en que se hace una descripción detallada por Wagner, *et al.*^{2,3} señalando la relación del asbesto con el MPM.

No obstante, durante este periodo el MPM fue caracterizado como

una entidad específica con criterios diagnósticos bien definidos⁴. A pesar de su rara incidencia, existe un gran interés sobre esta enfermedad ya que ha originado muchos enfrentamientos legales y como consecuencia la eliminación del asbesto en sectores industriales sobre todo la fabricación de barcos⁵. Coleman, *et al.*⁶ consideran que el asunto permanece en activa

discusión por tres motivos: (a) su estrecha relación etiológica con el asbesto, trayendo implicaciones legales y científicas, (b) el MPM representa un modelo de cáncer con función multidireccional, con diferenciación epitelio-mesenchimal y (c) dificultades de definición diagnóstica en vida a partir de fragmentos pequeños de biopsia, necesitando diferenciarlo de la hiperplasia inflamatoria mesotelial y de neoplasias metastásicas como el adenocarcinoma.

El MPM tiene un crecimiento rápido, difuso, extenso, afectando gran parte de la superficie serosa, con un alto grado de malignidad expresado por la invasión local a partes blandas como pared torácica, parénquima pulmonar, pericardio y ganglios regionales⁷, pudiendo producir metástasis fundamentalmente a pulmón, hígado, páncreas, riñones y médula ósea⁷. Tiene una supervivencia media que no sobrepasa los doce meses independientemente del tipo de tratamiento utilizado^{1,5}.

El objetivo ese trabajo es presentar el caso de una paciente de 38 años sin exposición directa o indirecta al asbesto y que representa el primer caso de MPM en nuestro hospital en 45 años.

Caso clínico

Paciente de 38 años, femenina, con antecedentes de buena salud, profesora de secundaria, sin contacto con sustancias tóxicas y sin hábitos tóxicos, ni antecedentes patológicos familiares de interés, refiere que desde hace tres o cuatro meses aproximadamente comienza a presentar dolor en la región inferior izquierda del tórax, el cual aliviaba con analgésicos; posteriormente nota que dicho dolor se acen-

tuaba en la inspiración profunda y a los pequeños esfuerzos, acompañado de tos seca y fiebre de 38°C, siendo asistida por un facultativo quien le indica medicamentos pensando que se trataba de una bronquitis crónica.

Hace aproximadamente 20 días presenta dolor intenso en el hemitórax izquierdo, de tipo punzante, que se relaciona con la tos, la respiración profunda y el movimiento, para lo cual recibe tratamiento con analgésicos y relajantes musculares pero sin obtener mejoría, razón por la cual se decide su hospitalización.

Examen físico

Paciente con afectación del estado general, adinámica, febril de 38°C, con pérdida de 15 kilogramos en los últimos dos meses.

Aparato cardiorrespiratorio: frecuencia respiratoria: 28 rpm, abombamiento del tercio inferior del hemitórax izquierdo, murmullo vesicular disminuido globalmente en todo el hemitórax izquierdo y abolido en los dos tercios inferiores de dicho pulmón, ruidos cardíacos rítmicos, taquicárdicos; tensión arterial: 110/70 mm Hg, frecuencia cardíaca central: 112 lpm.

El resto del examen físico era totalmente normal, siendo el examen de la esfera ginecológica y rectal normal. *Fondo de ojo:* normal.

Estudio analítico

Hemoglobina: 10,19 g/dL, hematócrito: 0,34; leucocitos dentro de límites normales con fórmula diferencial normal. Cuento de reticulocitos y plaquetas: normales. Velocidad de sedimentación globular: 101 mm/1^a hora; glucemia en ayunas: 4,3 mmol/L; pruebas de función hepática, renal, pancreática, ácido úrico e iones: todos normales. Pruebas de coagulación: dentro de la normalidad. Estudio del esputo: citológico, bacteriológico, micológico y tinción de BAAR: negativos. Test de tuberculina: 2 milímetros. Electrocardiograma: taquicardia sinusal.

Radiografía de tórax: derrame pleural de los dos tercios inferiores del pulmón izquierdo. **Ecografía abdominal y ginecológica:** sin alteraciones.

Estudio del líquido pleural: líquido sanguinolento con una densidad de 1029, 52.000 hematíes, 8500 leucocitos con 14% de neutrófilos, 80% linfocitos, 4% de eosinófilos, 2% de monocitos, proteínas: 5,6 g/dL, glucosa: 85 mg/dL; tinción de Gram del líquido pleural: negativa; cultivo para BAAR: negativo; **estudio citológico:** compatible con MPM (Figura 1). **Espirometría:** normal. **Broncoscopia:** proceso inflamatorio de la mucosa del árbol bronquial izquierdo.

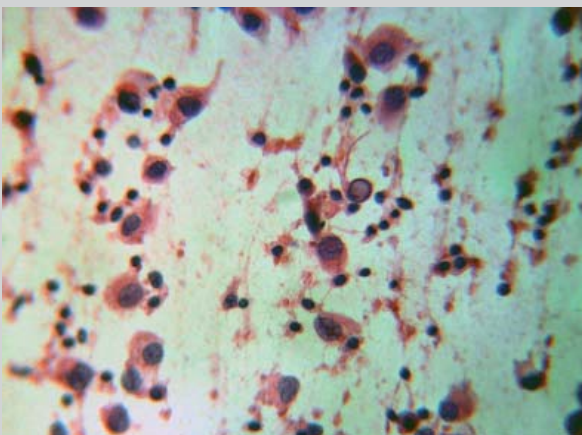


Figura 1. Extendido citológico. Obsérvese la presencia de células mesoteliales malignas, con abundante citoplasma e inclusiones intranucleares (H/E-40x)

Radiografía de tórax después de toracocentesis: engrosamiento pleural difuso a predominio de la base del pulmón izquierdo. Tomografía axial computarizada (TAC) de pulmón y mediastino: reducción volumétrica de todo el pulmón izquierdo a expensas de un engrosamiento marcado de la pleura, no se observan lesiones parenquimatosas ni del mediastino; no se observan adenopatías.

Evolución

Durante su ingreso se practicó toracocentesis en dos oportunidades por los trastornos mecánicos ventilatorios de la paciente y para estudio del líquido pleural, los cuales fueron muy similares al primero realizado. Se realiza biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) dirigida por TAC: mesotelioma maligno de la pleura con patrón epitelial papilar y patrón desmoplásico infiltrativo (Figuras 2, 3, y 4).

La paciente es sometida a tratamiento quirúrgico con pleurectomía; el resultado histopatológico de la pieza es el de un MPM con el mismo patrón del encontrado en la biopsia pleural. Después que la paciente mejoró se realizó tratamiento radiante con una dosis de 6000 Gy en varios ciclos y alternativamente se empleó quimioterapia con Doxorubicina (bulbo de 50 mg) sin exceder de una dosis total de 400 mg/m² de superficie corporal ya que la paciente recibió irradiación en el tórax y se trataba de evitar la cardiotoxicidad. La paciente es egresada después de 88 días y es atendida por oncología y medicina interna con chequeos analíticos, imagenológicos y ecocardiográficos periódicos, manteniéndose libre de manifestaciones clínicas después de 18 meses y sin alteraciones en los exámenes que se le practican.

Discusión

En Estados Unidos el MPM ocurre en aproximadamente 2.500 personas por año con una incidencia de 7-13 casos por millón en hombres con historias de exposición a los asbestos y de aproximadamente 1 en un millón anualmente, para los pacientes sin dicho contacto⁸; se espera que en los próximos 20 años, ocurran 72.000 nuevos casos en Estados Unidos mientras que en Europa oriental 5.000 pacientes fallecerán cada año por esta enfermedad^{8,9}. La incidencia de MPM en los países desarrollados que utilizan asbestos ampliamente, en las mujeres es de 2 casos por millón cada año, mientras que en los hombres es de 10 a 30 casos por millón de habitantes¹⁰. En Francia hay un estimado de 950 nuevos casos, mientras que en el Reino Unido se calculan 2.700 fallecidos en el 2020, esperándose una disminución rápida de la mortalidad después de este año¹¹. No se ha demostrado predisposición racial siendo más común en los hombres que en las mujeres, pues éstas están menos expuestas a los asbestos. Esta entidad es más comúnmente

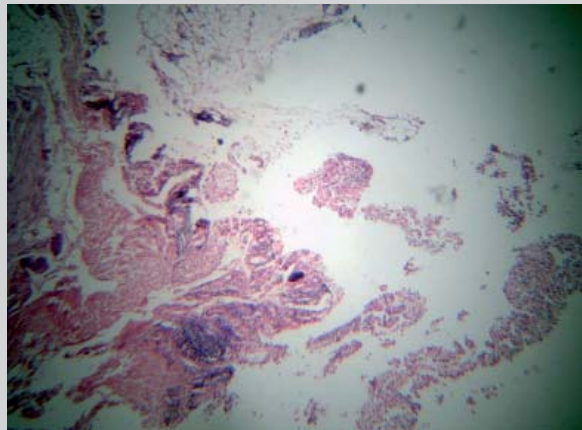


Figura 2. Imagen panorámica de un fragmento de pleura donde se observan células malignas con crecimiento papilar (H/E-10x)

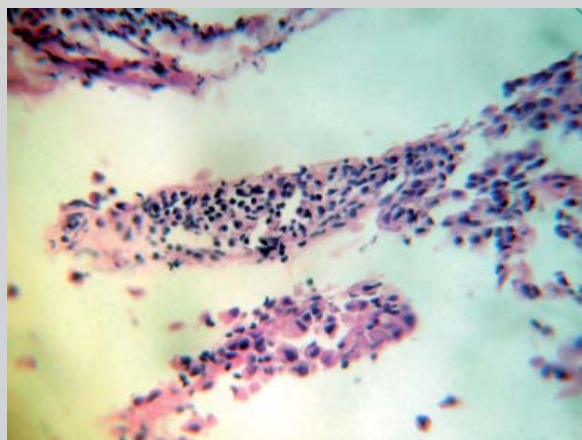


Figura 3. Microfotografía anterior a un campo de mayor aumento. Obsérvese el patrón epitelial tipo papilar con atipia nuclear maligna (H/E-20x)

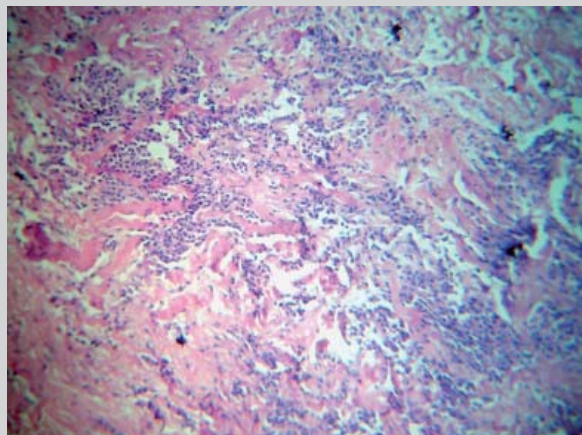


Figura 4. Histología de un campo mostrando un patrón desmoplásico e infiltrativo del tumor (H/E-20x)

diagnosticada entre los 50-70 años^{1,5}. En España, López Encuentra, *et al.*¹² reportan el 30% de su serie perteneciente al sexo femenino con una relación de 2.3/1 a favor de los varones, con una edad media de 55,5 años; nuestro caso era una paciente femenina, blanca de 38 años.

La estrecha relación entre asbestos y MPM fue reportada por Wagner, *et al.*³ en 1960 en Sudáfrica cuando se tuvo la evidencia de esta enfermedad con exposición ocupacional o incidental, no siendo hasta la segunda mitad del siglo XX, cuando esta entidad se considera como diferente del cáncer de pulmón.

El periodo de latencia clínica entre la exposición al asbesto y el desarrollo de MPM es de 35-40 años, hecho que está relacionado con la aparición posterior de nuevos reportes a pesar de la disminución de la producción de asbestos¹³. Solamente del 2-10% de personas con fuerte y prolongada exposición desarrollan la enfermedad, pero contrariamente más del 80% de los pacientes presentan historia de exposición al asbesto¹⁴.

Existen dos subgrupos de los asbestos denominados: serpentinas y anfíbolos, en este último grupo se encuentra la crocidolita, la cual es la que más fuertemente se asocia con el mesotelioma; la amosita, antrofillite, tremolite y actinolite; mientras que la crisotile representa el grupo de la serpentinas y constituyen del 80-90% de los asbestos comerciales usados en Estados Unidos y Canadá por tanto es menos tóxica que la crocidolita por su menor tamaño, menor solubilidad en los tejidos y menor tendencia a depositarse en las vías aéreas centrales. El mecanismo por el cual el asbesto produce mesotelioma no es bien conocido^{1,5,8,9,11}. El mesotelioma sin exposición al asbesto puede ocurrir⁸ como lo comprobamos en nuestra enferma. En un estudio de 80 niños con mesotelioma, solamente en dos casos se pudo comprobar la exposición al asbesto¹⁵. Otros reportes señalan que otras fibras minerales pueden estar implicadas como factor de riesgo de este tumor, como se demostró en un cuarto de los casos de los fallecidos en una villa de Turquía en la Cappadocia Central, donde una tira mineral denominada erionita fue hallada en las rocas y trajo como resultado el diagnóstico de mesoteliomas^{1,5}. Lo más interesante en la etiología es que no existe relación entre el hábito de fumar y el mesotelioma⁷⁻¹¹.

Sin embargo se ha pensado en otras etiologías y cofactores para el MPM, tal como la predisposición genética señalada por Vianna y Polan¹⁶, los cuales reportaron estadísticamente un riesgo aumentado de esta enfermedad entre las mujeres cuyos familiares más allegados sufrieron de cáncer, fundamentalmente, del tracto digestivo, pero Heineman, *et al.*¹⁷ opinan en su trabajo que aunque esto resulta sugestivo, está muy limitada la evidencia de que una historia familiar de cáncer pueda ser un factor de riesgo para los mesoteliomas, o que tal vez pudiera indicar un aumento de susceptibilidad a los individuos expuestos al asbesto para contraer la enfermedad. Otras investigaciones insisten en su relación genética¹⁸. Otro intrincado y controversial cofactor asociado al MPM es la exposición al virus 40 vacuolante tumorigénico de monos (SV40), uno de los 40 virus que infectan las células renales de los monos *Macacus* y que fueron usados para la preparación de la vacuna de la polio en sus inicios¹⁹. SV40 se ha demostrado en diferentes enfermedades malignas incluyendo tumores cerebrales, sarcomas óseos, linfomas no-Hodgkin y en más del 50% de los MPM epiteliales²⁰, pero estudios epidemiológicos bien documentados no están de acuerdo con el efecto etiológico de la exposición a la vacuna de la polio contaminada con SV40²¹. En nuestro caso no pudimos encontrar un factor etiológico que pudiera explicar la aparición de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas en la mayoría de los pacientes con MPM es una disnea progresiva (30%) y dolor en la pared torácica (43%). La disnea es resultado

del derrame pleural y el dolor torácico es generalmente causado por la invasión de la pared torácica; pueden igualmente ocurrir: tos seca (35%), pérdida de peso (23%), fatiga (18%), fiebre y sudación nocturna. Al examen físico, los hallazgos más frecuentes son los signos de derrame pleural en el 79% de los casos acompañándose de una abolición del murmullo vesicular^{1,5,22}; todos estos síntomas y signos fueron reportados en nuestro caso. Sin embargo, Adams, *et al.*²³, señalan que también pueden ocurrir disminución de las excursiones del tórax (15%), adenopatías (12%) y hepatomegalia (90%), los cuales no fueron encontrados en nuestra paciente. La enfermedad es más comúnmente unilateral (95%) y afecta con más frecuencia al hemitórax derecho (60%), sobre todo en hombres entre los 60 y 80 años^{1,5}; nuestra paciente presentaba una afectación unilateral pero del hemitórax izquierdo.

Los síntomas pueden ser insidiosos e inespecíficos, por ello el tiempo transcurrido desde la presentación hasta el diagnóstico es a veces de tres a seis meses⁷⁻¹¹, lo cual se comprobó en nuestra enferma. En los MPM los fenómenos trombóticos, las metástasis miocárdicas y la frecuencia elevada de tromboembolismo pulmonar como causa de muerte son señalados por varios autores²⁴.

Se clasifican en tres tipos histopatológicos^{1,5,7,8,14}: epitelial, sarcomatoso y mixto o bifásico. El epitelial (55-65%) tiene mejor pronóstico de sobrevida y patológicamente es muy similar al adenocarcinoma, siendo necesario realizar tinciones especiales y estudios de inmunohistoquímica para diferenciar estas enfermedades; el sarcomatoso (10-15%) es similar a un sarcoma verdadero y el bifásico pero mixto (20-35%) tiene ambos componentes epitelial y sarcomatoso; nuestro caso presentaba un MPM epitelial papilar y desmoplásico infiltrativo.

Como con todas las enfermedades malignas se propone una estadi-

ficación para un tratamiento racional y planificado; durante muchos años se han impuesto muchos sistemas siendo los más aceptados los de Butchart¹ y el sistema T.N.M. propuesto por el Grupo Internacional Interesado en Mesotelioma (I.M.I.G.) que es el más ampliamente utilizado²⁵; según la clasificación de Butchart nuestro caso tenía un estadio I y según el T.N.M. un estadio T-1-a.

Teniendo en cuenta que ésta es una enfermedad de pacientes con edad avanzada, su diagnóstico diferencial debe ser realizado con la insuficiencia cardíaca congestiva, tumores fibrosos localizados de la pleura, metástasis pulmonares, adenocarcinoma del pulmón, tuberculosis pleural, infecciones y linfomas entre otros^{1,5,8,13,14}.

La problemática alrededor del MPM es múltiple, provocando serias dificultades tanto diagnósticas como terapéuticas. El examen físico y la radiografía de tórax pueden mostrar un amplio derrame pleural en el 80-95%, como ocurrió en nuestra paciente; pero por el contrario, en 10-29% los derrames son pequeños o no existen²⁶. A medida que la enfermedad progresa el derrame pleural es menor; puede ser sanguinolento y con 5% de células mesoteliales²². El dolor torácico con tumor palpable indica invasión de la pared y por lo tanto contraindica la intervención quirúrgica.

La TAC con contraste es un examen más sensible que puede demostrar el derrame, el tamaño de los nódulos en el hilio y el mediastino y la presencia de masas pleurales, incluso cuando éstos se extienden a las cisuras o cuando lo hacen a lo largo de la pleura mediastinal o diafragmática; por tanto la TAC reporta los mismos hallazgos que la radiografía, pero se observan con mejor detalle²⁷, como fue evidenciado en nuestra enferma, en la cual se constató el derrame pleural y el engrosamiento de la pleura. Se señala por Heelan, *et al.*²⁶ que la resonancia magnética nuclear es

superior a la TAC, pero el diagnóstico definitivo no puede ser realizado por medios imagenológicos requiriéndose el estudio histopatológico por biopsia para ello^{8,9}. La citología del líquido pleural puede ofrecer el diagnóstico definitivo en el 20-33% de los pacientes⁵, hecho que fue comprobado en nuestra paciente. Una BAAF puede mejorar más aún el diagnóstico cuando se realiza dirigida por TAC, de esta forma el diagnóstico puede llegar al 87% de los casos^{5,26,27}, tal como se constató en nuestro caso; pero éste puede llegar al 95% utilizando toracoscopia con video^{1,5,8}. López Encuentra, *et al.*¹² señalan que sólo el 13% de sus casos fueron diagnosticados por biopsia pleural, mientras que otros señalan que ésta puede alcanzar al 40-60%²⁸. Cualquier procedimiento para el diagnóstico de esta enfermedad tiene un riesgo del 20% de producir implantes tumorales sobre las zonas erosionadas por el proceder^{1,5,8,12}; no obstante, ningún procedimiento necesario debe ser evitado por miedo a las complicaciones.

La toracoscopia ha sido utilizada más frecuentemente en Europa que en los Estados Unidos²⁹. El grupo de Antman, *et al.*³⁰, en relación a la toracotomía diagnóstica, considera que este proceder puede comprometer cualquier futuro intento de resección quirúrgica al producirse la interrupción del plano de clivaje extrapleural³⁰, otros autores³¹ defienden la toracotomía diagnóstica y terapéutica en un solo acto.

López Encuentra, *et al.*¹² reportan que el 74% de sus casos fueron diagnosticados por toracoscopia o toracotomía, duplicando la última técnica el número de casos de la primera.

El diagnóstico definitivo se realiza por histopatología o por tinciones especiales de inmunohistoquímica debido a la similitud con el adenocarcinoma; el MPM se caracteriza por presentar tinciones para calretinin (88%) y vimentin (50%) como se presentó en este caso; en cambio, el adenocarcinoma es positivo para el antígeno carcinoembrionario (84%), CD15 (77%) y Ber-EP-4 (82%)^{5,9,13}, siendo necesario en múltiples ocasiones emplear la microscopia electrónica. Recientemente se han descubierto marcadores más específicos como la proteína soluble relacionada con mesotelin (SMRP) en el 84% y los niveles séricos de osteopontina^{32,33}.

Antman, *et al.*³⁰, considera que los criterios diagnósticos definitivos del MPM serían la presentación de un patrón mixto patognomónico, como ocurrió en nuestra paciente, o la presencia de dos de los tres criterios siguientes: histoquímica con PAS-digestión o demostración de altos niveles de ácido hialurónico intracelular, inmunohistoquímica con estudio de anticuerpos para CEA o para proteínas de queratina o microscopia electrónica diagnóstica.

El MPM es muy difícil de tratar, pues el problema está en saber si existe suficiente información actual para decidir si la cirugía tiene un papel fundamental en el tratamiento de estos pacientes o no, ya que existen opiniones a favor y en contra^{34,35}. Para algunos²⁵ la resección quirúrgica completa es el tratamiento más efectivo, ese tratamiento tiene tres procedimientos que son: pleurodesis con talco, pleurectomía con decorticación y pneumectomía extrapleural. Tras muchos años de tratamiento de esta enfermedad^{5,8,12,24} la experiencia global es de un 20% de supervivencia a los dos años, cuando se efectúan de un 50-80% de pleurectomía en sus series; finalmente, con la experiencia de los últimos 33 casos, recomiendan pleurectomía, radioterapia interna y externa y quimioterapia al aumentar la supervivencia media 16 a 21 meses siguiendo esta pauta de tratamiento y comparativamente con otra previa^{35,36}. Como se podrá apreciar, existen otras opciones de tratamiento además de la cirugía, ya que se emplean tratamientos adyuvantes con radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia^{1,5,8,9}.

Law, *et al.*³⁴, del Hospital Brompton, señalan que de sus 64 casos no tratados, siete alcanzaron una supervivencia de cuatro años y cuatro casos vivieron cinco

años; en esa investigación se compararon casos operados y casos no operados bajo un criterio muy subjetivo. La supervivencia fue idéntica en ambos grupos, para ellos la cirugía no evidencia ningún beneficio.

Aunque el mesotelioma es resistente a la radioterapia, una dosis de 4000 Gy es usualmente requerida para su tratamiento³⁷. La braquiterapia también puede ser utilizada, ésta puede prevenir las recurrencias en la zona quirúrgica³⁸. Nosotros empleamos 6000 Gy en varios ciclos.

La quimioterapia ha sido decepcionante debido fundamentalmente a la rareza de esta enfermedad y al empleo variado de estos medicamentos sin uniformidad³⁹; la doxorubicina es una de las más utilizadas como único agente, teniendo respuestas que oscilan entre el 0-10%³⁸ y que fue el medicamento utilizado por nosotros, aunque sin llegar a la dosis total debido a las altas dosis de radioterapia, ya que se puede producir cardiotoxicidad.

La inmunoterapia ha resultado promisoría sobre todo en el estadio I; en un estudio⁴⁰ el 38,4% de los pacientes con estadio IA demostró una respuesta completa con la administración de interferón- gamma intrapleural.

Nosotros utilizamos los criterios terapéuticos de Wanebo, *et al.*³⁶ y Mc Cormack, *et al.*³⁵, es decir: pleurectomía, radioterapia (sólo externa) y quimioterapia (doxorubicina); egresando a nuestra paciente a los 88 días de nuestro hospital; con seguimientos bimensuales y estudios analíticos, imagenológicos y ecocardiográficos, siendo todos negativos después de 18 meses de evolución.

Bibliografía

- Amorosa JK, Coombs BD, Webb WR, Krasny RM, Lin EC (eds). *Mesothelioma, Malignant [monograph on the Internet]*. New York: www.emedicine.com; 2007 [last updated 2007 Apr 12]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/radio/topic449.htm>
- Dubray ES, Rosson FB. Primary mesothelioma of the pleura. *Arch Intern Med* 1920;26:715.
- Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960;17:260-71.
- Klemperer P, Rabin CB. Primary neoplasm of the pleura. *Arch Pathol* 1931;11:385-412.
- Ismail-Khan R, Robinson LA, Williams CC, Garrett CR, Bepler G, Simon GR. Malignant Pleural Mesothelioma: A Comprehensive Review. *Cancer Control*. 2006;13(4):255-63.
- Coleman M, Henderson D, Mukherjee T. The ultrastructural pathology of malignant pleural mesothelioma. *Pathol Ann*. 1989;24:303-53.
- De Capitani E, Metz C, Frazato JrC, Altemani L, Zamboni I, Toro I, Bagatin E. Mesotelioma maligno de pleura com associação etiológica a asbesto: a propósito de três casos clínicos. *Rev Assoc Med Bras*. 1997;43(3):310-8.
- Work-Related Lung Disease Surveillance Report 2002. NIOSH Publication No. 2003-111. National Institute for Occupational Safety and Health. Section 7. Malignant Mesothelioma. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-111/2003-111.html>. Accessed on September 7, 2006.
- Cugell DW, Kamp DW. Asbestos and the pleura: a review. *Chest*. 2004;125:1103-17.
- Boutin C, Schlessler M, Frenay C: Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 1998;12(4):972-81.
- Goldberg M. Asbestos and risk of cancer: exposure effect relationships for occupationally exposed populations. *Rev Mal Resp*. 1999;16:1278-85.
- López Encuentra A, Varella Simó G, Sotelo Rodríguez T. Mesoteliomas pleurales malignos. Descripción de 23 casos con análisis de supervivencia. *Rev Clin Esp*. 1987;181:496-502.
- Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med*. 2005;353:1591-603.
- Solomons K. Malignant mesothelioma: clinical and epidemiological features. A report of 80 cases. *S Afr Med J*. 1984;66:407-12.
- Fraire AE, Cooper S, Greenberg SD: Mesothelioma of childhood. *Cancer*. 1988;62(4):838-47.
- Vianna N, Polan AK. Non occupational exposure to asbestos and malignant mesothelioma in females. *Lancet* 1978;1:1061-3.
- Heineman E, Berstein L, Stark A, Spirtas R. Mesothelioma, asbestos and reported history of cancer in first-degree relatives. *Cancer*. 1996;77:549-54.
- Hammar SP, Bockus D, Remington F, Freidman S, Lazerte G. Familial mesothelioma: a report of two families. *Hum Pathol* 1989;20:107-12.
- Barbanti-Brodano G, Sabbioni S, Martini F, *et al.* Simian virus 40 infection in humans and association with human diseases: results and hypotheses. *Virology* 2004;318:1-9.
- Carbone M, Pass HI, Miele L, *et al.* New developments about the association of SV40 with human mesothelioma. *Oncogene*. 2003;22:5173-80.
- Procopio A, Strizzi L, Vianale G, Betta P, Pontoni R, Fontana V, *et al.* Simian virus-40 sequences are a negative prognostic cofactor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Genes Chromosomes*. *Cancer* 2000;29:173-9.
- Dou J, Yu S, Bian C. Clinical analysis of 19 patients with pleural mesothelioma. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 1998;20:387-8.
- Adams VI, Unni KK, Muhm JR. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer* 1986;58:1540-51.
- Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983;77:321-43.
- Van Ruth S, Baas P, Zoet Mulder F. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma: a review. *Chest* 2003;123:551-61.
- Heelan RT, Rusch VW, Begg CB. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172(4):1039-47.
- Patz EF Jr, Shaffer K, Piwnica-Worms DR. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159(5):961-6.
- Editorial. Diagnosis of malignant mesothelioma during life. *Lancet* 1984;11:673-4.
- Herbert A. Diagnosis of malignant mesothelioma. *J Pathol* 1984;143:145-6.
- Antman KH, Corson JM. Benign and malignant pleural mesothelioma. *Clin Chest Med* 1986;6:127-40.
- De Laria GA, Jensik R, Faber LP, Kittle CF. Surgical management of malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1978;26:375-82.
- Robinson B, Creaney J, Lake R. Mesothelin family proteins and the diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003;362:1612-6.
- Pass H, Lott D, Lonardo F. Asbestos exposure, pleural mesothelioma and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005;353:1564-73.
- Law MR, Hodson ME, Blon H, Turner W, Arwich M. Malignant mesothelioma of the pleura. Clinical aspects and symptomatic treatment. *Eur J Respir Dis* 1984;65:162-8.

35. Mc Cormack PM, Nagasaki F, Hilaris BS, Martini N. Surgical treatment of pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:834-42.
36. Wanebo H, Martini N, Melamed MR, Hilaris B, Beattie E. Pleural mesothelioma. *Cancer* 1976;38:2481-8.
37. Zierhut D, Gutwein S, Munter MW, *et al.* Radiation therapy of mesothelioma: the Heidelberg experience and future aspects. *Lung Cancer* 2004;45(suppl 1):S85-S91.
38. Zellos LS, Sugarbaker DJ. Multimodality treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 2002;29:41-50.
39. Pavlakis N, Vogelzang NJ. Ranpirnase--an antitumour ribonuclease: its potential role in malignant mesothelioma. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:391-9.
40. Sterman DH, Kaiser LR, Albelda SM: Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999;116(2):504-20.