

MESOTELIOMA PLEURAL EN COSTA RICA

Autores

José Alberto Maineri Hidalgo *

Vladimir Putvinsky **

Giovanna Maineri Breedy **

* Cirujano de Tórax. Hospital Calderón Guardia

** Médico General

Descriptor: Mesotelioma, Mesotelioma pleural, Tumores pleurales,

Descriptors: Mesothelioma, pleural mesothelioma, pleural tumors.

Correspondencia: José A. Maineri. albertomh@ice.co.cr

Abreviaturas: TAC: Tomografía axial computarizada

Resumen

El mesotelioma es una neoplasia originada en las membranas serosas que tapizan las cavidades celómicas y recubren las vísceras que contienen, cuyo desarrollo se ha relacionado con la exposición al asbesto. El presente estudio describe las características de los casos de mesotelioma pleural diagnosticados en los 3 hospitales nacionales de adultos de Costa Rica.

Se revisaron los archivos de patología de los 3 hospitales nacionales generales del Seguro Social de Costa Rica y se encontraron 29 casos reportados de mesotelioma pleural durante el período comprendido entre 1972 y 2002.

Se estimó una tasa para el año 2002 de 1 caso por cada 2 millones de habitantes. Quince casos fueron mujeres y 14 hombres con una edad promedio de 54 años. La presentación clínica fue en 20 casos derrame pleural y los síntomas más frecuentes fueron disnea, dolor torácico, tos, fiebre y deterioro del estado general. La enfermedad se detectó en todos los pacientes por la radiografía de tórax y el método para obtener la muestra para diagnóstico histológico en 15 casos fue la toracotomía, en 8 la biopsia pleural, en 4 la toracoscopia y en 2 la autopsia. En 5 casos la biopsia pleural fue reportada inicialmente como adenocarcinoma.

El diagnóstico histológico fue mesoteliomas fibrosos en 16, (10 malignos y 6 benignos); 11 mesoteliomas epiteliales, todos malignos y 2 mixtos malignos.

El tratamiento en los casos benignos fue cirugía y ninguno recidivó. Dos casos de mesoteliomas malignos se resecaron, uno de ellos con una neumonectomía

extrapleural con pericardiectomía y resección del diafragma, pero la supervivencia no fue mejor que el resto de los malignos que en ningún caso superó los 6 meses. La quimioterapia y la radioterapia tampoco demostraron mejorar significativamente la evolución de la enfermedad.

Abstract

After reviewing the pathology service archives of the 3 national general hospitals of the Costarrican Social Security Health System, 29 cases of pleural mesothelioma were found between 1972 and 2002. The incidence rate in 2002 was 1 case per 2 million; there were 15 female and 14 males, with a mean age of 54 years. Twenty cases presented with pleural effusion, being dyspnea, chest pain, cough, fever and weight loss the most frequent symptoms.

The disease was detected in all the cases because of an abnormal chest X-ray. The method used to obtain tissue for histological diagnosis was thoracotomy for 15 cases, pleural biopsy in 8, thoracoscopy in 4 and autopsy in 2.

The histological diagnosis in 16 cases was fibrous mesotheliomas, 10 malignant and 6 benign, 12 were epithelial (all malignant) and 2 were malignant mixed mesotheliomas.

The treatment in all the benign cases was surgical resection and none recurred. Two of the malignant lesions were resected, 1 had an extrapleural pneumonectomy along with pericardial and diafragmatic resection, but the survival was not better than the rest of the malignant cases, with an average survival rate for all of them of only 6 months. Chemotherapy and radiotherapy showed no additional benefit.

Introducción

El mesotelioma es una neoplasia originada en las membranas serosas que tapizan las cavidades celómicas y recubren las vísceras que contienen. Cuando se desarrolla a partir de las células mesoteliales se denomina mesotelioma epitelial pero cuando lo hace del tejido conjuntivo de la membrana basal se clasifica como mesotelioma fibroso. Aunque ambos pueden comportarse en forma benigna o maligna, el mesotelioma fibroso tiende a formar una masa localizada de comportamiento más benigno que el epitelial, el cual suele crecer en forma difusa invadiendo tanto la pleura parietal como la visceral así como las estructuras vecinas. (1,2)

El primer informe de este tumor se le atribuye a Lieutaud en 1767. (3) Su origen histológico fue propuesto por Stout y Murray en 1972 (4) y descrito en 1931 por Klemperer y Rabin quienes en 1937 lo clasificaron como localizado y difuso (5).

Su aparición se relacionó desde 1952 con la exposición al asbestos cuando un ingeniero jefe de minas en África del Sur, solicitó investigar si el asbestos producía alguna enfermedad. En 1956 se le realizó autopsia a un minero que supuestamente había muerto de tuberculosis, encontrándose un derrame pleural gelatinoso y un tumor pleural que comprimía el pulmón en el cual se encontró cúmulo de fibras de asbestos. La primera serie de casos diagnosticados se publicó en 1957 por la Unidad para investigación de Neumoconiosis en Johannesburgo en África del Sur (6). En 1960 Wagner y cols. publicaron una serie de 40 casos de mesotelioma en mineros de asbestos (7,8) y en 1964 Fowler y Selikoff lo relacionaron formalmente con la exposición al mismo (9,10). Selikoff en 1965 informó una mayor incidencia de mesoteliomas en trabajadores que utilizaban asbestos en Nueva York y en un estudio de seguimiento de 18.000 trabajadores con asbestos en Estados Unidos y Canadá se encontró una incidencia entre 5% a 7% (11). En 1986 Motoricé informó su presencia en trabajadores de la industria de armas en el Reino Unido que utilizaban el mismo material. (12) Whitwell y Rawcliffe en 1971 (13) y Antmam en 1981 (14), reportaron que el 80% de los pacientes con mesoteliomas tenían el antecedente de exposición industrial al asbestos.

También se ha notado mayor frecuencia en las esposas de estos trabajadores, así como en sus familias, que son expuestas a las fibras que quedan impregnadas en las ropas. (15,16) y en personas que trabajan con materiales que contienen asbestos como los aislantes en sistemas de calefacción o enfriamiento, construcción de botes y barcos y paneles para la construcción de cielo rasos; exponiendo estos últimos a gran número de personas sobre todo en los edificios y escuelas viejas donde los niños aspiran las fibras que se desprenden. (17-19)

Selikoff y Hammond encontraron que el período de latencia entre la exposición y la aparición del mesotelioma es de 20 años (20). Peto y cols. en 1981 plantearon que el riesgo es proporcional al tiempo de exposición y que aunque el 6% a 7% de los trabajadores de asbestos mueren de mesotelioma el 20% fallecen de cáncer del pulmón, sobre todo aquellos individuos expuestos al asbestos que además fuman (21,22) En Costa Rica existe publicada una descripción de 5 casos del Hospital San Juan de Dios (23)

El tumor se puede originar en la pleura parietal o visceral y presentarse como una tumoración bien localizada, en ocasiones pediculado, pero es más frecuente que sea difuso con invasión de ambas pleuras y acompañado de derrame pleural gelatinoso. En pacientes con exposición prolongada a asbestos es común la presencia de depósitos pleurales de este mineral que forma placas fibrosas (13) (Fig. No.1)

El objetivo de este estudio es informar sobre los casos de mesotelioma pleural diagnosticados en Costa Rica con el fin de conocer sus características clínicas y aspectos generales. Al mismo tiempo se pretende llamar la atención de las

autoridades de la salud hacia la relación directa que existe entre la exposición al asbesto y el mesotelioma.

Materiales y Métodos

Para lograr el objetivo y con autorización de las jefaturas correspondientes, se revisaron, los archivos de los Servicios de Anatomía Patológica de los hospitales Calderón Guardia, San Juan de Dios y México; centros donde se concentra el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pleurales de adultos del país. Esto con el objeto de detectar todos los casos de mesotelioma pleural en el período comprendido de 1972 cuando aparece el primer caso en el Hospital San Juan de Dios al año 2002 en que se cerró la búsqueda. Se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes encontrados para obtener la información correspondiente. Los casos más antiguos se encontraron microfilmados o en el archivo pasivo. No fue posible coleccionar todos los casos ocurridos en el país porque los sistemas de archivo no fueron siempre óptimos; también es de suponer que varios enfermos nunca llegaron a tener una biopsia; porque hasta hace algún tiempo no se disponía de estudios especiales como la inmunohistoquímica y posiblemente algunos casos se etiquetaron con diagnóstico diferente. Con los avances en los métodos de estudio de las muestras y en los sistemas de archivo en años recientes se puede calcular una tasa más confiable.

Resultados

Aunque los archivos de patología de los tres hospitales se encuentran actualmente automatizados y son muy eficientes, no fue así durante todo el período estudiado (1972-2002), por lo que es muy posible que existan varios casos no detectados. Sin embargo se observó un patrón muy uniforme en la aparición de casos por año con un promedio de un caso de mesotelioma pleural diagnosticado por año. En 31 años revisados, se encontraron 29 casos; de estos 4 fueron en el año 2001, durante 5 años hubo 2 casos por año y en otros 15, hubo 1 caso por año. Esto permite informar que es una neoplasia poco frecuente en Costa Rica con una tasa aproximada para el año 2002 de un caso por cada 2 millones de habitantes.

Entre los 29 pacientes no hubo diferencia de distribución por sexo (15 mujeres y 14 hombres), con un rango de edad entre los 16 y los 80 años y una edad promedio de 54 años.

No se observó vinculación con el tabaquismo, ya que 12 fumaban, 11 no y en 6 no se documentó el antecedente. Tampoco existió relación con el oficio ni antecedente de exposición a asbestos.

En cuanto a la procedencia, se encontró lo esperable de acuerdo con la distribución de la población nacional: 11 casos de San José, 6 de Alajuela, 2 de Limón, 1 de Heredia, 1 de Guanacaste, 1 de Puntarenas, 2 no documentados. Llamó la atención que 5 pacientes vinieran de Nicaragua pero no en fechas recientes, lo cual plantea el interrogante de si la frecuencia será mayor en el país vecino.

El cuadro clínico en 20 casos se caracterizó por la presencia de derrame pleural y los síntomas más frecuentes se muestran en el Cuadro 1.

El método por el cual se detectó la presencia de una lesión en todos los casos fue la radiografía del tórax, observándose en 20, el derrame pleural, en 5 una masa intratorácica delimitada, en 2 engrosamiento pleural y en 2 no se describió. En los casos más recientes se realizó también TAC que describe bien el derrame y en 3 casos la imagen típica de mesotelioma difuso que se muestra en la Figura 1.

La toracocentesis fue reportada como positiva sólo en 4 casos, aunque no se pudo determinar en cuantos se efectuó. La biopsia pleural se realizó en 18 pacientes, siendo reportada como tumor maligno en 5, adenocarcinoma en 5 y mesotelioma en 8.

El método por el cual se obtuvo la muestra para el diagnóstico histológico fue en 8 casos la biopsia percutánea de pleura, en 4 toracoscopía, en 15 toracotomía y en 2 casos el diagnóstico se hizo en la autopsia.

La clasificación de acuerdo al estadio de Buchart, (24) incluyendo los casos benignos, fue de 7 pacientes en estadio I, 2 en estadio II, 16 en estadio III y 4 en estadio IV. En 7 casos se presentó como una lesión localizada y en 22 en forma difusa invadiendo generalmente la pleura parietal y en menos casos la visceral y el pulmón.

El diagnóstico histológico presentado en el Cuadro 2 muestra un número parecido de epiteliales y fibrosos y sólo 2 mixtos. En todos los casos el mesotelioma epitelial fue maligno y los casos benignos bien delimitados fueron todos, mesoteliomas fibrosos.

En relación con el tratamiento, en los 6 casos benignos la resección quirúrgica se tradujo en curación. De los malignos en un caso se realizó una aparente resección completa y en otro una neumonectomía extrapleural con pericardiectomía y resección del diafragma, que se reparó con una malla de marlex; ambos recibieron radio y quimioterapia adyuvante pero los 2 recidivaron y la supervivencia en todos los casos malignos no superó los 6 meses. Se aplicó quimioterapia a 7 pacientes y radioterapia a 5, pero ello no varió la supervivencia.

Al momento de la revisión de los expedientes, 17 pacientes habían fallecido de la enfermedad, uno por sepsis postoperatoria con enfermedad residual, en 6 casos no se pudo establecer su evolución y 5 de los benignos se encontraban vivos y sin recidiva en su última cita.

Cuadro 1. Síntomas más frecuentes en 29 casos de mesotelioma pleural en Costa Rica Período 1972-2002	
SÍNTOMA	NÚMERO DE CASOS
Disnea	17
Dolor Torácico	16
Tos	11
Pérdida de Peso	11
Fiebre	5
Sudoración nocturna	5
Hemoptisis	3
Hipoglicemia	1

Cuadro 2. Histología de 29 casos de mesotelioma pleural diagnosticados en Costa Rica Período 1972-2002			
Tipo Histológico	Benignos	Malignos	Total
Epitelial	0	11	11
Fibroso	6	10	16
Mixto	0	2	2

Discusión

El mesotelioma es un tumor poco común en la población general, aunque es el tumor primario más frecuente de la pleura. Se presenta en un 78% en pleura, en un 22% en peritoneo y menos del 1% en pericardio (25). Su incidencia es muy variable de acuerdo a diferentes cohortes donde la exposición al asbestos incide notablemente (26-27). En Costa Rica su frecuencia también ha sido baja y aunque es posible que existiesen más casos de los estudiados, los archivos de patología de los 3 hospitales centrales reúnen ya sea por vía primaria o por referencia la gran mayoría de la patología pleural tumoral del país, de tal manera que los casos de pacientes diagnosticados en otros servicios de patología privados o de hospitales regionales que no fueran referidos por algún motivo a estos tres hospitales, podrían considerarse mínimos y no constituir un sesgo considerable.

Con el fin de disponer una referencia de nivel nacional, se plantea una tasa para el 2002, de un caso por cada 2 millones de habitantes, calculado en el último

año del estudio, cuando los archivos de patología de los 3 hospitales se encontraban ya bien organizados, se utilizaba la inmunohistoquímica como procedimiento de rutina y la enfermedad era ya bien conocida por todos los patólogos.

El sesgo más importante que podría existir son los casos de pacientes que se presentaron con derrame pleural, afección del estado general y que fallecieron sin ningún procedimiento diagnóstico, o los que fueron diagnosticados como adenocarcinomas primarios o metastáticos lo que es más posible.

En 1975 en los Estados Unidos se informó una incidencia de 2.2 casos por millón por año (28) pero varios autores coinciden en que ha habido un incremento después de la segunda guerra mundial correspondiendo al aumento en la utilización del asbesto (29). En Australia, Sur África y Turquía, que son países mineros, se informa que en algunas villas de trabajadores de asbesto hasta un 25% de la población adulta presenta placas pleurales compatibles con asbestosis y que el riesgo de desarrollar un mesotelioma es de 1 en 209 (30-31). También se presenta con más frecuencia en individuos expuestos al aire contaminado con fibras de asbesto, como en aquellos que laboran en su extracción, manufactura, transporte y distribución (32,33).

Un factor importante para explicar una frecuencia nacional menor a la descrita en otros países, es que se trata de una enfermedad fuertemente relacionada con la exposición a asbesto, sustancia que naturalmente no existe en este país.

Esto también explica también que no encontráramos predilección por sexo a diferencia de los países donde existen minas de asbestos donde la mayoría de los mineros son varones.

En Costa Rica el asbesto se utilizó en el pasado en la fabricación de paneles para cielo rasos, sin embargo en 1976 la fábrica Ricalit con un gran sentido de responsabilidad, al enterarse de los efectos nocivos para la salud, decidió por iniciativa propia, eliminar el asbesto y sustituirlo por pulpa de papel. No obstante en 1991 a raíz del libre tratado de comercio con México, por la vía de un Decreto Ejecutivo se autorizó en el país el libre tránsito e importación de asbesto, iniciándose la importación y venta de los mismos paneles para cielos pero fabricados fuera del país. El asbesto también se utilizó en la fabricación de fibras de frenos pero por el mismo motivo, están siendo sustituido por fibras naturales.

La edad de presentación, 54 años, fue un poco más temprano de la que se reporta en la bibliografía, sexta década de la vida. (34,35)

En este grupo de pacientes, no se encontró relación con tabaquismo, oficio específico ni tendencia familiar.

Los mesoteliomas se clasifican histológicamente como: tipo epitelial o tubulopapilar, fibroso o fibrosarcomatoso y mixtos. Para diferenciar entre benigno o maligno se deben tomar en cuenta factores macroscópicos como la existencia o no de un pedículo, el origen en la pleura parietal o visceral, el tamaño mayor o menor a 10cm y la presencia de necrosis o hemorragia, siendo los primeros mayormente asociados con malignidad y viceversa y elementos microscópicos como la celularidad aumentada, el pleomorfismo celular y la presencia de mitosis. (1)

La variedad fibrosa que representa alrededor del 16% (27) se presenta usualmente como una masa bien localizada, encapsulada y frecuentemente pediculada con presencia de fibroblastos y tejido conectivo que se originan de la membrana basal y se disponen formando diversos patrones que pueden semejar un hemangiopericitoma, leiomiosarcoma o neurofibroma.

El mesotelioma epitelial es el más frecuente, aproximadamente en el 50% de los casos se origina de las células mesoteliales y tiene usualmente un comportamiento maligno. Crece en forma difusa invadiendo la pleura visceral y la superficie pulmonar incluidas las cisuras, creando una coraza gruesa que atrapa el pulmón y se acompaña generalmente de derrame pleural gelatinoso. El 34% de los mesoteliomas exhiben un patrón mixto (27)

En esta casuística hubo 18 casos de mesotelioma fibroso (10 malignos), 11 de epitelial, siendo de esta variedad todos los malignos, datos que coinciden con la literatura. (Cuadro 2)

Los pacientes con tumores localizados suelen ser asintomáticos y la masa es hallada incidentalmente (36). Del 30% al 40% presentan síntomas, siendo más frecuentes la tos, el dolor torácico, y la disnea, que se explican bien por el derrame pleural y el engrosamiento de las pleuras, también hay manifestaciones sistémicas como fiebre, sudoración, pérdida de peso y molestado general. En un 4% el tumor se manifiesta por crisis de hipoglicemia. (37)

El diagnóstico en muchos casos es difícil, ya que un 80% de los pacientes se presentan con derrame pleural (38) y dado que las células mesoteliales son propias de la cavidad pleural, la citología no es de gran ayuda por el número significativo de falsos negativos (39) y los cambios de malignidad con frecuencia semejan los de un adenocarcinoma metastásico. La inmunohistoquímica y la microscopia electrónica son de utilidad para diferenciarlos.

La radiografía muestra por lo general una lesión intra-torácica que inicialmente impresiona ser pulmonar, sobre todo los tumores benignos y pediculados. La TAC es útil para sospechar el diagnóstico ya que en un 92% muestra engrosamiento pleural que compromete la pleura parietal, mediastinal, diafragmática y se extiende por las fisuras produciendo atrapamiento del

pulmón. (40) También se pueden observar en ocasiones las placas fibrosas típicas de la asbestosis. (Fig. No. 2)

La biopsia pleural es útil para obtener una muestra para el diagnóstico histológico, principalmente en el tipo difuso. La toracoscopia, es el método ideal ya que permite tomar la biopsia bajo visión directa, evacuar el derrame, evaluar el grado de extensión, las posibilidades de una resección y los tumores localizados se pueden extirpar en el mismo tiempo.

En 1976 Butchart y cols, propusieron una clasificación clínica (24) que posteriormente fue adaptada al sistema TNM que los agrupa en estadios: I - Tumor localizado a la pleura visceral o parietal ipsilateral. II -Tumor que invade el pulmón ipsilateral, fascia endotorácica, diafragma o pericardio. III -Tumor que invade estructuras de la pared torácica o del mediastino. IV -Tumor que se extiende más allá del hemitórax (41)

De los 23 mesoteliomas malignos se encontró 1 en estadio I y 1 en estadio II, el resto eran tumores avanzados.

El tratamiento es quirúrgico para los tumores localizados, la pleurectomía con márgenes adecuados es suficiente. Si es necesario no debe dudarse en incluir en el bloque, una porción de pared torácica o parénquima pulmonar y asegurar una resección amplia en el primer tiempo (42).

Los tumores difusos son un verdadero problema de manejo. Dado que no hay esquemas de quimioterapia ni radioterapia efectivos, la única posibilidad es intentar la resección, aunque ello implica muchas veces una neumonectomía extra-pleural con resección de pericardio y diafragma. Esta cirugía se acompaña de una mortalidad del 5% al 10%; de complicaciones mayores en un 22% y la supervivencia a 5 años con terapia neo-adyuvante es de aproximadamente 22% (43).

Dada la baja respuesta con los diferentes tratamientos en forma individual o combinada (44), se ha propuesto una terapia trimodal utilizando la resección amplia seguida de quimioterapia y radioterapia (45), la que mejora la supervivencia, sobre todo en pacientes con mesotelioma epitelial en estadios tempranos. (46-47)

La supervivencia promedio con tratamiento trimodal varía entre 9 y 30 meses (48-49) y los factores pronósticos importantes de acuerdo a los resultados de un estudio de 231 pacientes operados (49) son: el estadio, la histología, el género y la terapia adyuvante, pero no el tipo de cirugía realizada (pleurectomía/decorticación o neumonectomía extrapleural). Aunque no se ha definido ninguna alternativa nueva que ofrezca curación (50,51) se han propuesto varias modalidades de tratamiento como la radioterapia transoperatoria, terapia fotodinámica, quimioterapia hipertérmica transoperatoria,

nuevas drogas para quimioterapia y otras que también se encuentran a nivel experimental. (52,53)

Referencias

1. Craighead JE. Current pathogenic concepts of diffuse malignant mesothelioma. *Human Pathol* 1987; 18:544-557
2. Buntom RW, Borrie J. Pleural fibromas: a clinical review and report of 6 patients. *Ann Thorac Surg* 1982; 33:609-613
3. Scharifker D, Kaneko M. Localized fibrous "mesothelioma" of pleura (submesothelial fibroma): A clinicopathologic study of 18 cases. *Cancer* 1979; 43:627-635
4. Stout AP, Murray MR. Localized pleural mesothelioma. *Arch Pathol* 1942; 34:951
5. Klemperer P, Rabin CB. Primary neoplasms of the pleura. A report of 5 cases. *Arch Patol* 1937; 11:385-412
6. Borrow M, Coston A, Livornese LL, Schalet N. Mesothelioma and its association with asbestosis. *JAMA* 1967; 201:587-591
7. Wagner JC, Sleg CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in Northwestern Cape Province. *Br J Ind Med* 1960; 17:260-271
8. Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC. Relation between exposure to asbestos and mesothelioma. *N Engl J Med* 1965; 272:560-565
9. Fower PBS, Sloper JC, Warner EC. Exposure to asbestos and mesothelioma of the pleura. *BMJ* 1964; 2:211-213
10. Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC. Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA* 1964; 188:122-26
11. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer* 1980; 46:2736-2740
12. Mottprize CS. Mesothelioma and mineral fibers. *Cancer* 1986; 57:1905-11
13. Whitwell F, Rawcliffe RM. Diffuse malignant pleural mesothelioma and asbestos exposure. *Thorax* 1971; 26:6-22
14. Antman KH. Clinical presentation and natural history of benign and malignant mesothelioma. *Semin Oncol* 1981; 8:313-320
15. Anderson HA, Lillis R, Daum SM, y cols. Household-contact asbestos neoplastic risk. *Ann N Y Acad Med* 1976; 271:311-23
16. Li FP, Lokich J. Familial mesothelioma after intense asbestos exposure at home. *JAMA* 1978; 240:467
17. Mossman BT, Gee JBL. Asbestos related diseases. *N Engl J Med* 1989; 320(25):1721-1730
18. McDonald JC, McDonald AD. Epidemiology of mesothelioma from estimated incidence. *Prev Med* 1977; 6:426-446
19. Stein RC, Kitajewska JY, Kirkham JB, Taitt N, Sinha G, Rudd RM. Pleural mesothelioma resulting from exposure to amosite asbestos in a building. *Respir Med* 1989; 83: 237-239

20. Russell JN, Osteen RT, Antman KH, Koster JK. Clinical staging and the tendency of malignant pleural mesothelioma to remain localized. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:66-70
21. Peto J, Seidman H, Selikoff IJ. Mesothelioma mortality in asbestos workers: implications for models of carcinogenesis and risk assessment. *Br J Cancer* 1981; 44:1-12
22. Penfield LF. Surgical treatment of asbestos related disease of the chest. *Surg Clin North Am* 1988; 68:525-543
23. Segura JJ. Mesoteliomas de la pleura. *AMC* 1974; 17(1)
24. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleuroneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax* 1976; 34:15-24
25. McDonald AD, McDonald JC. Malignant mesothelioma in North America. *Cancer* 1980; 46:1650-1656
26. Smith DD. Women and mesothelioma. *Chest*. 2002; 122:1885-1886
27. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983; 77:321-343
28. Anderson N, Lokish JJ. Mesenchymal tumors associated with hypoglycemia. *Cancer* 1979; 44:785-790
29. Borden EC. Mesothelioma: natural history and current therapeutic approaches. *Current Concepts in Oncology*. 1983; 3-8
30. Australian mesothelioma register report, 1999. The incidence of mesothelioma in Australia 1994 to 1996. National occupational health and safety commission 1999; 1-3
31. Hillerdal G, Baris Y. Radiological study of pleural changes in relation to mesothelioma in Turkey. *Thorax* 1983; 38:443-448
32. Borow M, Conston A, Livornese L, Schalet N. Mesothelioma and its association with asbestosis. *JAMA* 1967; 201(8):587-591
33. Metintas S, Metintas M, Uogun I, Oner U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos: follow-up of a Turkish cohort living in a rural area. *Chest* 2002; 122:1885-1886
34. Lerner HJ, Schoenfeld DA, Martin A, Falkson G, Borden E. Malignant mesothelioma. The eastern cooperative oncology group (ECOG) experience. *Cancer* 1983; 52:1981-1985
35. Pillgram-Larsen J, Urdal L, Smith-Meyer R, Birkeland S. Malignant pleural mesothelioma. *Scand J Cardiovasc Surg* 1984; 18:69-73
36. Watts DM, Jones GP, Bowman GA, Olsen JD. Giant benign mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:590-591
37. August JT, Hiatt HH. Severe hypoglycemia secondary to a nonpancreatic fibrosarcoma with insulin activity. *N Engl J Med* 1958; 258:17-20
38. McCormack PM, Nagasaki F, Hilaris BS, Martini N. Surgical Treatment of pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:834-842
39. Aisner J, Wiernik P. Malignant Mesothelioma. Current status and future prospects. *Chest* 1978; 74:438-443
40. Kawashima A, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. *Am J Radiol* 1990; 155:965-969

41. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108:1122-1128
42. Pass HI. Pleural mesothelioma in 2002: Going somewhere very slowly. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:1074-1077
43. Sugarbaker DJ, García JP. Multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1997; 272S-275S
44. Fernández MC, García JL, Simón JL, Maillo M, Jiménez MJ. Radioterapia externa en el mesotelioma pleural maligno. *Oncología* 1994; 17:335-340
45. Roberts JR. Innovative therapies for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1997; 269S-271S
46. Chahinian AP, Pajak TF, Holland JF, Norton L, Ambinder RM, Mandel EM. Diffuse Malignant Mesothelioma. Prospective evaluation of 69 patients. *Ann Intern Med* 1982; 96:746-755
47. Sugarbaker DJ, García JP, Richards WG, y cols. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. Results in 120 consecutive patients. *Ann Surg* 1996; 224:288-296
48. Lewis RJ, Sisler GE, Mackenzie JW. Diffuse, mixed malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1981; 31:53-60
49. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1799-1802
50. Zellos L, Sugarbaker DJ. Current surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Curr Oncol Rep* 2002; 4:354-360
51. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Liptay MJ. Mesothelioma and radical multimodality therapy: Who benefits? *Chest* 1995; 107:345S-305S
52. Bonnette P, Heckly GB, Villette S, Fragola A. Intraoperative photodynamic therapy after pleuropneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 2002; 122:1866-1867
53. Bree E, van Ruth S, Bass P y cols. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest* 2002; 121:480-487

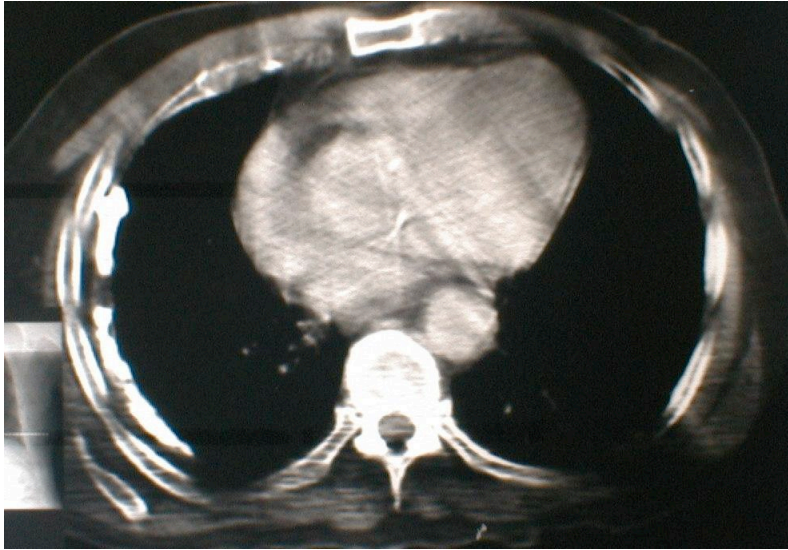


Fig. No. 1 Asbestosis. Placas fibrosas en la pleura visceral por depósito de asbestos inhalado en 1 trabajador en sistemas de enfriamiento

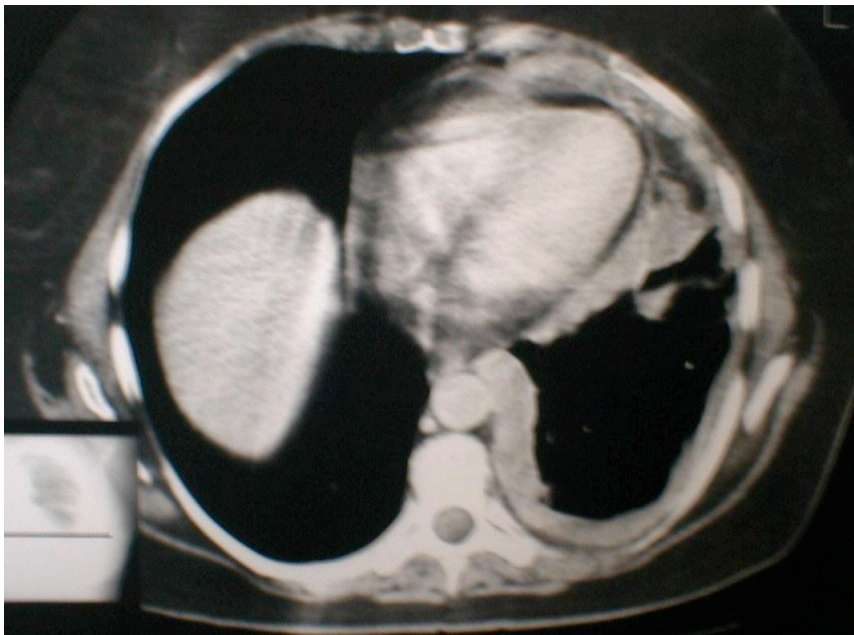


Fig. No. 2 Mesotelioma que rodea y atrapa completamente el pulmón izquierdo