

Mesotelioma pleural maligno

A.M. Escribano Dueñas, J.M. Vaquero Barrios

INTRODUCCIÓN

El mesotelioma es un tumor derivado de las células mesoteliales. Aunque puede asentar en peritoneo, túnica vaginal y pericardio, el 80% de los casos tienen su origen en la pleura. La incidencia del mesotelioma pleural (MP) está aumentando en la mayoría de los países de Europa y en los EE.UU. (actualmente, 2.200 casos por año)⁽¹⁾; se calcula que alcanzará un pico en el año 2020 para posteriormente descender debido a la regulación, en cuanto al uso y exposición al asbesto recogida en la legislación vigente. Por el contrario, en los países del Tercer Mundo el incremento se prevé dramático.

ETIOPATOGENIA

Exposición laboral al asbesto

La causa fundamental del mesotelioma pleural, conocida desde los años 60, es la exposición al asbesto. El asbesto o amianto es el nombre común que se aplica a silicatos naturales que se encuentran en el suelo. Se clasifica en dos grupos: serpentina y anfíboles⁽²⁾. De ellos, el tipo crocidolita es el que más se asocia al MP. Las fibras de asbesto "cortas", menores de 5 micras, pueden ser eliminadas por los macrófagos alveolares o transportadas por el epitelio mucociliar hasta la tráquea. Sin embargo, las fibras "largas" no pueden ser fago-

citadas y pueden alcanzar la pleura por vía linfática o directamente, produciendo fibrosis, placas pleurales, derrame pleural o MP. Los profesionales de mayor riesgo para padecer MP son los trabajadores de minas de amianto (no existentes en España), en fábricas de fibrocementos, trabajadores de lavanderías y limpieza en seco, en la industria naval, conductores de material de riesgo y ajustadores eléctricos. Otras profesiones con menor riesgo son soldadores, plomberos, fontaneros y trabajadores de la construcción. No todos los pacientes expuestos desarrollan la enfermedad, habitualmente suele haber una latencia de 30 años entre exposición y enfermedad. Por ello no es sencillo correlacionar exposición como causalidad del MP. Dado que también hay casos descritos en niños, el desarrollo del MP debe estar asociado a la presencia de otros factores por el momento no identificados.

Exposición ambiental

Existen zonas geográficas en países como Turquía, Chipre, Córcega y Grecia donde existen altos niveles ambientales de fibras de erionita y tremolita que provocan casos de MP sin identificarse con una exposición ocupacional⁽¹⁾.

Oncogenes virales

El virus SV-40 es un poliomavirus que tiene un potencial efecto oncogénico en roedores y huma-

nos. Su acción está relacionada con la inactivación de un gen supresor tumoral⁽³⁾.

Otros agentes etiológicos

- Anormalidades cromosómicas: las células del MP muestran cambios cromosómicos, especialmente pérdidas y reordenaciones, de significado incierto.
- Radiaciones ionizantes: en el pasado fueron consideradas como factores de riesgo pero estudios retrospectivos de cohortes⁽⁴⁾ en pacientes radiados por linfoma y cáncer de mama no confirman esta asociación.
- Susceptibilidad genética: no está bien definida como factor de riesgo.

HISTOLOGÍA

El MP se diferencia en 4 estirpes anatomopatológicas: MP epitelial (tubulopapilar y epitelioides), MP sarcomatoso (incluido el desmoplásico), mixto o bifásico y MP poco diferenciado. El tipo epitelial es la estirpe más frecuente y supone el 50% del total de ellos; el 25% son mixtos, el 15%, sarcomatosos y el 10% restante, poco diferenciado⁽¹⁾. Dada la rareza de su presentación y la dificultad de diferenciación con el adenocarcinoma metastásico, el diagnóstico suele ser difícil y requiere la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El MP es una enfermedad generalmente de adultos varones (70-80% de los casos), entre la quinta y séptima décadas de la vida, aunque se han publicado de forma excepcional casos en niños⁽⁵⁾. Los síntomas de debut más frecuentes son dolor torácico y disnea. El dolor suele ser sordo, difuso y localizado primariamente en abdomen superior, región escapular y hombro debido a su implantación inicial en pleura diafragmática, desde la cual se extiende posteriormente a toda la superficie pleural. La intensidad del dolor irá pareja a la extensión tumoral y la infiltración de la pared torácica. En la mayoría de los casos la disnea se debe inicialmente a la presencia de DP y posteriormente a la incarceration del pulmón que es provocada por un engrosamiento pleural extenso. Otras manifesta-

Tabla I. Síntomas clínicos asociados al mesotelioma

Síntomas	%
Dolor	69
Disnea	59
Fiebre, tiritona o sudoración	33
Debilidad, fatiga, malestar	33
Tos	27
Pérdida de peso	24
Anorexia	11
Sensación de pesadez o matidez en el tórax	7
Ronquera	3

ciones clínicas menos frecuentes incluyen fiebre, sudoración, tos, astenia, anorexia, pérdida de peso, sensación de pesadez en el tórax, ronquera y expectoración hemoptoica. Cuando la enfermedad progresa, puede aparecer afectación pleural bilateral, infiltración pericárdica con desarrollo de taponamiento cardíaco, compresión de vena cava superior, ascitis y dolor abdominal. Aun cuando es frecuente la presencia de metástasis en las autopsias, su curso suele ser silente. No son habituales las manifestaciones paraneoplásicas, como hipoglucemia, hipercalcemia, embolismo pulmonar, anemia hemolítica autoinmune, hipercoagulabilidad y SIADH⁽⁶⁾. En la Tabla I quedan recogidos los síntomas más frecuentemente asociados a la presencia de MP⁽¹⁾.

La exploración física suele ser anodina excepto por la presencia de matidez en la percusión torácica y la disminución de los ruidos respiratorios auscultatorios debido al derrame pleural, atelectasia pulmonar o a la infiltración pleural extensa. En algunos pacientes aparecen acropaquias.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Analítica

En la analítica es frecuente la identificación de trombocitosis que suele estar asociada a mal pronóstico. Se han identificado dos moléculas pro-

metedoras para la detección precoz del MP. Son la proteína sérica relacionada a mesotelina y la osteopontina, aunque su utilidad clínica aún no está definida⁽⁷⁸⁾. La mesotelina es una proteína que se encuentra en la superficie de ciertos tipos de células normales y de células cancerosas. En algunas de estas últimas se encuentra una cantidad de mesotelina mayor que la normal, como son las células del mesotelioma, del cáncer de páncreas y ovario. En las células neoplásicas existe una mayor expresión de mesotelina cuando se compara con células normales.

Radiología

Las manifestaciones radiológicas⁽⁹⁾ más frecuentes en la **radiología convencional** son el engrosamiento pleural laminar o lobulado unilateral que engloba a todo el pulmón y se extiende hacia las cisuras interlobulares, el derrame pleural y el desplazamiento mediastínico ipsilateral. Otros signos menos frecuentes son el desplazamiento mediastínico contralateral y las placas pleurales bilaterales. En tumores avanzados se puede identificar la invasión de la pared torácica debido a la presencia de una reacción perióstica a lo largo de las costillas, erosión o destrucción costal. En ocasiones se producen metástasis pulmonares por vía hematogena dando lugar a la formación de nódulos o masas pleurales, siendo rara la presencia de un patrón miliar.

La **tomografía computarizada** (TC) supera la radiología convencional para determinar la presencia y extensión de la afectación pleural y valorar la invasión del mediastino, de pared torácica y abdomen superior. La sensibilidad del TC para estos hallazgos supera el 90%, por lo que se considera una herramienta muy útil en la estadificación tumoral. Los hallazgos son similares a los descritos en la radiología convencional y, aunque un engrosamiento pleural difuso debe hacernos sospechar un MP, éste también puede ser la manifestación de las metástasis pleurales de otras neoplasias, en el linfoma y, muy raramente, en procesos benignos. Otros hallazgos menos habituales son la pérdida de volumen del hemitórax ipsilateral, el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, la invasión de la pared torá-

cica y afectación costal, la obliteración de planos grasos, el engrosamiento pericárdico nodular y la extensión directa a partes blandas.

La **resonancia magnética** (RM) es comparable o ligeramente superior a la TC para valorar los rasgos morfológicos y la extensión tumoral como es el caso de la afectación de la pared torácica o extensión trasdiafragmática. La angiorresonancia con gadolinio permite evaluar la perfusión, vascularización y permeabilidad vascular de MP. Esta técnica ha sido usada en ensayos clínicos para los efectos de los fármacos quimioterápicos que disminuyen la angiogénesis para monitorizar la temprana respuesta clínica y la supervivencia a largo plazo⁽¹⁰⁾.

La **tomografía de emisión de positrones** (PET) ha demostrado una sensibilidad del 92% y una especificidad del 75% en la detección de enfermedad pleural maligna utilizando como punto de corte SUV (*standard uptake value*) mayor de 2,0. Aunque puede ser útil en la valoración de adenopatías mediastínicas⁽¹¹⁾, presenta una mala resolución espacial comparada con las técnicas radiológicas, por lo que la técnica más empleada es la TC-PET. En la PET pueden aparecer falsos positivos del MP en los casos de derrame pleural paraneumónico, pleuritis tuberculosa, pleuritis inflamatoria benigna, placas pleurales relacionadas con el asbesto y en la pleurodesis con talco. También hay casos descritos de baja captación (falsos negativos) en MP de extirpe epitelial. Ningún tipo de patrón o de intensidad de captación permite diferenciar entre los distintos subtipos de MP, ni tampoco diferenciar éste del adenocarcinoma o sarcoma⁽¹²⁾. Esta técnica se está utilizando en distintos estudios para predecir la supervivencia y monitorizar la respuesta al tratamiento⁽¹³⁾.

DIAGNÓSTICO

Dada la rareza de su presentación y la dificultad de diferenciación con el adenocarcinoma metastásico, el diagnóstico del MP suele ser difícil y requiere un estudio histológico y la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas. En la toracocentesis⁽²⁾ del derrame pleural, el líquido pleural es un exudado que, casi en la mitad de los casos, tiene una glu-

cosa menor de 50 mg/dl y un pH menor de 7,20. A veces contiene altas concentraciones de ácido hialurónico, lo que se ha propuesto como parámetro diagnóstico. La citología del líquido pleural no suele ser suficiente para el diagnóstico porque, en primer lugar, no siempre se obtiene celularidad y, cuando se consigue, las células pueden confundirse con las procedentes de otros tumores malignos, como el adenocarcinoma o el sarcoma. Las muestras histológicas se pueden obtener mediante biopsia pleural guiada por TC, biopsia pleural ciega (cuya rentabilidad es inferior al 50%) y la biopsia pleural quirúrgica, preferentemente por videotoroscopia (rentabilidad mayor del 90%). En algunas ocasiones ni siquiera la biopsia por toracotomía aporta el diagnóstico⁽²⁾. Las técnicas de inmunohistoquímica han revolucionado la capacidad para discriminar entre mesotelioma y adenocarcinoma, siendo útiles también en la identificación del origen del tumor primario.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Tumor fibroso solitario

También se le ha denominado como mesotelioma local fibroso o benigno, tumor fibroso localizado o solitario, fibroma subpleural, submesotelial o pleural y fibrosarcoma. Su patogenia es desconocida, no está relacionado con la exposición al asbesto y afecta por igual a ambos sexos. Desde el punto de vista histológico asienta sobre pleura visceral y es de origen conjuntivo con un componente fibroso. La expresión clínica está en relación directa con el volumen tumoral; las lesiones pequeñas acostumbra a ser asintomáticas y las de gran tamaño pueden manifestarse por dolor torácico y/o disnea. En un tercio de los casos se asocia a osteoartropatía hipertrófica. En los estudios radiológicos se aprecia una opacidad por lo general localizada, única, de límites netos, regulares, más o menos lobulados, de predominio en las bases⁽⁷⁾. Las radiografías posicionales pueden poner de manifiesto una variación morfológica de la masa en razón de la posible existencia de una pediculación. Si es muy voluminosa ocasiona un colapso pasivo del parénquima y una opacificación del hemotórax afec-

to. La presencia de derrame pleural es ocasional y nunca existe extensión a las estructuras adyacentes. La TC muestra una masa de contornos regulares y densidad homogénea. En ocasiones es posible encontrar zonas hipodensas de necrosis en el interior de los tumores de gran tamaño.

Adenocarcinoma pleural

Más raro que el mesotelioma maligno, su semiología es la misma aunque con un aspecto nodular que suele ser de menor tamaño o; por el contrario, un engrosamiento pleural regular acompañado de un derrame pleural que atrapa el pulmón.

Metástasis pleurales

Son los tumores malignos pleurales más frecuentes y derivan en su mayoría de un adenocarcinoma primitivo de pulmón, mama, ovario, del tracto digestivo o renal. Suelen presentarse como opacidades nodulares múltiples, bilaterales, que asientan en pleura parietal, cisural, mediastínica o diafragmática. Ocasionalmente se observa un engrosamiento pleural difuso. Con frecuencia se produce derrame pleural que puede ser el único signo visible tanto en la radiografía simple como en la TC. Se han descrito casos de extensión a la pared torácica.

Linfomas pleurales y subpleurales

Generalmente se identifican en el contexto de una enfermedad diseminada, siendo rara la localización pleural primaria y suele ser la expresión de cualquiera de los subtipos histológicos del linfoma. Radiológicamente se manifiestan como engrosamientos pleurales localizados u opacidades nodulares subpleurales. Al igual que en las metástasis, también puede producirse derrame pleural y afectación parietal por contigüidad⁽¹⁴⁾.

Lipoma

Aparecen en la radiografía de tórax como masas de partes blandas con márgenes bien definidos cuando se apoyan en el pulmón o mal definidos cuando lo hacen en la pared torácica. La TC permite un diagnóstico específico al poder definir una

masa con densidad grasa. En los casos en los que la lesión tiene un aspecto heterogéneo, con valores de atenuación superiores al de la grasa, hay que sospechar que se trate de un liposarcoma.

ESTADIAJE

El estudio de extensión se realiza habitualmente por las técnicas de imagen. La PET puede ser de utilidad para la detección de adenopatías mediastínicas y, si el paciente es candidato a la cirugía, es necesaria la realización de mediastinoscopia. Se han propuesto varios sistemas de estadiaje aunque ninguno ha sido universalmente aceptado. Recientemente, el *International Mesothelioma Interest Group* (IMIG)⁽¹⁵⁾ ha propuesto un estadiaje basado en el sistema TNM, el cual queda recogido en la Tabla II.

FACTORES PRONÓSTICOS

El *Eastern Cooperative Oncology Group*⁽¹⁶⁾ analizó los factores pronósticos pretratamiento que influyen en la supervivencia. Aunque son difíciles de determinar debido a la baja incidencia de esta entidad, se constituyen como factores pronósticos negativos los recogidos en la Tabla III. De todos ellos, el estado general de salud es el parámetro más influyente. La supervivencia media es de 6 a 18 meses y aquellos pacientes que presentan 3 o más características de las enumeradas previamente presentan una supervivencia media al año del 12%. Esto suele reflejar el estadio avanzado de la enfermedad al diagnóstico. A estos factores pronósticos clásicos habría que añadir los hallazgos en las nuevas técnicas de imagen. La captación en la PET con un punto de corte en el SUV mayor de 10 se asocia a una peor supervivencia (9 vs. 21 meses)⁽¹³⁾.

TRATAMIENTO

El tratamiento del mesotelioma es controvertido puesto que los estudios realizados hasta ahora no son lo suficientemente amplios y no se puede comparar con series históricas debido a que los agentes quimioterápicos han ido cambiando a lo largo de los años. El pésimo pronóstico de esta patología y la pobre respuesta a la terapia han pro-

vocado una actitud nihilista en la comunidad médica en general. Hoy día están apareciendo nuevos tratamientos que pueden ofrecer una esperanza para paliar los síntomas, prolongar la supervivencia e incluso la curación en algunos pacientes tratados con terapia multimodal.

Cirugía

No existe ningún estudio aleatorizado que determine si la cirugía aumenta la supervivencia. Las modalidades quirúrgicas empleadas son pleurectomía/decorticación, neumonectomía o neumonectomía extrapleural. Esta última consiste en la resección del pulmón, pleura parietal, adenopatías mediastínicas, pericardio y diafragma ipsilateral colocando una prótesis de politetrafluoroetileno expandido (Goretex®) en la zona del diafragma para evitar la herniación abdominal. La mortalidad operatoria oscila entre el 3-30%. Sugarbaker y cols. realizaron pleurectomía a 52 pacientes seleccionados que fueron tratados con quimioterapia y radioterapia torácica ipsilateral. La mediana de supervivencia global fue de 16 meses, aunque el 20% estaban vivos a los 3 años⁽¹⁷⁾. En otra serie del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, tras la pleurectomía-decorticación, quimioterapia intrapleural y quimioterapia sistémica, la mediana de supervivencia fue de 17 meses, con una supervivencia a los 2 años del 40% de los pacientes⁽¹⁾. Los enfermos tratados fueron seleccionados previamente y ninguna de las series tenía un grupo control.

Radioterapia

Aplicada como monoterapia no modifica la supervivencia⁽¹⁸⁾. Se aplica sobre todo el hemitórax y la pleura ipsilateral, existiendo riesgo de afectar a las estructuras subyacentes. Además, la radiación puede evitar la diseminación tumoral en el trayecto de la biopsia y la herida quirúrgica.

Quimioterapia

No existe un tratamiento quimioterápico estándar para el MP. La doxorubicina, epirrubina, mitomicina, ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatino y carboplatino provocan una respuesta clínica y anató-

Tabla II. Clasificación del *International Mesothelioma Interest Group***T: Tumor**

- T1 T1a Tumor limitado a la pleura parietal ipsilateral, incluyendo la pleura diafragmática y la mediastínica, no afectación de la pleura visceral
- T1b Tumor afectando a la pleura parietal ipsilateral, incluyendo la pleura mediastínica y la diafragmática, con escasos focos de tumor afectando a la pleura visceral
- T2 Tumor afectando a cada una de las superficies pleurales ipsilaterales (pleuras parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos una de las siguientes características:
- Afectación del músculo diafragmático
 - Tumor confluyente en la pleura visceral (incluyendo las cisuras) o extensión del tumor de la pleura visceral al parénquima pulmonar adyacente
- T3 Describe un tumor localmente avanzado pero potencialmente reseccable. Tumor afectando a todas las superficies pleurales ipsilaterales (pleuras visceral, parietal, mediastínica y diafragmática) con al menos alguna de las siguientes características:
- Afectación de la fascia endotorácica
 - Extensión a la grasa mediastínica
 - Focos solitarios, completamente reseccables, de tumor extendiéndose a los tejidos blandos de la pared torácica
 - Afectación no transmural del pericardio
- T4 Describe un tumor localmente avanzado, técnicamente irreseccable. Tumor afectando a todas las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos algunas de las siguientes características:
- Extensión difusa de masas multifocales en la pared torácica, con o sin destrucción costal asociada
 - Extensión transdiafragmática directa del tumor al peritoneo
 - Extensión directa del tumor a la pleura contralateral
 - Extensión directa del tumor a uno o más órganos mediastínicos
 - Extensión directa del tumor a la columna
 - Tumor extendiéndose a través de la superficie interna del pericardio con o sin derrame pericárdico, o tumor afectando al miocardio

N: Ganglios linfáticos

- Nx Los ganglios regionales no pueden ser valorados
- N0 Sin metástasis ganglionares regionales
- N1 Metástasis a los ganglios broncopulmonares o hiliares ipsilaterales
- N2 Metástasis a los ganglios subcarinales o mediastínicos ipsilaterales, incluyendo los ganglios de la mamaria interna ipsilateral
- N3 Metástasis a los ganglios mediastínicos contralaterales, de la mamaria interna contralateral o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales

M: Metástasis

- Mx La presencia de metástasis a distancia no puede ser valorada
- M0 Sin metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia presentes

Estadio I Ia: T1a N0 M0
Ib: T1b N0 M0

Estadio II T2 N0 M0

Estadio III Cualquier T3 M0
Cualquier N1 M0
Cualquier N2 M0

Estadio IV Cualquier T4
Cualquier N3
Cualquier M1

Tabla III. Mesotelioma y factores de mal pronóstico

- Peor estado general de salud
- Sexo masculino
- Edad > 75 años
- Estirpe etiológica no epitelial
- Plaquetas > 400.000/ μ L
- LDH > 500 UI/L
- Leucocitos > 15.600/ μ L
- Anemia
- Pérdida de peso
- Dolor torácico
- Disnea
- Estadio TNM distinto al I

micamente evidente en el 10-20% de los pacientes. En estudios recientes la combinación de cisplatino y premetrexed aumenta la supervivencia con respecto al cisplatino solo⁽¹⁹⁾. En la mayoría de los esquemas quimioterápico se incorpora un antibiótico antitumoral con una antraciclina o un derivado del platino. En un meta-análisis realizado comparando los regímenes de tratamiento que incluían cisplatino con los que no se demostró un aumento en la media de supervivencia en los pacientes tratados con cisplatino. La terapia combinada con tres fármacos no se demostró más eficaz que la terapia con dos fármacos⁽²⁰⁾. La quimioterapia intrapleural está indicada en pacientes en estadios tempranos, actualmente se realizan ensayos clínicos con resultados esperanzadores⁽²¹⁾.

Futuros tratamientos

- **Inmunoterapia.** Basada en la utilización de citocinas con función proinflamatoria. La mesotelina se expresa en células del MP y pueden provocar una respuesta inmune humoral en estos pacientes. Dos ensayos clínicos en fase I estudian el uso de anticuerpos monoclonales antimmesotelina en pacientes refractarios o con recurrencia tras otras modalidades terapéuticas⁽²²⁾. También hay estudios con interferón- γ e interleukina 2 intrapleural⁽²⁾.
- **Terapia fotodinámica.** Consiste en la administración sistémica de sustancias fotosensibilizadoras, produciendo lisis tumoral tras la apli-

cación de luz con una longitud de onda determinada.

- **Terapia génica.** Las mayores esperanzas se sitúan en este tratamiento, a pesar de estar todavía en fases de ensayo clínico. Existen varias líneas de investigación:
 - Quimioterapia molecular: se utilizan genes cargados con DNA viral como mecanismo suicida de células tumorales⁽²³⁾.
 - Interferencia autocrina-paracrina: mediante el uso de factores de crecimiento se interfiere en el desarrollo tumoral.
 - Otros tratamientos en investigación son la inmunopotenciación genética, el uso de inhibidores de la angiogénesis, bevacizumab, talidomida y ZD1839.

Tratamientos paliativos

- **Derrame pleural.** Inicialmente suele intentarse la pleurodesis, preferentemente con talco al ser el agente más efectivo. En el supuesto de que no fuese eficaz se puede colocar un drenaje pleuro-peritoneal aunque esta práctica puede facilitar la diseminación tumoral⁽³⁾.
- **Dolor.** Puede requerir el uso de opiáceos. La radioterapia produce mejoría en el 50% de los pacientes aunque el dolor suele ser recurrente a los pocos meses en la mayoría de los casos. Otra opción es la cordotomía cervical percutánea.
- **Disnea.** Su tratamiento inicial es el causal y si es debida a la afectación del pulmón o mediastino se debe tratar con oxigenoterapia y opiáceos.

CONCLUSIÓN

El mesotelioma pleural es un tumor poco frecuente, con una relación causa-efecto muy fuerte, como es la exposición al asbesto, y habitualmente con mal pronóstico en el momento del diagnóstico. Las opciones terapéuticas con intención curativa son escasas, apoyándonos en terapias multimodales que incluyan la cirugía. Por ello, la mejor terapia será la prevención con la regulación legislativa del uso y exposición al asbesto en el ambiente laboral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jett JR. Mesotelioma maligno. En: Albert R, Spiro S, Jett J, eds. Tratado de Neumología. Madrid: Harcourt; 2001. p. 67.1-67.6.
2. Villena MV. Mesotelioma pleural. En: Pérez E, Villena MV, eds. Enfermedades de la pleura. Madrid: Ergon; 2003. p. 105-12.
3. Pistolesi M, Rusthoven J. Malignant pleural mesothelioma: update, Current management, and newer Therapeutic Strategies. *Chest* 2004; 126: 1318-29.
4. Neugut AI, Ahsan H, Antman KH. Incidence of malignant mesothelioma after thoracic radiotherapy. *Cancer* 1997; 80: 948-50.
5. Lin-Chu M, Lee Y-J, Ho MY. Malignant mesothelioma in infancy. *Arch Pathol Lab Meth* 1989; 113: 409-10.
6. Testa JR, Pass HI, Carbone M. Benign and malignant mesothelioma. En: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1937.
7. Robinson BW, Lake RA. Advances in Malignant Mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353 (15): 1591-603.
8. Shiomi K, Hagiwara Y, Sonoue K et al. Sensitive and Specific New Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for N-ERC/Mesothelin Increases its Potential as a Useful Serum Tumor Marker for Mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1431-7.
9. Müller, Fraser, Colman et al. Enfermedad pleural. En: Müller, Fraser, Colman, Paré, eds. Diagnóstico radiológico de las enfermedades del tórax. Madrid: Elsevier Science; 2003. p. 666-81.
10. Giesel FL, Bischoff H, Von Tengg-Kobligk H et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of malignant pleural mesothelioma: a feasibility study of noninvasive assessment, therapeutic follow-up, and possible predictor of improved outcome. *Chest* 2006; 129: 1570-6.
11. Benard F, Serman D, Smith RJ et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomographic. *Chest* 1998; 114: 713-6.
12. Gerbaudou VH, Britz-Cunningham S, Di Carli MF et al. Assessment of malignant pleural mesothelioma with F-FDG dual-head gamma-camera coincidence imaging: comparison with histopathology. *J Nucl Med* 2002; 43: 1144-9.
13. Flores RM, Akhurst T, Gonen M et al. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 763-8.
14. Attali D. Síndrome pleural y síndrome parietal. En: Frija J, ed. Radiología del tórax. Barcelona: Masson; 1996. p. 208-38.
15. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122-8.
16. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000; 55: 731-7.
17. Sugarbaker DJ, Strauss M, Lynch TJ et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1172-8.
18. Pistolesi M, Rusthoven J. Malignant pleural mesothelioma: update, Current management, and newer Therapeutic Strategies. *Chest* 2004; 126 (4): 1318-29.
19. Nicholas J, Vogelzang NJ. Multimodality therapy in mesothelioma: role of chemotherapy. *Thorac Surg Clin* 2004; 14: 531-42.
20. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38: 111-21.
21. Chang MY, Sugarbaker DJ. Innovative therapies: intraoperative intracavitary chemotherapy. *Thorac Surg Clin* 2004; 14: 549-56.
22. Fennell DA, Gaudino G, O'Byrne KJ, Mutti L, van Meerbeeck J. Advances in the systemic therapy of malignant pleural mesothelioma. *Oncology* 2008; 5: 136-47.
23. Serman D, Treat J, Litzky LA et al. Adenovirus-mediated herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir gene therapy in patients with localized malignancy: results of a phase I clinical trial in malignant mesothelioma. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 1083-95.