

Mesotelioma Pleural Maligno Difuso

Una enfermedad letal

F. GUZMAN, MD, IGACS, A.H. BROWN, MB, BS, FRCS, J. RAMIREZ, MD., J. ESCALLON, MD, FRCS, MSCC, D. DUOGENIS, MD, C.J. HILTON, MB, FRCS.

Palabras Claves: Mesotelioma pleural, Asbesto, Enfermedad profesional, Biopsia de pulmón, Disnea progresiva, Dolor torácico, Derrame pleural, Pleuroneumectomía radical, Radioterapia, Quimioterapia, Evolución fatal.

Se revisan los conceptos fundamentales sobre el mesotelioma pleural maligno difuso, cuyas implicaciones médico-quirúrgicas son graves y su pronóstico muy malo a corto plazo.

Se enfatiza el hecho de las implicaciones laborales que el tumor conlleva, debido a que es considerado como enfermedad profesional, hoy en día.

DEFINICION

El mesotelioma pleural maligno difuso (MPMD) es una neoplasia altamente agresiva, cuyo origen se encuentra en las células mesoteliales y submesoteliales de la pleura.

El tumor no es común, pero debido a su especial comportamiento biológico debe ser diferenciado cuidadosamente de otras entidades clínicas susceptibles de tratamiento curativo o paliativo.

Asimismo, su asociación con la exposición al asbesto, lo ha transformado en una enfermedad profesional, con posibilidades de demanda jurídica y compensación laboral particularmente por parte de quienes han tenido contacto con fibras de asbesto, valga decir: plomeros, trabajadores de astilleros navales, metalúrgicos, pintores, trabajadores de fábricas de asbesto y electricistas, entre muchos otros que por razón de su oficio han inhalado partículas cuyos efectos van a aparecer en el curso de los siguientes 40 años, unas veces en forma de placas pleurales sin significación clínica, otras en forma de asbestosis y, en casos desafortunados, en forma de mesotelioma maligno (1, 2).

Los mesoteliomas pleurales pueden ser clasificados en benignos y malignos. Los últimos pueden ser localizados o difusos (3). Esta revisión se centraliza en el mesotelioma maligno difuso en la pleura.

EPIDEMIOLOGIA

El primer caso informado de mesotelioma, asociado a exposición al asbesto, fue publicado en 1954 (4). Esta relación

fue definitivamente establecida por Wagner y cols. en 1960 (5).

En series publicadas en la literatura mundial se ha encontrado antecedente de exposición al asbesto en por lo menos 80 a 90% de los casos (6), aunque en otras revisiones se informan rangos entre 16 y 77% (7).

La incidencia de mesotelioma en personas no expuestas al asbesto, es de 1 caso por millón y por año (8). Esta incidencia en países industrializados puede ser 2 a 5 veces mayor (9).

La relación hombre/mujer es de 3.6/1. La edad promedio es de 60 años. En la mayor parte de los casos (60%), el tumor se ubica en el hemitórax derecho.

El período de latencia desde la exposición al asbesto y las manifestaciones clínicas, varía de 6 a 50 años, con un promedio de 45 años. A este respecto, se han descrito casos de contacto con asbesto en la niñez, a través de la inhalación del vestido de trabajo paterno, altamente impregnado de esta sustancia (10).

En la misma forma, se han informado casos de mesotelioma en gemelos, lo cual sugiere algún tipo de predisposición hereditaria (11). Asimismo, se han encontrado varios miembros de la misma familia con el mismo tipo de tumor (12).

En la Gran Bretaña, por ejemplo, en el período 1967-1984, un total de 5.778 casos fue informado (13), con la siguiente distribución:

De 0 a 14 años 1 caso
De 15 a 24 años 9 casos
De 25 a 44 años 289 casos
De 45 a 64 años 2764 casos
De 65 a 74 años 1873 casos
Más de 75 años 842 casos

ASBESTOS

Asbesto es un término general aplicado a ciertos minerales que cristalizan en la variedad "asbestiforme". No existe, como tal, un grupo de minerales "asbestos". Sin embargo, para efectos prácticos, el término **asbesto** incluye las siguientes variedades de sustancias:

1. Grupo Serpentina.

Variedad Crisolita (Asbesto blanco).

Doctores: Fernando Guzmán, A. Hedley Brown, Jairo Ramírez, Jaime Escallón, Dimitris Duogenis, Colin J. Hilton, Juan C. Ramírez, Departamentos de Cirugía Cardiorádica, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne, Inglaterra, y de Cirugía General y Torácica, Centro Médico de los Andes, Bogotá, Colombia.

2. Grupo Amfiboleo

Variedad Crocidolita (Asbesto azul)
 Variedad Amosita (Asbesto pardo)
 Variedad Antofilita
 Variedad Actinolita
 Variedad Tremolita

3. Grupo Zeolita

Variedad Erionita.

Todos son silicatos hidrosolubles caracterizados por su estructura fibrosa (14).

Existen varios métodos para evaluar la exposición al asbesto:

1. **Muestreo.** Mide la concentración de asbesto en el aire y se expresa en términos de número de fibras por mililitro. En este método solamente las partículas con un radio longitud/grosor de 3:1 se consideran reales fibras. La máxima concentración de asbesto permitida en sitios de trabajo es de 0.5 fibras/ml. Algunos miden esta concentración en partículas/ml, lo cual es erróneo.

El conteo se efectúa con un microscopio de contraste de fase. Fibras con diámetros menores a 0.2 milimicras deberán ser evaluadas con microscopía electrónica. En sitios de baja contaminación esta concentración de fibras se expresa en nanogramos por milímetro cúbico.

2. **Medición biológica.** Basada en biopsias de pulmón y evaluada con microscopía electrónica.

Algunas fibras atrapadas en el pulmón son cubiertas por un complejo feroproteico que forma el denominado "cuerpo asbestiforme", el cual se puede apreciar con microscopía de luz. Sin embargo, este no es patognomónico, porque puede aparecer en presencia de otras sustancias tales como fibras de vidrio. De cualquier forma, en la exposición al asbesto, su presencia aumenta significativamente (15).

ETIOLOGIA DEL MESOTELIOMA

En la tabla 1 se muestra la capacidad oncogénica de los diferentes compuestos minerales relacionados con el mesotelioma (16).

Tabla 1. Riesgo oncogénico a la exposición a fibras de asbesto.

Grupo	Riesgo	Exposición
Erionita	Alto	Ambiental
Crocidolita	Alto	Ocupacional ambiental
Amosita	Alto	Ocupacional
Tremolita	Alto	Ambiental
Antofilita	No	Ambiental
Crisolita	Bajo	Ocupacional
Fibra de vidrio	No	Ocupacional

El asbesto ha sido utilizado en la industria desde el siglo XIX. Su uso disminuyó desde 1970.

La primera sustancia relacionada con el mesotelioma fue la crocidolita, encontrada en trabajadores con máscaras anti-gas, y en mineros.

La tremolita no es comercialmente disponible pero se presenta en altas concentraciones en algunos sitios en Turquía.

La crisolita se presenta en el 90% del asbesto usado comercialmente, pero su riesgo es bajo desde el punto de vista

inhalatorio (17). Esto no quiere decir que no produzca tumores, pues desde 1974 se sabe que cualquier fibra de asbesto colocada en una superficie serosa, está en capacidad de iniciar un mesotelioma (18).

Incluso exposiciones mínimas han sido invocadas en la génesis de estos tumores (19, 20), hasta el punto de considerar la ocupación del cónyuge como un factor de alto riesgo (21).

Con respecto a la aparición de placas pleurales y exposición al asbesto, la relación no es absoluta. Por otro lado, el tabaquismo tampoco se encuentra relacionado con el mesotelioma, escamocelular debido a la alta incidencia de carcinoma escamocelular en los fumadores, el cual aparece más rápidamente que el mesotelioma (22).

Otros factores carcinogénicos en el mesotelioma, son: irradiación (23-26), aceites minerales (27), virus (28), y cocarcinógenos como el metilcolantreno (29).

Desde el punto de vista práctico, cualquier trabajador industrial en relación con asbesto se encuentra en riesgo de desarrollar enfermedad maligna en los siguientes 40 a 50 años. Debido a que muchas fábricas utilizaron asbesto en los años 1940, la máxima incidencia del tumor se espera para 1990 (30).

Esto incluye electricistas, plomeros, carpinteros, químicos, trabajadores de refineries y fábricas, obreros que trabajan con concreto, plástico y asfalto, pintores y empleados de algunas fábricas de textiles. De hecho, toda industria debería ser estudiada respecto a los niveles de asbesto y a la posibilidad de contaminación laboral con este material, pues es definitivamente una enfermedad profesional.

HISTOGENESIS E HISTOLOGIA

Hace medio siglo se debatía el origen individual de los tipos histológicos de mesotelioma. Algunos patólogos sugirieron el carácter sarcomatoso de todo tumor pleural, pensando que cualquier tumor epitelial era únicamente de tipo metastásico. Otros postularon la tesis de que los tumores de tipo epitelial se originaban únicamente en el mesotelio, adjudicando el componente sarcomatoso al tejido conectivo pleural. Sin embargo, trabajos ulteriores con microscopio electrónico y cultivo celular, demostraron que ambos tipos histológicos, sarcomatoso y epitelial, podían aparecer a partir de células mesoteliales (31, 32).

Según algunos estudios, las células mesoteliales son pluripotenciales y esto explicaría la capacidad de diferenciación en diversos tipos microscópicos (33).

Probablemente el problema principal es la diferenciación entre las células tumorales y las células mesoteliales en proceso inflamatorio, las cuales pueden sufrir cambios metaplásicos fácilmente malinterpretados como cáncer (34).

Para complicar el diagnóstico aún más, los mesotelios tienen la capacidad de fagocitosis y producción de colágeno, lo cual explica las diferencias celulares en el mismo tumor.

Recientemente el término "mesodermoma" ha sido sugerido, sin completa aceptación (35).

Desde el punto de vista macroscópico, el tumor puede ser multicéntrico y originarse en cualquiera de las dos pleuras, invadiendo la cavidad pleural a través de linfáticos. La alta frecuencia de invasión de las bases se explica mediante el



Fig. 1. Mesotelioma que invade por completo la superficie pleural.

efecto gravitacional sobre las células, que caen al sitio de mayor declive (Fig. 1).

El pulmón es invadido por contigüidad y por el sistema linfático. Por último, las células tumorales entran en la corriente sanguínea (comportamiento sarcomatoso), invadiendo órganos a distancia.

Como ya mencionamos, los tipos histológicos pueden ser divididos en (36, 37):

1. Epitelial o tubulopapilar (Fig. 2).
2. Sarcomatoso, mesenquimatoso o fibromatoso (Fig. 3).
3. Mixto, indiferenciado o bifásico (Fig. 4).

El término epitelial se aplica a tumores que semejan carcinomas, con formación de túbulos revestidos por epitelio cuboidal simple, el cual descansa en tejido conectivo, frecuentemente en forma de nódulos. En tumores menos diferenciados, se encuentran trabéculas de células poligonales.

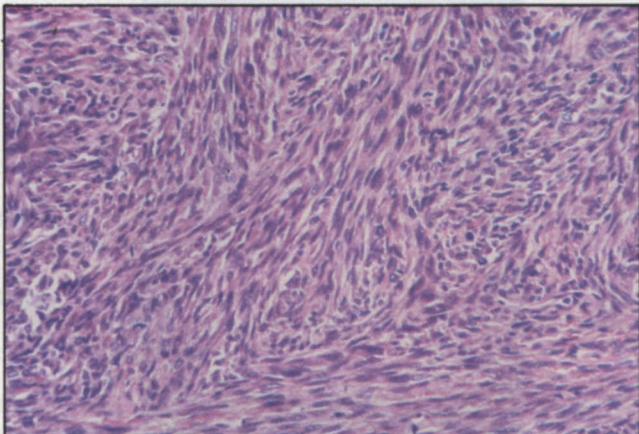


Fig. 3. Aspecto microscópico del mesotelioma de tipo sarcomatoso.

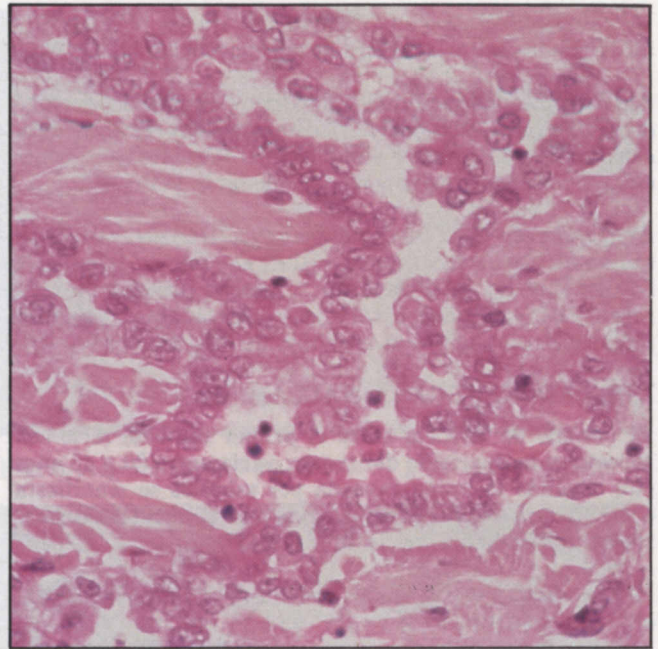


Fig. 2. Histología del mesotelioma de tipo epitelial.

El tipo sarcomatoso no contiene muchos elementos epiteliales y las células son elongadas, con abundantes mitosis y rodeadas por buena cantidad de colágeno.

A este respecto debe tenerse en cuenta el diagnóstico diferencial con carcinoma pseudomesoteliomatoso del pulmón (38).

Quizás el diagnóstico de exclusión más importante sea el de carcinoma metastásico de la pleura. Para ello se emplean varias técnicas, entre otras, la tinción con mucicarmín, que es generalmente negativa para el mesotelioma, y positiva en el 50% de los carcinomas metastásicos, de acuerdo a su origen primario.

El comportamiento del tumor se ha asociado al tipo histológico. Por ejemplo, el tipo sarcomatoso se presenta en personas más jóvenes (39) y se asocia más frecuentemente a extensa invasión local (40). La invasión del mediastino y los ganglios linfáticos locales es más frecuente en el tipo epitelial (41).

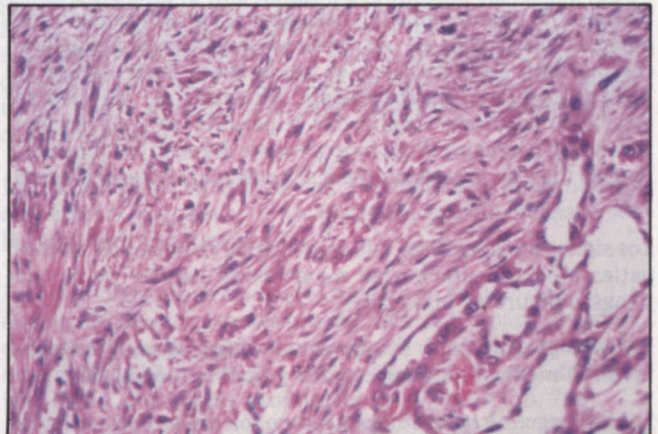


Fig. 4. Mesotelioma bifásico o mixto.

Un estudio efectuado en 1982 muestra que la presencia de infiltrado linfocitario mejora la supervivencia (42).

Se ha empleado la microscopía electrónica para diferenciar el tumor en casos difíciles (43). Además, en años recientes se ha encontrado un marcador inmunológico aparentemente específico para células de superficies celómicas (44).

En lo que respecta a las denominadas "placas pleurales" que son áreas localizadas de tejido conectivo rico en colágeno y frecuentemente calcificado en la pleura parietal (45), su relación con exposición al asbesto es clara, aunque no guarda proporción directa con la aparición de mesotelioma.

HISTORIA NATURAL Y HALLAZGOS CLINICOS

El período de latencia entre el primer contacto serio con asbestos y la aparición del tumor, varía entre 30 y 45 años (46). Cuando la lesión causada por asbestos se manifiesta como fibrosis pulmonar difusa, las probabilidades de desarrollar mesotelioma son de 10 a 15% (47).

La agresividad de las células tumorales está en relación con el tipo histológico (48).

El comienzo es insidioso y con el tiempo se presenta disnea progresiva, dolor torácico severo, fiebre, tos, fatiga, pérdida de peso y deterioro general.

Se observa derrame pleural en más de la mitad de los pacientes (49).

En algunos casos la primera manifestación puede ser un neumotórax espontáneo (Fig. 5).

Las manifestaciones tardías de la enfermedad son: compresión esofágica, síndrome de Horner, compromiso del nervio recurrente laríngeo, síndrome de vena cava superior y paraplejía. Metastásis a distancia, que se presentan más frecuentemente en el tipo sarcomatoso (50, 51).

En la serie de Adams y cols. (52), los síntomas y signos más frecuentes fueron: dolor torácico (69%), disnea (59%), fiebre y escalofríos (33%), fatiga (33%), tos (27%), pérdida de peso (24%) y anorexia (11%).

Las manifestaciones radiológicas de asbestosis en la placa simple de tórax son: engrosamiento pleural, atelectasia y placas pleurales (53-55).

En casos de mesotelioma, los hallazgos se han diferenciado de aquellos observados en los carcinomas pleurales metastásicos que han sido divididos en: específicos (engrosamiento pleural nodular, engrosamiento irregular de las fisuras interlobares, masas localizadas y pérdida de volumen del hemitórax); no específicos (borramiento del seno costofrénico, líquido libre en la cavidad pleural y destrucción ósea) (Figs. 6 y 7).

Los signos no específicos que sugieren carcinoma, son: adenopatías hiliares, enfermedad metastásica nodular pulmonar y masas pleurales bilaterales.

La tomografía axial ayuda en el diagnóstico, y detecta invasión mediastinal, pericárdica y diafragmática (56).

Los hallazgos de laboratorio tampoco son específicos: anemia moderada, leucocitosis igualmente moderada, hipergamaglobulinemia, eosinofilia, trombocitosis e hipoglicemia en algunos casos.

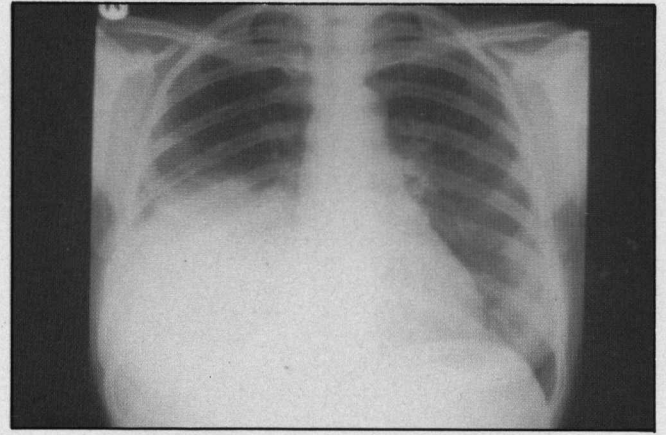


Fig. 5. Derrame y engrosamiento pleurales en un caso de neumotórax espontáneo, asociado a mesotelioma.

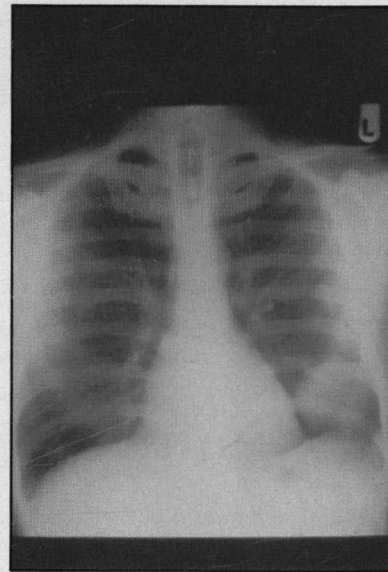


Fig. 6. Tumor localizado en la pleura izquierda. En el acto operatorio se encontró extensa invasión de la pared torácica.

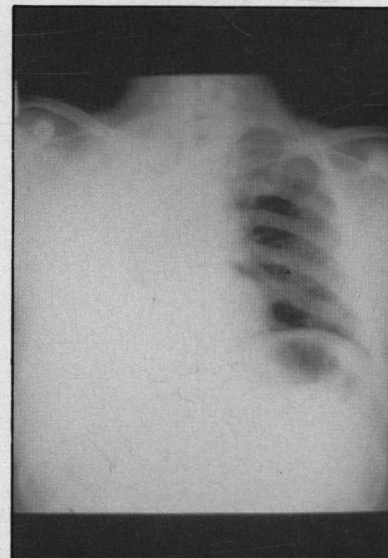


Fig. 7. Extenso compromiso pleuropulmonar en un caso de mesotelioma maligno difuso.

La citología del líquido pleural es difícil de interpretar por las razones mencionadas anteriormente (57, 58). El estudio de ácido hialurónico en el fluido pleural, ayuda al diagnóstico; algunos estudios muestran que si la concentración de esta sustancia es mayor de 0.8 mg/ml., la probabilidad de mesotelioma es alta (59).

Otros han observado que valores mayores a 50 mg/L., tienen una posibilidad superior al 80% en favor del tumor (60). De cualquier forma, esta prueba de laboratorio no es específica (61).

Las biopsias del tumor pueden ser obtenidas por varios métodos, incluyendo la toracoscopia, la cual brinda una visión de la cavidad pleural en general, que puede ser tan precisa como una toracotomía, en manos expertas (62, 63).

La toracotomía es probablemente la forma más efectiva de obtener tejido para diagnóstico, aunque los resultados falsos negativos, aun en casos de una buena muestra tisular, llegan al 10% (64).

Se han descrito siembra tumorales a través de la incisión de toracotomía (65).

Es necesario insistir de nuevo en la dificultad de interpretación de la biopsia pleural, la cual es inespecífica hasta en un 50% de los casos (66).

Algunos hallazgos histológicos son: proliferación papilar de células mesoteliales; proliferación fibroblástica, y masas sólidas de células malignas exfoliadas hacia la cavidad pleural. Si esto ocurre en biopsias a cielo abierto, la utilidad de la biopsia con aguja se puede catalogar como prácticamente inútil, según algunos autores (67).

En algunos casos han encontrado ganglios linfáticos axilares, cuya biopsia ha mostrado invasión a partir de un mesotelioma pleural (68), lo cual es infrecuente.

Otros métodos diagnósticos son: microscopia electrónica, cultivo celular, inmunodiagnóstico e inmunofluorescencia.

La evaluación broncoscópica muestra compresión externa en casos de invasión mediastinal. En algunos casos la mediastinoscopia o la mediastinotomía pueden confirmar el diagnóstico, siempre y cuando los ganglios linfáticos del mediastino se encuentren afectados por el tumor.

CLASIFICACION CLINICA

La clasificación clínica universalmente aceptada hoy, fue propuesta por los departamentos de cirugía, cardioráquica y patología de la Universidad de Newcastle upon Tyne en 1976 (69), la cual se sigue con algunas modificaciones, e incluye cuatro estados, a saber:

Estado I: Tumor confinado a la pleura, pulmón o pericardio del mismo lado.

Estado II: Tumor que invade la pared torácica o las estructuras mediastinales (esófago, corazón, ganglios linfáticos o pleura contralateral).

Estado III: Tumor que invade diafragma, peritoneo o ganglios linfáticos extratorácicos.

Estado IV: Metástasis a distancia.

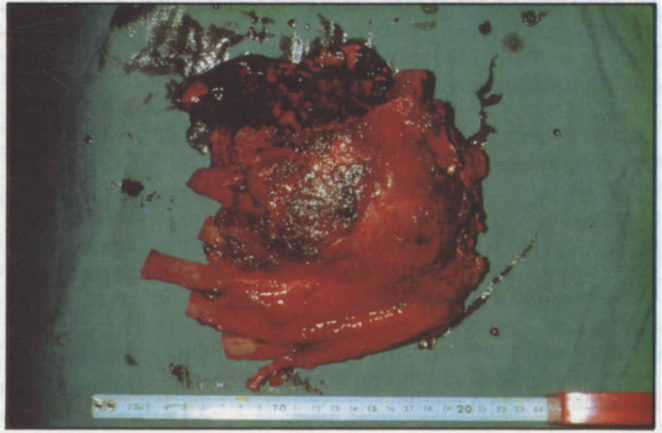


Fig. 8. Aspecto parcial de un caso de pleuroneumectomía.

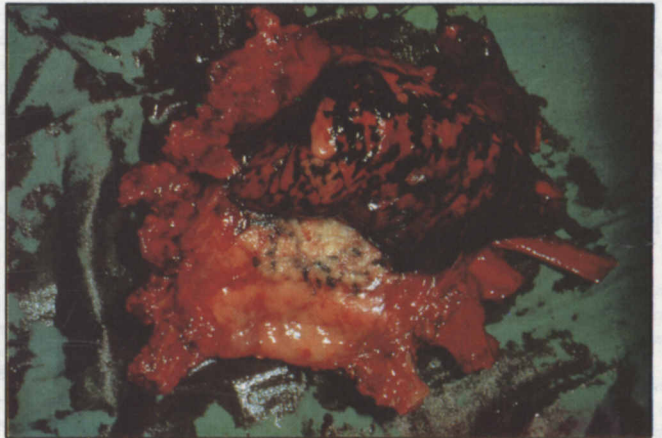


Fig. 9. Se aprecia el severo engrosamiento pleural tumoral que invade la pared torácica y el parénquima pulmonar.

TRATAMIENTO

La cirugía extensa, la pleuroneumectomía radical (Figs. 8 y 9), utilizada hace algunos años, ha caído en desuso debido a que el procedimiento conlleva una mortalidad entre el 18 y el 31% (69-72), y una sobrevida no mayor de 2 a 3 años, generalmente.

La decorticación radical preservando el pulmón, tiene una mortalidad del 10% y es efectiva en aquellos casos de derrame pleural recurrente que deteriora la función respiratoria en forma severa. Este procedimiento se puede acompañar de resección de pared torácica, disección mediastinal y pericardiectomía parcial (73). Además, la extirpación parcial del tumor puede ayudar a una mejor respuesta a la radioterapia complementaria.

La radioterapia no es más efectiva que los procedimientos quirúrgicos, y su uso se limita al control del dolor causado por la invasión local tumoral (74).

La quimioterapia se encuentra todavía en estudio debido a la escasez de investigaciones programáticas ("prospectivas"), y de regímenes de tratamiento específico. Probablemente la combinación Adriamicina-5 Fluorouracilo-Ciclofosfamida-Cisplatino, sea la más promisoría en el futuro (75, 76).

La instilación intrapleural de bleomicina precedida por aspiración de la cavidad y seguida por succión de la misma,

ha dado resultados menos que satisfactorios (77). Los tratamientos combinados (pleurectomía radical, radicación externa e implantación de radioisótopos) ha mostrado sobrevividas promedio inferiores a dos años.

Quizás el trabajo programático ("prospectivo") comparativo de tratamiento, mejor dirigido de los últimos años, es el efectuado en el Hospital Brompton de Londres, en donde se analizaron 52 pacientes sometidos a tratamiento (cirugía, quimioterapia o radioterapia), comparados con 64 pacientes no tratados, encontrándose que la supervivencia era casi idéntica con o sin tratamiento (78).

En general, la supervivencia en el mesotelioma epitelial es de 1 año; en el epiteloma mixto es de 9 meses y en el epiteloma sarcomatoso, de 4 meses.

El tratamiento sintomático se encamina a controlar el derrame pleural recurrente (aspiraciones periódicas, decorticación, bleomicina intrapleural); el neumotórax (drenaje del tórax, pleurectomía); el dolor (radioterapia, bloqueo intercostal, bloqueo paravertebral y opiáceos).

CONCLUSION

El mesotelioma pleural maligno difuso es un tumor rápidamente progresivo una vez que las manifestaciones clínicas hacen su aparición.

El diagnóstico es difícil, incluso con métodos histológicos específicos y con buenas muestras tisulares.

El tratamiento es desalentador en general.

La relación con exposición a asbestos ha sido probada extensamente, y por lo tanto debe ser considerada como una enfermedad profesional susceptible de compensación legal.

Las fábricas e industrias en donde todavía se utilice asbestos en cualquier forma, deben ser sujetas a control estatal para medir los niveles de contaminación con dichas fibras minerales.

Probablemente la mayor incidencia de mesotelioma se espera hacia los años 1990, debido al uso extenso de asbestos en los años 50s.

La enfermedad es invariablemente fatal.

ABSTRACT

The basic concepts about malignant pleural mesothelioma (diffuse type) are reviewed. The medical and surgical implications are serious and its prognosis very poor in a short term.

The legal implications are emphasized; this tumor is considered an occupational disease.

BIBLIOGRAFIA

- Selikoff I, Churg J, Hammond, E: Relation between exposure to asbestos and mesothelioma. N. Engl. J. Med. 272: 560, 1965.
- Whithwell, F, Rawcliffe, R: Diffuse malignant pleural mesothelioma and asbestos exposure. Thorax 26: 6, 1971.
- Okike, N, Bernatz, P, Woolner, L: Localized mesothelioma of the pleura. Benign and malignant variants. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 75: 363, 1978.
- Leicher, F: Primärer Deckzelltumor des Bauchfells bei Asbestose. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg 13: 382, 1954.
- Wagner, J, Sleggs, C, Marchand, P: Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. Br. J. Indust. Med. 17: 260, 1960.
- Cochrane, J, Webster I: Mesothelioma in relation to asbestos fibre exposure: A review of 70 serial cases. S. Afr. Med. J. 54: 279, 1978.
- Walker A, Loughlin, J, Friedlander, E, Rothman, K, Dreyer, N: Projection of asbestos related disease: 1980-2009. J. Occup. Med. 25: 409, 1983.
- McDonald, A, Harper, A, Elattar, O, McDonald, J: Epidemiology of primary malignant mesothelial tumours in Canada. Cancer 26: 914, 1970.
- Cutler S, Young J: Third National Cancer Survey: Incidence data. Natl. Cancer Inst. Monogr. 41: 442, 1975.
- Martensson, G, Hagmar, B, Zettergren, L: Diagnosis and prognosis in malignant pleural mesothelioma: A prospective study. Eur. J. Resp. Dis. 65: 169, 1984.
- Martensson, G, Larsson S, Zettergren, L: Malignant mesothelioma in two pairs of siblings: Is There a hereditary predisposing factor? Eur. J. Resp. Dis. 65: 179, 1984.
- Risberg, B, Nickles, J, Wagermark, J: Familial clustering of malignant mesothelioma. Cancer 45: 2422, 1980.
- Jones, B, Thomas P: Incidence of mesothelioma in Britain. Lancet 1: 1275, 1986.
- Churg, A, Warnock, M: Asbestos fibers in the general population. Am. Rev. Resp. Dis. 122: 669, 1980.
- Churg, A: Asbestos fibres and pleural plaques in a general autopsy population. Am. J. Pathol. 109: 88, 1982.
- Hillerdal, G: Malignant Mesothelioma 1982; Review of 4710 published cases. Br. J. Dis. Chest. 77: 321, 1983.
- Nicholson, W, Selikoff, I, Seidman, H, Lilis, R, Formby, P: Long term mortality experience of chrysolite miners and millers in Thelford Mines, Quebec. Ann. N.Y. Acad. Sci. 330: 11, 1979.
- Wagner, J, Berry, G, Skidmore, I, Timbrell, V: The effects of asbestos in rats. Br. J. Cancer 29: 252, 1974.
- Epler, G, Recald, M, Gaensler, E, Carrington, C: Asbestos-related disease from house hold exposure. Respiration 39: 229, 1980.
- Chen, W, Motte, N: Malignant mesothelioma with minimal asbestos exposure. Human Pathol. 9: 253, 1978.
- Vianna, N, Palan, A: Non-occupational exposure to asbestos and malignant mesothelioma in females. Lancet 1: 1061, 1978.
- McDonald, A, McDonald, J: Malignant mesothelioma in North America. Cancer 46: 1650, 1980.
- Sanders, C, Jackson, T: Induction of mesothelioma and sarcomas from "hot spots" of PuO2 239 activity. Health Phys. 22: 755, 1972.
- Brenner, J, Sordillo, P, Magill, G, Golbey, R: Malignant mesothelioma of the pleura. Review of 123 patients. Cancer 49: 2431, 1982.
- Oels, H, Harrison, E, Carr, D, Berbatz P: Diffuse malignant mesothelioma of the pleura: A review of 37 cases. Chest 60: 564, 1971.
- Dahlgren, S: Effects of locally deposited colloidal thorium dioxide. Ann. N.Y. Acad. Sci. 146: 786, 1967.
- Meyniard, O, Boissonnas, A, Laisne, M, Laroche, C, Abelanet, R: Chronic pneumonia due to paraffin oil and pleural modifications: Mesothelial hyperplasia and mesothelioma. Rev. Fr. Mal. Resp. 8: 259, 1980.
- Chabot, J, Beard, D, Langlois A, Beard, J: Mesothelioma of peritoneum, epicardium and pericardium induced by strain Mc29 avian leukovirus. Cancer Res. 30: 1278, 1970.
- Warren, S, Brown, C, Chute, R, Federman, M: Mesothelioma relative to asbestos, radiation and methylcholanthrene. Arch. Pathol. Lab. Med. 105: 305, 1981.
- Mesothelioma: Has patient had contact with even small amount of asbestos? JAMA. 257: 1569, 1987.
- Bolen, J, Thorning, D: Mesotheliomas: A light and electron microscopical study concerning histogenetic relationships between the epithelial and the mesenchymal variants. Am. J. Surg. Pathol. 4: 451, 1980.
- Echevarria, R, Arean, V: Ultrastructural evidence of differentiation in a malignant pleural mesothelioma. Cancer 22: 323, 1968.
- Donna, A, Provana, A: Considerations and proposals about mesotheliomas based on their morphological appearances. I-Histological considerations in optic microscopy. Pathologica 69: 441, 1977.

34. Rosai, J. Dehner, L: Nodular mesothelial hyperplasia in hernia sacs. A benign reactive condition simulating a neoplastic process. *Cancer* 35: 165, 1975.
35. Donna, A. Betta, P: Mesodermomas: A new embryological approach to primary tumours of coelomic surfaces. *Histopathology* 5: 31, 1981.
36. Hourihane, D: Histopathology of mesotheliomata and an analysis of their association with asbestos exposure. *Thorax* 19: 268, 1964.
37. Churg, J, Rosen, S, Moolten, S: Histological characteristics of mesothelioma associated with asbestos. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 132: 614, 1965.
38. Ling, J, Tseng, C, Tseng, S: Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung. *South Med. J.* 73: 665, 1980.
39. Ratzler, E, Pool, J, Melamed, M: Pleural mesothelioma. Clinical experiences with 37 patients. *AJR.* 99: 863, 1967.
40. Davis, J: The histopathology and ultrastructure of pleural mesotheliomas produced in the rat by injection of crocidolite asbestos. *Br. J. Exp. Pathol.* 60: 642, 1979.
41. Roberts, G: Distant visceral metastases in pleural mesothelioma. *Br. J. Dis. Chest* 70: 246, 1976.
42. Leigh, R, Webster, I: Lymphocytic infiltration of pleural mesothelioma and its significance for survival. *South Afr. Med. J.* 61: 1007, 1982.
43. Klima, M., Spujt, H., Seybold, W: Diffuse malignant mesothelioma. *Am. J. Clin. Pathol.* 65: 583, 1976.
44. Donna, A, Betta, P, Bellingeri, D, Marchesini, M: New marker for mesothelioma: An immunoperoxidase study. *J. Clin. Pathol.* 39: 961, 1986.
45. Jaruholm, B, Arvidsson, H, Bake, B, Hillerdal, G, Westrin, C: Pleural plaques - asbestos - ill - health. *Eur. J. Resp. Dis.* 68 (Suppl 145): 1, 1986.
46. Hinds, M: Mesothelioma in the United States: Incidence in the 1970s. *J. Occup. Med.* 20: 469, 1978.
47. Selikoff, I: Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada 1943-1976. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 330: 91, 1979.
48. Law, M, Hodson, M, Heard, B: Malignant mesothelioma of the pleura: Relation between histological type and clinical behaviour. *Thorax* 37: 810, 1982.
49. Law, M, Hodson, H, Turner, M: Malignant mesothelioma of the pleura: Clinical aspects and symptomatic treatment. *Eur. J. Resp. Dis.* 65: 162, 1984.
50. Harrison, R: Sarcomatous pleural mesothelioma and cerebral metastases: Case report and review of eight cases. *Eur. J. Resp. Dis.* 65: 185, 1984.
51. Roberts, G: Distant visceral metastases in pleural mesothelioma. *Br. J. Dis. Chest* 70: 246, 1976.
52. Adams, V, Unni, K, Muhm, J, Jett, J, Ilstrup, D, Bernatz, P: Diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer* 58: 1540, 1986.
53. Blesovsky, A: The folded lung. *Br. J. Dis. Chest* 60: 19, 1966.
54. Hillerdal, G, Hemmingson, A: Pulmonary pseudotumours and asbestosis. *Acta Radiol. Diagn.* 21: 615, 1980.
55. Epler, E, McLoud, T, Gaensler, E: Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 247: 617, 1982.
56. Mirvis, S, Dutcher, J, Haney, P, Whitley, N, Aisner, J: Computerized tomography of malignant pleural mesothelioma. *AJR.* 140: 665, 1983.
57. Whitaker, D: The cytology of malignant mesothelioma in Western Australia. *Acta Cytol.* 22: 67, 1978.
58. Elmes, P, Simpson, M: Clinical aspects of mesothelioma. *Q.J. Med.* 45: 427, 1976.
59. Arai, H, Kang, K, Sato, H, et al: Significance of the quantification and demonstration of hyaluronic acid in tissue specimens for the diagnosis of pleural mesothelioma. *Am. Rev. Resp. Dis.* 120: 529, 1979.
60. Boersma, A, Degard, P, Biserto, G: Hyaluronic acid and the diagnosis of pleural mesothelioma. *Bull. Eur. Physiopath. Resp.* 16: 41, 1980.
61. Castor, C, Naylor, N: Acid mucopolysaccharide composition of serous effusions. *Cancer* 20: 462, 1967.
62. Boutin, C, Fariße, P, Viallat, I, Cargnino, P, Choux, R: La thoracoscopie dans le mesotheliome pleural. *Rev. Franc. Mal. Resp.* 7: 680, 1979.
63. Wihlm, J, Raeslin, N, Morand, G, Pauli, G, Witz, J: Resultats compares de la ponction, de la biopsie a l'aiguille, de la pleuroscopie et de la thoracotomie dans le diagnostic des pleuresis chroniques. *Poumon Coeur* 37: 57, 1981.
64. Ryan, R, Rodgers, R, Hepper, N: The outcome of patients with pleurisy of indeterminate cause at thoracotomy. *Mayo Clin. Proc.* 56: 145, 1981.
65. Edge, J, Choudhury, S: Malignant mesothelioma of the pleura in Barrow-in-Furness. *Thorax* 33: 26, 1978.
66. Herbert, A, Gallagher, P: Pleural biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 37: 816, 1982.
67. Kannerstein, M, Churg, J, McCaughey, W: Asbestos and mesothelioma: A review. *Pathology annual* 13 (Part 1): 81, 1978.
68. Kim, B, Varkey, B, Choi, H: Diagnosis of malignant pleural mesothelioma by axillary lymph node biopsy. *Chest* 91: 279, 1987.
69. Butchart, E, Ashcroft, T, Barnsley, W, Holden, M: Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. *Experience with 29 patients.* *Thorax* 31: 15, 1976.
70. Delaria, G, Jensiki, R, Faber, L, Kittle, C: Surgical management of malignant mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 26: 375, 1978.
71. Wanebo, H, Martini, N, Melamed, M, Hilaris, B, Beattie, E: Pleural mesothelioma. *Cancer* 32: 2481, 1976.
72. Da Valle, M, Faber L, Kittle, C, Jensik, R: Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 42: 612, 1986.
73. Martini, N, Bains, M, Beattie, E: Indications for pleurectomy in malignant effusion. *Cancer* 35: 734, 1975.
74. Eschwege, S, Schlienger, G: La radiotherapie des mesotheliomes pleurax malins. A propos de 14 cas irradiés a dose elevees. *J. Radiol. Electrol.* 54: 255, 1973.
75. Chahinian, A, Holland, J: Treatment of diffuse malignant mesothelioma. A review. *Mt. Sinai J. Med.* 45: 54, 1978.
76. Nauta, R, Osteen, R, Antman, K, Koster, K: Clinical staging and the tendency of malignant pleural mesothelioma to remain localized. *Ann. Thorac. Surg.* 34: 66, 1982.
77. Paladine, W, Cunningham, T, Sponzo, R, Donava, M, Olson, K, Horton, J: Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. *Cancer* 38: 1903, 1976.
78. Law, M, Gregor, A, Hodson, M, Bloom, H, Turner, M: Malignant mesothelioma of the pleura: A study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax* 39: 255, 1984.



Es el Correo Extrarrápido Internacional de Colombia!

Solicite este servicio en las oficinas
del Correo Aéreo.