

Mesotelioma pleural en Costa Rica

José Alberto Mainieri-Hidalgo, Vladimir Putvinsky, Giovanna Mainieri-Breedy

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 2002, de 1 caso por cada 2 millones de habitantes. Quince casos estudiados 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 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 de mesoteliomas fibrosos en 16, (10 malignos y 6 benignos); 11 mesoteliomas epiteliales, todos malignos, y 2 mesoteliomas 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 del resto de los malignos, ya que ningún caso superó los 6 meses. La quimioterapia y la radioterapia tampoco demostraron mejorar significativamente la evolución de la enfermedad.

Descriptores: mesotelioma, mesotelioma pleural, tumores pleurales.

Key words: mesothelioma, pleural mesothelioma, pleural tumors.

Recibido: 24 de mayo de 2005 **Aceptado:** 8 de noviembre de 2005

Servicio de Cirugía de Tórax,
Hospital "Dr. Rafael Ángel
Calderón Guardia", Caja
Costarricense de Seguro
Social

Abreviaturas: TAC,
Tomografía axial computarizada

Correspondencia: José A.
Mainieri, Servicio de Cirugía
de Tórax, Hospital "Dr. Rafael
Ángel Calderón Guardia"

ISSN 0001-6002/2006/48/4/24-29
Acta Médica Costarricense, ©2006
Colegio de Médicos y Cirujanos

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, que suele crecer en forma difusa, invadiendo tanto la pleura parietal como la visceral y las estructuras vecinas^{1,2}.

El primer informe de este tumor se le atribuye a Lieutaud, en 1767³. Su origen histológico fue propuesto por Stout y Murray en 1972⁴ y descrito en 1931 por Klemperer y Rabin, quienes en 1937 lo clasificaron como localizado y difuso⁵. Su aparición se relacionó desde 1952, con

la exposición al asbesto, cuando un ingeniero jefe de minas en África del Sur, solicitó investigar si este producía alguna enfermedad. En 1956 se le realizó autopsia a un minero que supuestamente había muerto de tuberculosis, y se encontró un derrame pleural gelatinoso y un tumor pleural que comprimía el pulmón en el cual se halló un cúmulo de fibras de asbestos. La primera serie de casos diagnosticados se publicó en 1957 por la unidad para investigación de neumoconiosis en Johannesburgo, África del Sur⁶. 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 a este^{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 determinó una incidencia de entre un 5% y un 7%¹¹. En 1986, Mottprize informó su presencia en trabajadores de la industria de armas en el Reino Unido que utilizaban el mismo material¹². Whitwell y Rawcliffe, en 1971¹³ y Antmam, en 1981¹⁴, reportaron que el 80% de los pacientes con mesoteliomas tenían el antecedente de exposición industrial al asbesto.

También se ha notado mayor frecuencia en las esposas de estos trabajadores, así como en sus familias, que son expuestas a las fibras quedan impregnadas en las ropas^{15,16}, y en personas que trabajan con materiales que contienen asbesto, como los aislantes en sistemas de calefacción o enfriamiento, construcción de botes y barcos y paneles para cielos rasos; exponiendo estos últimos a gran número de individuos, sobre todo en los edificios y escuelas viejas, donde los niños aspiran las fibras desprendidas¹⁷⁻¹⁹.

Selikoff y Hammond encontraron que el período de latencia entre la exposición y la aparición del mesotelioma es de 20 años²⁰. Peto y cols, en 1981, plantearon que el riesgo es proporcional al tiempo de exposición y que, aunque el 6% o 7% de los trabajadores de asbestos mueren de mesotelioma, el 20% fallece de cáncer del pulmón, sobre todo los individuos expuestos al asbesto que, además, fumaban^{21,22}. En Costa Rica existe publicada una descripción de 5 casos del Hospital San Juan de Dios²³.

El tumor se puede originar en la pleura parietal o visceral y presentarse como una tumoración bien localizada, en ocasiones hasta pediculada, pero es más frecuente que sea difuso, con invasión de ambas pleuras y acompañado de derrame pleural gelatinoso. En pacientes con larga exposición al asbesto es común la presencia de depósitos pleurales de este mineral, que forma placas fibrosas¹³ (figura 1).

El objetivo de este estudio fue 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 entre la exposición al asbesto y el mesotelioma.

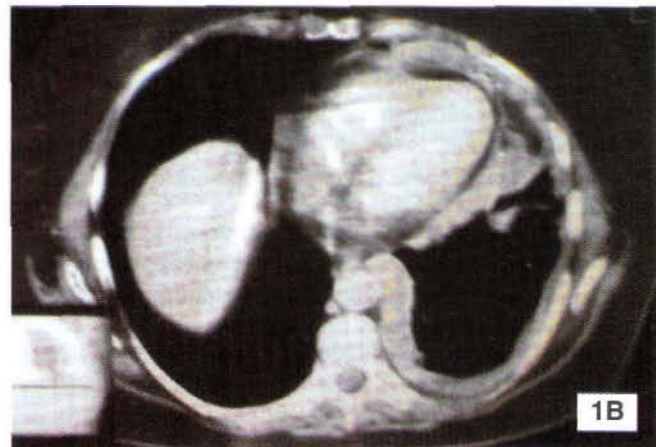
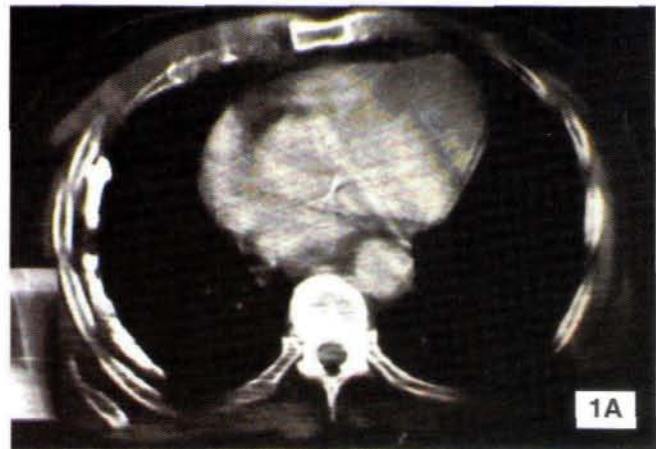


Figura 1. A: Asbestosis. Placas fibrosas en la pleura visceral por depósito de asbesto inhalado en trabajador en sistemas de enfriamiento. B: Mesotelioma que rodea y atrapa completamente el pulmón izquierdo.

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 entre 1972, cuando aparece el primer caso en el Hospital San Juan de Dios, y 2002, cuando se cierra 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, porque los sistemas de archivo no fueron siempre óptimos; también es de suponer que varios enfermos nunca llegaron a tener una biopsia, pues 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. En 31 años revisados, se encontraron 29 casos; de estos, 4 fueron en 2001, durante 5 años hubo 2 casos por año y en los otros 15, hubo un caso por año. Esto permite informar que es una neoplasia poco frecuente en Costa Rica, con una tasa aproximada para 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.

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 al asbesto.

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, y 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 tres casos la imagen típica de mesotelioma difuso en la figura 1.

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

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
Hipoglicemias	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

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, toracotomías y en 2, el diagnóstico se hizo en la autopsia.

La clasificación de acuerdo con el estadio de Buhart, 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 solo 2 mixtos. En todos los casos el mesotelioma epitelial fue maligno y los 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 extrapleurales 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.

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 en menos del 1% en pericardio²⁴. Su incidencia es muy variable de acuerdo con diferentes cohortes, donde la exposición al asbesto incide notablemente²⁵⁻²⁸. 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 2002, de un caso por cada 2 millones de habitantes, calculado 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, con afección del estado general y que fallecieron sin ningún procedimiento diagnóstico, lo que es cada día más difícil que ocurra, o los que fueron diagnosticados como adenocarcinomas primarios o metastásicos, lo que es más posible.

En 1975 los Estados Unidos se informó una incidencia de 2.2 casos por millón por año²⁹, pero varios autores coinciden en que ha habido un incremento después de la Segunda Guerra Mundial correspondiendo al aumento en la utilización del asbesto³⁰. En Australia, Sudafrica y Turquía, que son países mineros, se informa que en algunas villas de trabajadores de asbestos 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 209³¹⁻³³. También se presenta con más frecuencia en individuos expuestos al aire contaminado con fibras de asbestos, y en aquellos que laboran en su extracción, manufactura, transporte y distribución^{34,35}.

Un factor importante para explicar una frecuencia menor a la informada en otras naciones, es que se trata de una enfermedad fuertemente relacionada con la exposición al asbesto, sustancia que naturalmente no existe en este país.

Esto también explica que no se encontrara predilección por sexo, a diferencia de donde existen minas de asbesto y la mayoría de los mineros son varones.

En Costa Rica el asbesto se utilizó en el pasado en la fabricación de paneles para cielos 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 autoriza en el país el libre tránsito e importación del asbesto y se inicia la importación y venta de los mismos paneles para cielos pero fabricados fuera del país. Otro material para el que se utilizaba el asbesto eran las fibras para frenos pero por el mismo motivo, están siendo sustituidas por fibras naturales.

La edad de presentación, 54 años, fue un poco más temprano de la que se reportada en la bibliografía: sexta década de la vida^{36,37}.

Se descubre en la bibliografía que la forma más frecuente de mesotelioma es la epitelial, correspondiente a cerca del 50% de los casos; se origina de la células mesoteliales y tiene usualmente un comportamiento maligno. La variedad fibrosa suele representar alrededor del 16%²⁸, se manifiesta como una masa bien localizada, encapsulada y frecuentemente. En alrededor del 34% de los casos, el patrón es mixto²⁸. En este estudio, el mesotelioma fibroso (16 casos) se reportó con más frecuencia que el epitelial (11 casos). Sin embargo, todos los malignos fueron, de tipo epitelial y solo 10 fibrosos lo fueron coincidiendo con la bibliografía.

Los pacientes con tumores localizados suelen ser asintomáticos y la masa, un hallazgo incidental³⁸. Entre 30% y el 40% presentan síntomas, siendo más frecuentes: tos, dolor torácico, disnea, fiebre, sudoración y pérdida de peso. En un 4% el tumor se manifiesta por crisis de hipoglicemia³⁹. Los síntomas principales se explican bien por el derrame pleural y el engrosamiento de las pleuras que limita la respiración y causan disnea, tos y dolor torácico, así como las manifestaciones sistémicas de fiebre, sudoración y el mal estado general.

El diagnóstico en muchos casos es difícil, porque alrededor del 80% se presenta como derrame pleural⁴⁰ 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 negativos⁴¹ y los cambios de malignidad con frecuencia semejan los de un adenocarcinoma metastásico. La inmunohistoquímica y la microscopía electrónica son de utilidad para diferenciarlos.

La radiografía muestra por lo general una lesión intratorácica que inicialmente impresiona ser pulmonar, sobre todo en los tumores benignos y pediculados. La TAC es útil para sospechar el diagnóstico, ya que en un 92% muestra engrosamiento pleural⁴², que compromete la pleura parietal, mediastinal, diafragmática y se extiende por las fisuras, produciendo atrapamiento del pulmón. También en ocasiones

se pueden observar las placas fibrosas típicas de la asbestosis.

La biopsia pleural es útil con el fin de 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 extirpar los tumores localizados en el mismo tiempo.

En 1976 Butchart y cols. propusieron una clasificación clínica⁴³ que posteriormente fue adaptada al sistema TNM, que los agrupa en: 1-tumor localizado a la pleura visceral o parietal ipsilateral, 2-tumor que invade el pulmón ipsilateral, fascia endotorácica, diafragma o pericardio, 3-tumor que invade estructuras de la pared torácica o del mediastino, 4-tumor que se extiende más allá del hemitórax⁴⁴.

Entre los 23 mesoteliomas malignos se encontró uno en estadio I y uno 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 tiempo⁴⁵. 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 extrapleural 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 neoadyuvante es cercana al 22%⁴⁶.

Por la baja respuesta con los diferentes tratamientos en forma individual o combinada⁴⁷, se ha propuesto una terapia trimodal, utilizando la resección amplia seguida de quimioterapia y radioterapia⁴⁸, que mejora la supervivencia, sobre todo en pacientes con mesotelioma epitelial en estadios tempranos⁴⁹⁻⁵¹.

La supervivencia promedio con tratamiento trimodal varía entre 9 y 30 meses⁵²⁻⁵⁴ y los factores pronósticos importantes de acuerdo con el resultado de 231 pacientes operados⁵⁴ 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 nueva alternativa que ofrezca curación^{55,56}, se han propuesto varias modalidades de tratamiento, como la radioterapia transoperatoria, terapia fotodinámica, quimioterapia hipertérmica transoperatoria, drogas para quimioterapia y otras que también se encuentran en el nivel experimental^{57,58}.

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 females 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 mesothelioma, 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 diaphragmatic 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.

Referencias

1. Craighead JE. Current pathogenic concepts of diffuse malignant mesothelioma. *Human Path.* 1987; 18:544-557.
2. Buntom RW, Borrie J. Pleural fibromas: a clinical review and report of six 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 five 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, Sleeg 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; 320:1721-1730.
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. *Acta Med Costarric* 1974; 17: 18.
24. McDonald AD, McDonald JC. Malignant mesothelioma in North America. *Cancer*. 1980; 46:1650-1656.
25. Smith DD. Women and mesothelioma. *Chest*. 2002; 122:1885-1886.
26. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995; 107:332S-344S.
27. Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:815-826.
28. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983; 77:321-343.
29. Anderson N, Lokish JJ. Mesenchymal tumors associated with hypoglycemia. *Cancer* 1979; 44:785-790.
30. Borden EC. Mesothelioma: natural history and current therapeutic approaches. *Current Concepts in Oncology*. 1983; 3-8.
31. National occupational health and safety commission. Australian mesothelioma register report, 1999. The incidence of mesothelioma in Australia 1994 to 1996. 1999; 1-3.
32. Bertram P. Analysis of current trends in United States. Mesothelioma incidence. *Am J Epidemiol* 1997; 145:211-18
33. Hillerdal G, Baris Y. Radiological study of pleural changes in relation to mesothelioma in Turkey. *Thorax* 1983; 38:443-448.
34. Borow M, Conston A, Livornese L, Schalet N. Mesothelioma and its association with asbestosis. *JAMA* 1967; 201:587-591.
35. 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.
36. Lerner HJ, Schoenfeld DA, Martin A, Falkson G, Borden E. Malignant mesothelioma. The eastern cooperative oncology group (ECOG) experience. *Cancer* 1983; 52:1981-1985.
37. Pillgram-Larsen J, Urdal L, Smith-Meyer R, Birkeland S. Malignant pleural mesothelioma. *Scand J Cardiovasc Surg* 1984; 18:69-73.
38. Watts DM, Jones GP, Bowman GA, Olsen JD. Giant Benign Mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:590-591.
39. August JT, Hiatt HH. Severe hypoglycemia secondary to a nonpancreatic fibrosarcoma with insulin activity. *N Engl J Med* 1958; 258:17-20.
40. McCormack PM, Nagasaki F, Hilaris BS, Martini N. Surgical Treatment of pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982; 84:834-842.
41. Aisner J, Wiernik P. Malignant Mesothelioma. Current status and future prospects. *Chest* 1978; 74:438-443.
42. Kawashima A, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. *Am J Radiol* 1990; 155:965-969.
43. 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.
44. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108:1122-1128
45. Pass HI. Pleural mesothelioma in 2002: Going somewhere very slowly. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:1074-1077.
46. Sugarbaker DJ, García JP. Multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1997; 272S-275S.
47. Fernández MC, García JL, Simón JL, Maíllo M, Jiménez MJ. Radioterapia externa en el mesotelioma pleural maligno. *Oncología*. 1994; 17:335-340.
48. Roberts JR. Innovative therapies for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1997; 269S-271S
49. 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.
50. Brenner J, Sordillo PP, Magill GB, Golbey RB. Malignant mesothelioma of the pleura. Review of 123 patients. *Cancer* 1982; 49:2431-2435.
51. 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.
52. Lewis RJ, Sisler GE, Mackenzie JW. Diffuse, mixed malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1981; 31:53-60.
53. Lee TT, Everett DL, Shu HG, Jahan TM, y cols. Radical pleurectomy, decortication and intraoperative radiotherapy followed by formal radiation with or without chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:1183-1188.
54. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1799-1802.
55. Zellos L, Sugarbaker DJ. Current surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Curr Oncol Rep* 2002; 4:354-360.
56. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Liptay MJ. Mesothelioma and radical multimodality therapy: Who benefits? *Chest* 1995; 107:345S-305S.
57. Bonnette P, Heckly GB, Villette S, Fragola A. Intraoperative photodynamic therapy after pleuropneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 2002; 122:1866-1867.
58. 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.