

Mesotelioma pleural.

Similitudes clínico-radiológicas entre estirpes

Carlos
Pérez-Guzmán,¹
Mario H. Vargas,²
Luis Torre-Bouscoulet²

¹Coordinación de Investigación, Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes. Unidad Médica de Atención Ambulatoria, Instituto Mexicano del Seguro Social, Aguascalientes, México
²Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Distrito Federal, México

Comunicación con:
Carlos Pérez-Guzmán,
Tel.: (449) 153 2278,
extensión 125.
Fax: (449) 153 2281.
Correo electrónico:
perzgz6@aol.com

RESUMEN

Objetivo: describir las características clínico-radiológicas del mesotelioma pleural de acuerdo a las estirpes histológicas.

Material y métodos: se revisaron los expedientes de pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante los últimos 11 años con el diagnóstico de mesotelioma pleural.

Resultados: de 85 casos el tipo histológico más frecuente fue el epitelial (84.7 %), seguido del sarcomatoso (12.9 %) y del mixto (2.3 %). Al comparar las estirpes epitelial y sarcomatosa, no observamos diferencia en edad (53.7 ± 13.1 vs. 55.9 ± 11.0 años), relación hombre:mujer (2.3:1 vs. 1.8:1), antecedente de exposición a asbesto (34.7 vs. 27.2 %), tabaquismo (54.2 vs. 45.4 %), ocupación, tiempo de evolución (4.8 ± 3.3 vs. 4.4 ± 3.7 meses), dolor, disnea y tos, frecuencia de predominio derecho (55.6 vs. 81.8 %), imagen radiológica con derrame (59.7 vs. 36.4 %) o engrosamiento pleural (38.9 vs. 63.6 %) y eficiencia diagnóstica de la biopsia pleural cerrada (58.3 vs. 27.2 %). Conclusiones: nuestros resultados sugieren que las características clínicas y radiológicas de las estirpes epitelial y sarcomatosa son muy similares. Un hallazgo adicional fue la alta frecuencia del mesotelioma epitelial, que contrasta con lo publicado en otros países y sugiere que el tipo de asbesto o de otros factores involucrados en el desarrollo del mesotelioma pleural son diferentes a los que existen en otras regiones del mundo.

SUMMARY

Objective: to describe clinical and radiological features of patients with pleural mesothelioma, according to main histological types.

Methods: clinical records of inpatients admitted with diagnosis of pleural mesothelioma to the *Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias* in the last 11 years, were reviewed.

Results: we analyzed 85 cases confirmed by immunohistochemistry. The most frequent histological type was epithelial (84.7 %), followed by sarcomatous (12.9 %) and mixed (2.4 %) types. Comparison between epithelial and sarcomatous types showed no differences in age (53.7 ± 13.1 vs. 55.9 ± 11.0 years, respectively), male:female ratio (2.3:1 vs. 1.8:1), history of asbestos exposure (34.7 vs. 27.2 %), tobacco habit (54.2 vs 45.4 %), occupation, evolution time (4.8 ± 3.3 vs. 4.4 ± 3.7 months), pain, dyspnea and cough, right-side predominance (55.6 vs. 81.8 %), radiological image with pleural effusion (59.7 vs. 36.4 %) or pleural thickening (38.9 vs. 63.6 %), and diagnostic efficiency of closed pleural biopsy (58.3 vs. 27.2 %).

Conclusions: our results suggest that clinical and radiological features of epithelial and sarcomatous histological types are very similar. Additionally, we found a high frequency of epithelial mesothelioma, which contrasts with findings from other countries, suggesting that the type of asbestos or other factors involved in the development of pleural mesothelioma differ from those existing in other regions of the world.

Recibido: 4 de diciembre de 2006

Aceptado: 6 de septiembre de 2007

Introducción

El término mesotelioma fue empleado por primera vez en 1921 por Eastwood y Martin para referirse a los tumores primarios de la pleura;¹ en 1960, Wagner y colaboradores² describieron la asociación entre la exposición al asbesto y el

desarrollo de mesotelioma. El antecedente de contacto con asbesto se ha documentado en 50 a 70 % de los casos, y en quienes se logra establecer este dato la enfermedad suele manifestarse 35 a 45 años después del inicio de la exposición.^{3,4} Contrastando con este porcentaje, en un estudio en 45 pacientes mexicanos con mesotelioma la expo-

Palabras clave

✓ mesotelioma
✓ pleura

Key words

✓ mesothelioma
✓ pleura

sición a asbesto solo pudo sospecharse en 20 % de los casos.⁵ Las principales estirpes histológicas son la epitelial, la sarcomatosa y la mixta o bifásica, estimándose la frecuencia de cada una en 50, 15 y 25 %, respectivamente, además de 10 % que corresponde a tumores pobremente diferenciados.⁶⁻⁹

De acuerdo a diversas series, el mesotelioma se desarrolla principalmente en sujetos del sexo masculino, alrededor de los 60 años de edad y con manifestaciones clínicas de dolor, disnea, fiebre, tos, pérdida de peso, debilidad y anorexia.¹⁰⁻¹⁴ El diagnóstico suele ser difícil, ya que la citología del líquido pleural se encuentra positiva para células malignas en solo un tercio de los casos, y también en no más de un tercio de los casos la biopsia pleural cerrada permite establecer el diagnóstico.¹⁰ En cambio, la toma de biopsia por toracoscopia permite hacer el diagnóstico en alrededor de 80 % de los casos.⁶

El promedio de sobrevida de los pacientes varía entre ocho y 12 meses y solo 20 % sobrevive más de dos años. Estos últimos habitualmente son pacientes con mesotelioma de estirpe epitelial, que suele tener una evolución más benigna.¹⁵

En la literatura médica existe poca información disponible que compare las manifestaciones clínicas y radiológicas según la estirpe histológica. Aunque en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se han realizado al menos dos publicaciones previas donde se analizan diversos aspectos de pacientes con mesotelioma (antecedentes ocupacionales, de exposición a asbesto, familiares de neoplasia, manifestaciones clínicas, imagen radiológica, etc.) ninguna analiza posibles diferencias de estas variables respecto a las estirpes histológicas.^{5,16} Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue hacer esta comparación entre pacientes que acudieron a esta institución en un periodo de 11 años.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos de los pacientes hospitalizados en el INER entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 2001 y cuyo diagnóstico final fue mesotelioma. Este instituto es un hospital de tercer nivel de atención médica de 198 camas, localizado en la ciudad de México, dedicado a la atención especializada de pacientes con enfermedades respira-

torias. Se incluyeron en el estudio únicamente los casos con diagnóstico histológico confirmado por inmunohistoquímica, y de ellos se recabó información demográfica, clínica y radiológica.

Para el análisis de las variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher y para variables de intervalo, *t* de Student o *U* de Mann-Whitney, de acuerdo con la normalidad de la distribución. Los resultados se expresan como frecuencias y porcentajes o como promedio y desviación estándar. La significancia estadística se fijó en un valor de $p < 0.05$ bimarginal. Se utilizaron para el análisis estadístico los programas Epi-Info versión 6.0 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA y OMS, Ginebra) y Prophet versión 5.0 (BBN Systems and Technologies, Cambridge, MA).

Resultados

Se revisaron 94 expedientes clínicos de pacientes egresados con diagnóstico de mesotelioma pleural, de los cuales 89 tuvieron confirmación histológica por inmunohistoquímica. Se excluyeron cuatro pacientes por no contar con expediente radiológico, por lo que la población final estuvo constituida por 85. La estirpe más frecuente fue la de tipo epitelial con 72 (84.7 %) casos, seguida del tipo sarcomatoso con 11 (12.9 %) y, finalmente, del tipo mixto con dos (2.4 %). Debido a la baja frecuencia de la estirpe mixta, en el análisis comparativo solamente se incluyeron las estirpes epitelial y sarcomatosa.

Las características generales de los pacientes, divididos por sexo y estirpe histológica, se muestran en el cuadro I. Como puede observarse en dicho cuadro, hubo un franco predominio del sexo masculino, con una relación hombre:mujer de 2.1:1, es decir, 58 (68.2 %) hombres y 27 (31.8 %) mujeres. La edad promedio de los pacientes fue de 54 años (extremos, 15 a 84 años), con un tiempo de evolución de aproximadamente cinco meses. La mayoría de los pacientes residía en el Estado de México (48.2 %) y el Distrito Federal (34.1 %), aunque también hubo pacientes de Hidalgo (3.5 %), Guanajuato, Guerrero, Puebla, Querétaro, Tlaxcala (2.4 % cada uno), Oaxaca y Veracruz (1.1 % cada uno).

El antecedente de tabaquismo estuvo presente en la mitad, mientras que la exposición a asbesto

ocurrió en una tercera parte. La mayoría de los enfermos presentó dolor como síntoma más frecuente. Ambos hemitórax se afectaron con igual frecuencia. En 42 % de los pacientes pudo observarse engrosamiento pleural en la radiografía inicial, mientras que en el resto la imagen predominante fue derrame pleural. La única excepción fue un paciente en quien el mesotelioma se manifestó como neumotórax. Todos los pacientes fue-

ron sometidos a biopsia pleural cerrada por punción transtorácica. Este procedimiento llevó al diagnóstico en casi tres cuartas partes de las mujeres (74.1 %), pero en menos de la mitad de los hombres (44.8 %, $p = 0.02$). En todos los casos en que el resultado de la punción fue negativo, el diagnóstico final lo hizo la biopsia pleural por toracotomía, si bien en 20 pacientes (23.5 %) se realizó toracoscopia previa.

**Carlos
Pérez-Guzmán et al.
Similitudes
en estirpes de
mesotelioma pleural**

Cuadro I
Características de los 85 casos de mesotelioma

Variable	Sexo		Epitelial ($n = 72$)	Estirpe [†]	
	Hombres ($n = 58$)	Mujeres ($n = 27$)		Sarcomatoso ($n = 11$)	Mixta ($n = 2$)
Relación hombre:mujer	—	—	2.3:1	1.8:1	1:1
Edad (años)	53.4 ± 11.2	55.4 ± 15.6	53.7 ± 13.1	55.9 ± 11.0	57.0 ± 1.4
Antecedentes					
Tabaquismo	33 (56.9)	11 (40.7)	39 (54.2)	5 (45.4)	0
Exposición a asbesto	23 (39.7)	5 (18.5)	25 (34.7)	3 (27.2)	0
Ocupación					
Hogar	0	19 (70.4)	15 (20.8)	3 (27.2)	1 (50.0)
Obrero	11 (19.0)	2 (7.4)	9 (12.5)	4 (36.4)	0
Campesino	9 (15.5)	0	7 (9.7)	1 (9.1)	1 (50.0)
Albañil	8 (13.8)	0	8 (11.1)	0	0
Chofer	7 (12.1)	0	7 (9.7)	0	0
Otros	23 (39.7)	6 (22.2)	26 (36.1)	3 (27.3)	0
Tiempo de evolución (meses)	4.7 ± 3.1	5.0 ± 3.8	4.8 ± 3.3	4.4 ± 3.7	6.0 ± 4.2
Síntomas					
Dolor	52 (89.7)	25 (92.6)	64 (88.9)	11 (100.0)	2 (100.0)
Disnea	36 (62.1)	19 (70.4)	46 (63.9)	7 (63.6)	2 (100.0)
Tos	31 (53.4)	21 (77.8)	44 (61.1)	6 (54.5)	2 (100.0)
Fiebre	6 (10.3)	5 (18.5)	9 (12.5)	2 (18.2)	0
Hemoptisis	3 (5.2)	2 (7.4)	4 (5.6)	1 (9.1)	0
Lado afectado					
Derecho	32 (55.2)	17 (62.9)	40 (55.6)	9 (81.8)	0
Izquierdo	26 (44.8)	10 (37.0)	32 (44.4)	2 (18.2)	2 (100.0)
Imagen radiológica predominante					
Derrame	30 (51.7)	18 (66.6)	43 (59.7)	4 (36.4)	1 (50.0)
Engrosamiento pleural	27 (46.5)	9 (33.3)	28 (38.9)	7 (63.6)	1 (50.0)
Neumotórax	1 (1.7)	0.0	1 (1.4)	0.0	0.0
Método diagnóstico					
Biopsia cerrada	26 (44.8)	20 (74.1)*	42 (58.3)	3 (27.2)	1 (50.0)
Biopsia abierta	32 (55.2)	7 (25.9)	30 (41.7)	8 (72.8)	1 (50.0)

Los valores están expresados en promedio ± DE, o como frecuencia y, entre paréntesis, porcentaje

[†]Para el análisis estadístico solo se consideraron las estirpes epitelial y sarcomatosa, sin que hubiera diferencias significativas en casi ninguna variable. * $p < 0.05$ respecto a la frecuencia en hombres

La ocupación más frecuente entre las mujeres fue la relacionada a las labores del hogar (70.4 %), mientras que entre los hombres predominó la de obrero (19 %).

Al comparar las estirpes epitelial y sarcomatosa, en ambas existía un claro predominio del sexo masculino, en tanto que la edad promedio y el tiempo de evolución fueron similares. El antecedente de tabaquismo y de exposición a asbesto fue ligeramente más frecuente entre los pacientes con la estirpe epitelial, pero sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa. La frecuencia de los síntomas analizados fue similar entre ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias en relación al lado afectado, a la manifestación radiológica predominante o al tipo de biopsia para obtener el diagnóstico histológico.

Discusión

Entre los 85 pacientes con mesotelioma pleural incluidos en el presente análisis hubo un notable predominio del sexo masculino (2.1:1). Aunque esta mayor proporción de hombres está descrita en la literatura, algunos estudios no la confirman. Mientras que Adams y colaboradores¹⁰ encontraron una relación hombre:mujer de 3.4:1 entre 92 pacientes con mesotelioma atendidos en la Clínica Mayo en Estados Unidos, Metintas y colaboradores¹⁷ informaron que esta relación fue de 1:1 entre 100 pacientes observados en Turquía. En este sentido, aunque tradicionalmente se considera que los hombres tienen más exposición laboral al asbesto que las mujeres, el tipo y grado de exposición en estas últimas puede variar de acuerdo con las características ambientales o socioculturales de cada región. El promedio de edad de los pacientes de nuestra serie (54 años), así como el tiempo de evolución de los síntomas (alrededor de cinco meses) fue parecido a lo informado por otros autores.^{2,10,17-19}

En nuestro estudio la variedad histopatológica más frecuente fue la epitelial (84.7 %), seguida de la sarcomatosa (12.9 %), y solamente en dos casos (2.4 %) se identificó la estirpe mixta. La frecuencia relativa de estas estirpes varía en diversas series de pacientes. Por ejemplo, Metintas y colaboradores¹⁷ también indicaron un mayor número de pacientes con estirpe epite-

lial (62.3 %), seguida por la mixta (23.4 %) y la sarcomatosa (14.3 %). Adams y colaboradores¹⁰ registraron frecuencias similares entre las tres estirpes: 39.2 % de la epitelial, 38 % de la mixta y 22.8 % de la sarcomatosa. Law y colaboradores⁷ encontraron 52 % de la estirpe epitelial, 26 % de estirpe mixta y 22 % de la sarcomatosa. Como se puede observar en estas últimas series, la variedad mixta tuvo una frecuencia mucho mayor que en nuestro estudio. Estas variaciones podrían deberse a las características geológicas, a la actividad industrial de cada población, así como a elementos no relacionados con el asbesto pero con potencial carcinogénico. Por ejemplo, la erionita, elemento que se encuentra en algunas rocas volcánicas empleadas para la industria de la construcción en Turquía,¹² tiene hasta 800 veces más potencial carcinogénico que una de las variedades del asbesto, el crisotilo.²⁰

En este contexto, el antecedente de exposición a asbesto de los pacientes incluidos en nuestra serie (32.9 %) contrasta con 80 % observado por Law y colaboradores,⁷ en tanto que Yates y colaboradores⁴ reportaron en su serie que solo 11 % tuvo evidencia de exposición a asbesto.

Desde hace tiempo existe la controversia de si el virus simiano 40 (SV 40) tiene alguna participación patogénica en la producción de tumores, entre ellos el mesotelioma. Se ha considerado que este virus fue transferido al ser humano a través de las vacunas tipo Salk contra la poliomielitis, que entre 1955 y 1963 fue preparada con cultivos de riñón de mono Rhesus contaminados con este virus.²¹ Diversos estudios han demostrado la presencia de secuencias genómicas de este virus en mesoteliomas humanos.^{22,23} Desafortunadamente, en nuestra población de estudio no estaba registrado el antecedente de vacunación contra poliomielitis.

El tipo de actividad laboral es un factor determinante del grado de exposición a elementos implicados en el desarrollo de mesotelioma. Una de las actividades que más se han relacionado a mesotelioma es la industria de la construcción.^{8,24} En el presente estudio ocho de 58 hombres fueron pacientes dedicados a la albañilería, actividad que forma parte de dicha industria. Yano y colaboradores²⁵ también encontraron algunas otras ocupaciones importantes para el desarrollo de mesotelioma como oficinistas, los que laboran en la industria textil, con materias primas

que contengan asbesto y con equipos que desarrollen fricción de goma.

El antecedente de tabaquismo en 52 % de los pacientes fue consistente con lo informado por otros autores, quienes han descrito este antecedente en 42 a 78 % de los casos,^{10,19} lo cual es relevante porque se ha sugerido que el hábito tabáquico puede tener un efecto sinérgico en el desarrollo de mesotelioma.²⁶

En nuestra serie, la frecuencia de síntomas referidos por los pacientes no difiere de manera importante respecto a lo publicado por otros autores, ya que presentaron un predominio franco de dolor, disnea y tos.^{5,10,19,27} De igual forma, tal como se ha descrito en la literatura, el mesotelioma se desarrolló con una ligeramente mayor frecuencia en el hemitórax derecho.^{10,27}

A través de la biopsia pleural cerrada pudo hacerse el diagnóstico definitivo en 54.1 %, lo que fue discretamente superior a lo informado en la literatura.^{6,10,28} Esta baja capacidad diagnóstica de la biopsia pleural cerrada comúnmente se debe a que el procedimiento obtiene una muestra insuficiente de tejido,²⁹ o a la incapacidad para reconocer células neoplásicas debido al predominio de material necrótico, inflamación crónica o fibrosis.

Con nuestros resultados podemos concluir que las características clínicas y radiológicas no parecen ser diferentes entre las estirpes epitelial y sarcomatosa. Un hallazgo adicional fue que en nuestro estudio la frecuencia de las diversas estirpes fue diferente a lo referido en otras series, ya que encontramos un claro predominio de mesotelioma epitelial. Esto último nos conduce a especular que el tipo de asbesto, o de otros factores que participan en el desarrollo del mesotelioma pleural, son diferentes a los que existen en otras regiones del mundo.

Referencias

1. Eastwood EH, Martin JP. A case of primary tumour of the pleura. *Lancet* 1921; i:172.
2. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960;17: 260-271.
3. Pisani RJ, Colby TV, Williams DE. Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc* 1988; 63(12):1234-1244.
4. Yates DH, Corrin B, Stidolph PN, Browne K. Malignant mesothelioma in South East England: clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax* 1997;52(6):507-512.
5. García-López MP, Barrera-Rodríguez R. Mesotelioma maligno: descripción clínica y radiológica de 45 casos con y sin exposición a asbestos. *Salud Publica Mex* 2000;42(6):511-519.
6. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients (diagnosis). *Cancer* 1993; 72(2):389-393.
7. Law MR, Hodson ME, Heard BE. Malignant mesothelioma of the pleura: relation between histological type and clinical behavior. *Thorax* 1982; 37(11):810-815.
8. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Statement on malignant mesothelioma in the United Kingdom. *Thorax* 2001;56(4):250-265.
9. Allen TC. Recognition of histopathologic patterns of diffuse malignant mesothelioma in differential diagnosis of pleural biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(11):1415-1420.
10. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, Jett JR, Ilstrup DM, Bernatz PE. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer* 1986;58(7):1540-1551.
11. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999;79(3-4):666-672.
12. Emri S, Demir AU. Malignant pleural mesothelioma in Turkey. 2000-2002. *Lung Cancer* 2004; 45(Suppl 1):S17-S20.
13. Pasetto R, Comba P, Marconi A. Mesothelioma associated with environmental exposures. *Med Lav* 2005;96(4):330-337.
14. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;353(15):1591-1603.
15. Ruffie P, Feld R, Minkin S, Cormier Y, Boutan-Laroze A, Ginsberg R, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989;7(8):1157-1168.
16. Villalba-Caloca J, Martínez-Heredero R. Frecuencia del mesotelioma maligno. Revisión clínica. Experiencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante 1998-2002. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2003;16(3):150-157.
17. Metintas M, Metintas S, Ucgun I, Gibbs AR, Harmanci E, Alatas F, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: effects of pretreatment clinical and laboratory characteristics. *Respir Med* 2001; 95(10):829-835.

**Carlos
Pérez-Guzmán et al.
Similitudes
en estirpes de
mesotelioma pleural**

18. Hebert A, Gallagher PJ. Pleural biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 1982;37(11): 816-821.
19. Metintas S, Metintas M, Ucgun 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(6):2224-2229.
20. Carthew P, Hill RJ, Edwards RE, Lee PN. Intrapleural administration of fibres induces mesothelioma in rats in the same relative order of hazards as occurs in man after exposure. *Hum Exp Toxicol* 1992; 11(6):530-534.
21. Strickler HD, Rosenberg PS, Devesa SS, Hertel J, Fraumeni JF Jr, Goedert JJ. Contamination of poliovirus vaccines with simian virus 40 (1995-1963) and subsequent cancer rates. *JAMA* 1998;279(4): 292-295.
22. Pass HI, Donington JS, Wu P, Rizzo P, Nishimura M, Kennedy R, et al. Human mesotheliomas contain the simian virus-40 regulatory region and large tumor antigen DNA sequences. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116(5):854-859.
23. Carbone M, Pass HI, Rizzo P, Marinetti M, Di Muzio M, Mew DJ, et al. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994;9(6):1781-1790.
24. Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995;345(8949):535-539.
25. Yano E, Wang ZM, Wang XR, Wang MZ, Lan YJ. Cancer mortality among workers exposed to amphibole-free chrysotile asbestos. *Am J Epidemiol* 2001;154(6):538-543.
26. Brown K. Asbestos related disorders. En: Parkes WR, editor. *Occupational lung disorders*. Third edition. Oxford, United Kingdom: Butterworth-Heinemann; 1994. p. 479-484.
27. Villena-Garrido V, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Álvarez-Martínez C, Rey-Terrón L, Sotelo MT, et al. Mesotelioma pleural: experiencia durante 9 años y descripción de 62 casos. *Arch Bronconeumol* 2004;40(5):203-208.
28. Adams RF, Gray W, Davies RJ, Gleeson FV. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2001;120(6):1798-1802.
29. Ray CS, Bordow RA. Neoplastic disease of the pleura. En: Bordow RA, Moser KM, editors. *Manual of clinical problems in pulmonary medicine*. Fourth edition. Boston: Little, Brown; 1996. p. 487-491. 