

52° Congreso Argentino de Cirugía Torácica
Relato Oficial de la Sociedad Argentina de Cirugía Torácica
Relator: Dr. Alejandro H. Ficarra, MAAC

Prólogo

Agradezco profundamente a las autoridades de la Sociedad Argentina de Cirugía Torácica, el haber sido designado Relator en el 52° Congreso Argentino de Cirugía Torácica acerca del tema Mesotelioma Pleural.

Constituye para mí un honor y un desafío tratar de actualizar y dar lineamientos a una patología de incidencia creciente, de difícil y controvertido tratamiento y en el cual múltiples alternativas terapéuticas se incorporan permanentemente.

Quiero agradecer a mis jefes y compañeros del equipo quirúrgico del Servicio de Cirugía Torácica y Cardiovascular, del cual formo parte integrante desde hace 26 años, por su inestimable colaboración, así como también por su experiencia y casuística brindada.

A mi esposa Ana Lía, quien colaboró con dedicación, entusiasmo e idoneidad en la confección de este relato, a mis hijos Florencia, Andrés y Camila por la paciencia y las horas no compartidas y, finalmente, a las firmas Roemmers, Mediton y Hyaltec Argentina por sus desinteresados aportes.

MESOTELIOMA PLEURAL

Las primeras descripciones de tumores pleurales primarios se atribuyen a Lietaud (1767) y a Wagner (1870). Klemperer y Rabin³², en 1931, por primera vez dividieron los tumores pleurales en localizados y difusos.

El mesotelioma maligno difuso es la variedad más frecuente, constituyendo el 75% de los tumores primitivos de pleura, su pronóstico es ominoso y está relacionado con la exposición a asbestos, en EEUU y otros países industrializados.

El mesotelioma localizado, menos frecuente, constituye el 25% restante de las neoplasias pleurales, su histopatogenia y comportamiento clínico es diferente a la variedad difusa y debe ser analizado separadamente. Ha recibido distintas denominaciones: *fibroma pleural*, *mesotelioma fibroso pleural*, *fibroma submesotelial*, *tumor fibroso pleural localizado* o *tumor fibroso solitario de pleura*.

TUMOR FIBROSO LOCALIZADO DE PLEURA

Clínica

El tumor fibroso solitario localizado de pleura puede presentarse en todas las edades, pero con mayor frecuencia entre la 6^{ta} y 7^{ma} década de la vida¹⁶, con predominancia en el sexo femenino^{2, 42} y ocasionalmente incidencia familiar, estudios inmunohistoquímicos y de microscopía electrónica⁴³, sugieren su origen en el tejido conectivo submesotelial.

Son asintomáticos, hallazgo radiográfico en el 40% al 60% de los casos y acompañados de sintomatología torácica inespecífica en el resto^{12, 33, 37, 42, 53,70}. Pueden asociarse a síndromes paraneoplásicos, como osteoartropatía hipertrófica, hipocratismo digital^{16, 37}, hipoglicemia (Síndrome de Doege-Potter)^{13, 14, 15} y galactorrea⁴³.

Anatomía Patológica

Son tumores circunscriptos, encapsulados, pedunculados o sésiles, cuya base de implantación se halla en la pleura visceral en el 75 a 80% de los casos. Existen casos de crecimiento intraparenquimatoso pulmonar^{3, 42}. Las adherencias inflamatorias peritumorales son frecuentes, pudiendo contener tumor microscópico^{2, 21, 33, 37}. De lento crecimiento adquiriendo en ocasiones grandes dimensiones hasta ocupar todo un hemitórax^{15, 70}, pudiendo comprimir órganos mediastínicos, cavidades cardíacas y grandes vasos (aurícula derecha y vena cava inferior). Pueden asociarse a derrame pleural^{2, 53}, presentar calcificación tumoral^{3, 16, 21, 33} y ser múltiples^{2, 42, 71}. Histológicamente están compuestos por células fusiformes distribuidas al azar en una matriz colágena, con áreas de hiper e hipocelularidad en el mismo tumor. Ocasionalmente la presencia de hipervascularización puede dar aspecto histológico similar al hemangiopericitoma²¹.

Métodos de Diagnóstico

La radiografía simple de tórax permite una orientación inicial y por su carácter peduncular están descriptos cambios de forma y posición tumoral con los diferentes decúbitos⁴³. La tomografía axial computada (TAC) carece de especificidad diagnóstica y la diferenciación con tumores de pared torácica, mediastinales o pulmonares es, a veces, difícil^{12, 37}. La resonancia magnética nuclear (RMN) solo muestra el carácter fibroso de la lesión. La tomografía con emisión de positrones (18 FG-PET SCAN) mostró hipercaptación solo en tumores malignos, pero el escaso número de pacientes en las series publicadas limitan su validez y rol³³. La punción percutánea guiada por tomografía computada es diagnóstica en el 55% de los casos, aunque Weynard, en 5

pacientes, obtuvo una positividad diagnóstica del 100% con la utilización de aguja Trucut.

El *diagnóstico definitivo* y su diferenciación con otros tumores¹⁶ solo puede llevarse a cabo luego de un exhaustivo estudio histopatológico de la pieza tumoral en su totalidad, el cual también es imprescindible para determinar su malignidad o benignidad, sobre todo en los tumores gigantes, dado el carácter heterogéneo de estas neoplasias, su comportamiento biológico impredecible, no siempre relacionado con sus caracteres histológicos²¹.

England²¹ estableció criterios de malignidad histológica como: hiper celularidad, apiñamiento y sobreposición nuclear, pleomorfismo, hemorragia, necrosis intratumoral y elevada actividad mitótica. En función de estos caracteres histopatológicos el porcentaje de malignidad en las series publicadas osciló entre el 36 y el 40%^{2, 21, 33, 37, 53}. Tumores con diámetro mayor a 8 cm con pleomorfismo aislado, pueden ser considerados como variedad intermedia de malignidad⁵³.

Los estudios por inmunomarcación muestran negatividad a la queratina y positividad a la vimentina, al anticuerpo CD34, al receptor hormonal de progesterona y al factor prooncogénico bcl-2 antiapoptótico. Este último permite el diagnóstico diferencial con el hemangiopericitoma, que puede ser positivo al CD34 pero negativo al bcl-2 antiapoptótico. Estudios citogenéticos demostraron que la mutación en el gen proapoptótico p53, la positividad a los antígenos ki67 y CD31 y la ausencia de expresión del antígeno CD34 se han relacionado con un carácter agresivo y mal pronóstico de la neoplasia¹⁶.

De Perrot y col¹⁶ propusieron una **estadificación** en cinco grupos, en función de los caracteres macroscópicos del tumor: peduncular o sésil, único o múltiple; su rasgo histológico: benigno o maligno, basado en los criterios de England²¹; presencia o ausencia de metástasis, la cual tendría implicancia pronóstica y terapéutica

Tratamiento

El tratamiento definitivo es la exéresis quirúrgica. Toracotomía posterolateral, axilar con preservación muscular, doble toracotomía y hemiclámshell han sido empleadas. Recientemente la videotoracoscopia se utilizó en tumores menores de 5 cm de diámetro^{12, 33, 37, 71}.

La resección tumoral debe incluir su base de implante, con un amplio margen oncológico requiriendo a veces el auxilio de la biopsia por congelación^{12, 37}; puede incluir parte de los tejidos vecinos (pulmón, pericardio, pared torácica, diafragma)³⁷.

La resección en cuña pulmonar es habitualmente suficiente para tumores pedunculados con implante en pleura visceral. Resecciones mayores (lobectomía, broncoplastia, neumonectomía)^{2, 3, 12, 16, 33, 53, 70, 71}, son excepcionales (menos del 3% de los casos) y necesarias en tumores voluminosos, sésiles que comprometen en profundidad el parénquima pulmonar (fibromas invertidos). La pleuroneumonectomía fue empleada por Zhang y col en un paciente con nódulos múltiples diseminados en pleura visceral y por Veronesi asociada a pericardiectomía en un tumor gigante.

La radioterapia y/o quimioterapia coadyuvante postoperatoria fueron utilizadas ocasionalmente en tumores malignos sésiles¹⁶, resecciones oncológicas incompletas⁷¹, recidiva local^{2, 12} o metástasis³⁷, con sobrevividas prolongadas de más de 20 años⁷¹, pero su rol no ha sido sistemáticamente evaluado.

Evolución

La recidiva tumoral local se observó en el 2% de los tumores fibrosos localizados pedunculados benignos y en el 19% de los tumores malignos²¹; de Perrot y col en su revisión de 185 pacientes¹⁶ observaron que en tumores en estadio III (sésiles e histológicamente malignos) la recidiva local fue del 63%. La malignización de la recidiva local de un tumor originalmente benigno es un hecho frecuente, ante lo cual podría estar indicada una nueva exéresis. Las metástasis a distancia son raras⁷⁰.

Experiencia de nuestro equipo de trabajo

Nuestra experiencia está compuesta por 24 pacientes, 17 mujeres y 7 hombres con una edad promedio de 55.8 años (Rango: 34 -76 años).

Dieciséis pacientes eran asintomáticos (hallazgo radiográfico), ocho pacientes presentaban síntomas torácicos, 2 pacientes (8.3 %) osteoartropatía hipertrófica e hipocratismo digital y un paciente (4.1%) derrame pleural. En etapa temprana de nuestra experiencia, en un paciente, ante la sospecha de disgenesia pulmonar, se efectuó angioneumografía que demostró una hipervascularización tumoral. La TAC y, a posteriori la RMN constituyeron los exámenes radiológicos de rutina. En 3 pacientes se efectuó punción transtorácica bajo tomografía siendo negativa para células neoplásicas en 1, positiva para fibroma en 1 y positiva para adenocarcinoma en el restante.

La vía de abordaje fue la toracotomía en 23 pacientes y la esternotomía en el restante. La resección tumoral fue completa incluyendo la base de implantación tumoral en todos los pacientes; en uno de ellos, portador de un tumor sésil originado

en pleura parietal, fue necesario efectuar resección ampliada de pared costal y reemplazo con malla de Marlex.

La mortalidad postoperatoria fue del 0%, un paciente requirió una reoperación por sangrado. El diámetro promedio tumoral fue de 15 cm (Rango: 3 a 36 cm) y, en 7 pacientes, el peso promedio de 1450 g (Rango: 960-2245 g).

Anatomopatológicamente en 3 pacientes (12,5%) el tumor presentaba caracteres macroscópicos y microscópicos de malignidad. En uno el diagnóstico diferencial con el hemangiopericitoma pulmonar fue realizado por inmunomarcación (Ag CD34).

Una paciente portadora de un tumor fibroso localizado maligno falleció a los 4 meses por recidiva local, 1 paciente falleció a los 3 años por carcinoma de vesícula. Una paciente operada de un tumor fibroso benigno presentó una recidiva local a los 2 años, pero no aceptó tratamiento quirúrgico, desconociéndose su evolución posterior. En los 21 pacientes restantes la supervivencia promedio fue de 11 años (Rango: 4-20 años) y sin evidencia de enfermedad. Es necesario destacar que una paciente portadora de un tumor fibroso localizado pleural maligno se halla viva y libre de enfermedad 14 años luego de la exéresis quirúrgica.

Conclusiones

1. La exéresis quirúrgica completa, ampliada y con margen oncológico adecuado es el tratamiento de elección y permite el diagnóstico preciso, así como también su carácter benigno o maligno.
2. Su pronóstico es favorable aún en los tumores malignos.
3. La recidiva local ocurre en el 2% de los tumores benignos y el 20% de los malignos, habitualmente en los primeros 2 años tras la resección, por lo cual el seguimiento radiológico y tomográfico semestral es mandatorio.
4. Ante una recidiva está indicada una nueva exéresis, pues la muerte se produce por invasión local, las metástasis a distancia son raras.
5. La utilidad de la quimioterapia y/o radioterapia es limitada.

MESOTELIOMA MALIGNO DIFUSO DE PLEURA

El mesotelioma pleural maligno difuso (MPM) presenta una mayor incidencia entre la 4^{ta} y 8^{va} década de la vida, habiéndose también publicado casos en niños^{10, 30}, con predominancia en el sexo masculino. Su incidencia se ha incrementado en los últimos años. Aunque ha sido descripta su regresión espontánea⁵¹, así como también

mesoteliomas malignos epiteliales localizados⁴⁵, el tumor crece implacablemente y compromete en su totalidad la pleura. En su etapa inicial se acompaña de derrame pleural masivo y en su evolución posterior provoca fusión de ambas hojas, obliteración de la cavidad pleural, desaparición del derrame y, en estadio más avanzado, invade órganos vecinos, pulmón, diafragma, pared torácica, corazón, grandes vasos, esófago, columna vertebral y médula espinal.

La sintomatología clínica torácica depende del diagnóstico precoz, que en su fase temprana, está dominado por el derrame pleural masivo, el consiguiente desplazamiento mediastínico y la disnea; posteriormente aparecen síntomas provocados por la invasión y compromiso de los órganos vecinos, de los cuales el dolor torácico por invasión de los nervios intercostales es un síntoma de mal pronóstico. Se han descrito casos con un patrón miliar similar a tuberculosis³¹. Las metástasis hematógenas son frecuentes en niños¹⁰, pero aparecen tardíamente en adultos y en estadios terminales de la enfermedad (pulmón y pleura contralateral, peritoneo, riñones, hígado, glándulas suprarrenales). Habitualmente son hallazgos de autopsia y raramente son causa de muerte, la misma se produce habitualmente por progresión local del tumor, en un período de 4 meses a un año. La hiperplaquetosis (> 400.000 plaq/ mm³) es habitual en los exámenes de laboratorio y constituye uno de los factores asociados a la elevada incidencia (27.7%) de eventos tromboembólicos en pacientes con mesotelioma.

Etiopatogenia

Wagner, en 1960, fue el primero en señalar la asociación de este tumor con la exposición a asbestos. El Simian Virus 40 (SV40), la radioterapia y la ingestión de Isoniazida durante el embarazo¹⁰ también han sido involucrados como agentes etiológicos.

Anatomía Patológica

Histogenéticamente se origina a partir de las células mesoteliales “madres” pluripotenciales, las cuales pueden diferenciarse en epiteliales y mesenquimáticas, siendo habitual hallar ambos tipos celulares en un mismo tumor, por lo cual anatomopatológicamente se dividen en: *epitelial* (70% de los casos), *sarcomatoso* (15% de los casos) y *mixto* (15% restante).

Diagnóstico

El examen citológico del líquido pleural es positivo en el 61% de los casos⁷, la presencia de ácido hialurónico en el mismo sería indicativo de mesotelioma y la positividad del antígeno carcinoembrionario excluiría el diagnóstico de mesotelioma a favor de adenocarcinoma. La biopsia pleural con aguja es diagnóstica en el 39 al 60%⁷. Es necesario destacar, además, que derrame pleural no neoplásico y paquipleuritis benigna en placas están presentes en el 50% de las personas expuestas a la inhalación de asbestos. La broncofibroscopía solo ayuda a excluir un carcinoma broncogénico. La obtención de una biopsia pleural de suficiente material para permitir el diagnóstico definitivo requiere de métodos invasivos como la toracoscopía rígida, preconizada por Boutin⁷ y la videotoracoscopía²⁸ que permite, además, obtener múltiples biopsias y efectuar una evaluación inicial de la extensión de la enfermedad⁶. Ambos procedimientos requieren un espacio pleural libre, la ulterior obliteración de la cavidad pleural requiere una biopsia a cielo abierto mediante toracotomía lateral.

En casos de histología dudosa y diagnóstico diferencial difícil con carcinomatosis pleural de otra etiología, la inmunomarcación para identificación de citoqueratina, calretinina y mesotelina permite el diagnóstico de certeza.

Métodos de Diagnóstico

La TAC evalúa la extensión locoregional y el volumen tumoral. La RMN, ha demostrado ser levemente superior en cuanto a la detección de invasión del diafragma y pared torácica. Su sensibilidad y especificidad aumentan considerablemente cuando se asocia a la administración endovenosa de *gadolinio*, su limitación se halla en la detección de invasión pericárdica y metástasis ganglionares. El 18 FG-PET SCAN es útil en la detección de metástasis oculta (aproximadamente 10% de los pacientes) y, con un valor de captación elevado (superior a 10), se asocia a la presencia de metástasis ganglionares extrapleurales (N₂)²⁵, lo cual reflejaría un comportamiento biológico más agresivo del tumor, peor pronóstico y probable cambio terapéutico.

La mediastinoscopía cervical⁵² es realizada habitualmente independientemente del tamaño de los ganglios linfáticos en la TAC, a pesar de esto, su negatividad tiene un valor predictivo del 68%¹⁷ debido a la presencia de metástasis mediastínicas (N₂) en ganglios peridiafragmáticos, mamarios internos y periesofágicos no accesibles al mediastinoscopio, dado los diferentes patrones de drenaje linfático de las pleuras parietal y visceral^{19, 61, 69}.

El ecocardiograma evalúa invasión tumoral intrapericárdica, derrame y función miocárdica (fracción de eyección)

La laparoscopia asociada al lavado peritoneal para detección de células neoplásicas permite excluir invasión transdiafragmática y metástasis peritoneal. La toracoscopia contralateral es preconizada por Álvarez y col.

Existen varios **criterios de estadificación**, desde el original de Butchart¹¹, al más recientemente elaborado por el *Grupo Internacional Interesado en el Mesotelioma (IMIG)*⁶², el que, mediante una participación multicéntrica, ha desarrollado un esquema de estadificación en cuatro estadios, basado en el TNM.

Tratamiento

Dado la extensión de esta afección tumoral, lograr una exéresis oncológica implica llevar a cabo una intervención quirúrgica de gran magnitud, que se acompaña de una elevada tasa de complicaciones postoperatorias, cuyo manejo la torna no accesible a muchos centros quirúrgicos; esto, sumado al mal pronóstico de la neoplasia, justificó que algunos autores preconizaran el no tratamiento de la misma³⁵ o tan solo terapia de sostén. Otros han propuesto tratamientos paliativos del derrame pleural a través de pleurodesis con talco-tetraciclina-corynebacterium Parvum o mostaza nitrogenada^{48, 65} o shunt pleuroperitoneal de Denver.

La efectividad de la radioterapia está limitada por el carácter difuso y extenso de la neoplasia y la radiosensibilidad de los órganos adyacentes a la cavidad pleural. La dosis para lograr un efecto terapéutico no debe ser inferior a los 40 Gy en el hemitórax afectado. Su utilidad se limita a su rol coadyuvante postoperatorio⁵⁹ o para prevenir la siembra local tumoral tras procedimientos diagnósticos⁸. La reciente introducción de radioterapia de intensidad modulada ha sido de utilidad en algunos pacientes¹.

La quimioterapia ha sido utilizada en forma sistémica, intracavitaria y en los últimos años como terapia neoadyuvante.

- *Quimioterapia Sistémica*: su eficacia en el MPM en los últimos 30 años ha sido evaluada predominantemente utilizando monodrogas, en estudios clínicos no controlados y cuya tasa de respuestas objetivas podrían ser clasificados como bajas (<10%), moderadas (10-15%) o altas (>20%). Los resultados de estos estudios requieren ser interpretados con precaución, por diferir en diseño, selección de pacientes, criterios de respuesta, tamaño de muestra y potencia. Sin embargo, algunas conclusiones pueden extraerse de un meta análisis de estos estudios²³. La

mayoría de los agentes usados como monodroga (metotrexato, vinelrobine, irinotecan, doxorubicina) a excepción del cisplatino, mostraron baja tasa de respuesta²⁰. El uso de combinaciones de drogas^{49, 72} ha provocado respuestas que oscilaron desde el 0% al 50%. Vogelzang y col fueron los primeros en reportar el aumento de la eficacia de la combinación de cisplatino y perimetrexed⁷². La incidencia de efectos tóxicos colaterales durante el tratamiento quimioterápico es significativa; además, la evaluación de la respuesta es difícil puesto que la desaparición del derrame pleural (utilizado como parámetro radiológico de respuesta) puede implicar progresión natural de enfermedad y no mejoría.

- *Quimioterapia intracavitaria*: permite una mayor concentración local de la droga y minimiza los efectos tóxicos sistémicos, su aplicación requiere la presencia de un espacio pleural libre. Ha sido utilizada como complemento de procedimientos quirúrgicos, sea pleurectomía³⁶ pleuroneumonectomía, e incluso como lavado intrapleural hipertérmico tras pleurectomía⁵⁵.

- *Quimioterapia neoadyuvante*: Weder y col⁷³, mediante combinación de cisplatino y gencitabina preoperatoria, obtuvieron una respuesta parcial al tratamiento en 32% de los pacientes; otros autores, utilizando gencitabina-pemetrexed y vinelrobina-cisplatino, publicaron una mayor incidencia de insuficiencia respiratoria post pleuroneumonectomía; en contraposición, un estudio multicéntrico suizo demostró que el tratamiento quimioterápico neoadyuvante no incrementó la morbimortalidad postoperatoria, aunque su impacto en la sobrevida no fue publicada todavía.

La braquiterapia, aplicación intrapleural de isótopos radioactivos (P-32, I-125, Ir-192), se utilizó como método complementario de exéresis paliativas (pleurectomía subtotal) para tratar enfermedad residual macroscópica sobre todo en mediastino superior, diafragma y cisuras interlobares⁴⁰.

La terapia fotodinámica, mediante el uso de fotosensibilizadores, fotofrina, temoporina²⁷, captados de preferencia por las células tumorales, fue empleada intraoperatoriamente para control de la rediviva local. Con la utilización de protoporfirinas se observó una mayor incidencia de fístula bronquial.

Otras alternativas terapéuticas han sido desarrolladas y aplicadas⁵⁰, tales como la inmunoterapia mediante el uso de citoquinas (linfoquinas): interferón gamma, macrófagos autólogos activados con interferón, interleukina 2³⁶ y la terapia genética: a) a través del mecanismo del *gen suicida* (gen de la timidín quinasa del Herpes Simple)²⁹, que convertiría a las células neoplásicas en sensibles al ganciclovir; b) induciendo apoptosis tumoral mediante la inhibición de la proteína antiapoptótica bcl-

xl con oligonucleótidos⁵⁸ y c) mediante interferón beta codificado a través de un adenovirus.

Los procedimientos quirúrgicos incluyen: 1) la **pleurectomía subtotal**^{9, 36, 40}, que constituye la resección de la pleura parietal costal; 2) la **pleurectomía total-radical** (decorticación) que, además de la pleura parietal, implica la resección completa de la pleura visceral, pericardiectomía, resección total del diafragma y el reemplazo de estas estructuras por prótesis^{39, 56}. Como procedimiento curativo, estaría indicada en estadios I y II (IMIG); en general es un procedimiento paliativo para control del derrame pleural, en pacientes con metástasis ganglionares³⁹ o con reserva cardiopulmonar comprometida^{39, 55, 56, 63}. La vía de abordaje habitual es a través de una toracotomía aunque se ha descrito en el caso de la pleurectomía subtotal su realización a través de videotoracoscopia^{28, 46}. El porcentaje de recidiva local tumoral es elevado²⁶; y 3) la **pleuroneumectomía ampliada** (resección de pleuras parietal y visceral, pulmón, pericardio y diafragma) es el procedimiento oncológico de elección para extirpar la masa tumoral⁶⁸; sobre 217 cirujanos torácicos encuestados (CTSNet, Julio 2001) 49.3% votó a favor de su aplicación en el MPM en estadio temprano, la vía de abordaje es a través de una toracotomía posterolateral, doble toracotomía, o esternotomía para procedimientos del lado derecho¹⁸. La recidiva local es menor, pero se acompaña de una mayor morbilidad postoperatoria.

Tratamiento multimodal

Pacientes cuidadosamente seleccionados, portadores de tumores en estadios I, II, y III (excluido de este último el N₂) de la estadificación propuesta por el IMIG⁶², menores de 75 años, con ausencia de comorbilidades y con una reserva cardiopulmonar adecuada, fueron enrolados en un protocolo de tratamiento multimodal curativo, siguiendo los postulados de Sugarbaker y otros autores, que incluye pleuroneumectomía ampliada, radioterapia y quimioterapia sistémica^{6, 38, 44, 49, 64, 66}.

Desde el punto de vista quirúrgico oncológico, el margen libre de tumor constituye un factor pronóstico importante en cuanto a sobrevida, la misma fue del 44% a 2 años en pacientes con márgenes negativos versus 33% con márgenes positivos⁶⁶, esta diferencia se acentuó aún más cuando tales márgenes se evaluaron con técnicas inmunohistoquímicas (detección de antígenos calretinina y mesotelina)⁴⁴: 49% con márgenes negativos versus 13% con márgenes positivos.

*Nuestra primera modificación técnica*⁴⁷ permitió ampliar el margen oncológico incorporando los músculos intercostales y la fascia endotorácica a la pieza de resección tumoral, en contraposición a lo argumentado por Lewis³⁵ quien cuestionó la

utilidad de la pleuroneumectomía en el tratamiento del MPM, pues la pleura parietal no impide la infiltración tumoral en la musculatura intercostal y hasta entonces no existía ninguna técnica quirúrgica que superara tal inconveniente.

Si bien la mortalidad perioperatoria que acompañó a la pleuroneumectomía en su etapa inicial fue elevada (31% en la serie de Butchart y col, 1976)¹¹; la cuidadosa selección de pacientes, el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, el tratamiento precoz y agresivo de las complicaciones postoperatorias, posibilitaron una disminución significativa de la misma (3.4% en la serie de Sugarbaker y col, 2004)⁶⁷. A pesar de ello, la tasa de morbilidad continua siendo elevada: 60.4% y 63.4% en las series de Sugarbaker y Stewart, respectivamente. De Perrot y col, mediante análisis de multivariación demostraron mayor incidencia de complicaciones asociada al mayor número de transfusiones de hematíes y en procedimientos del lado derecho.

*Nuestra segunda modificación técnica*⁴⁷, la reconstrucción de la pared torácica mediante la técnica de la toracoplastia osteoplástica de Björk⁵, permite obliterar la cavidad residual post pleuroneumectomía y disminuir las complicaciones infecciosas favorecidas por la presencia de prótesis pericárdica y diafragmática, no interfiriendo la rehabilitación kinésica y produciendo mínima deformidad de la pared torácica.

Cirujanos argentinos (Rodríguez Sadi y col⁵⁷, Mercurio y col⁴¹, Esteva y col²²) han publicado su experiencia utilizando la pleuroneumectomía en el tratamiento de esta afección.

El seguimiento a largo plazo demostró que la pleuroneumectomía ampliada como único tratamiento no prolongó la sobrevida⁶⁰ puesto que la recidiva local y en mayor proporción la enfermedad metastásica, fundamentalmente en pleura, pulmón contralateral y peritoneo, continúa siendo un inconveniente en la mayor parte de las series publicadas; de modo tal que, como parte del tratamiento multimodal, los pacientes luego de 4 a 6 semanas de la intervención quirúrgica son sometidos a un régimen quimioterápico utilizando combinación de drogas (paclitaxel-carboplatino)^{6, 38, 66}, (cisplatino-gencitabina)⁴⁴ para prevenir la enfermedad metastásica. Tras completar tal régimen se administra radioterapia mediante acelerador lineal a dosis de 30 Gy en hemitórax operado, 40 Gy en mediastino y dosis adicionales de refuerzo, de 10 a 50 Gy, en áreas de tumor residual macroscópico, márgenes de resección con infiltración tumoral histológica y adenopatías mediastínicas metastásicas, esquema similar pero con dosis mayor (54 Gy) al empleado por Rusch y col⁵⁹, sobre el hemitórax operado, toracotomía y orificios de drenaje, para prevenir la recidiva local. Puede administrarse concomitantemente al tratamiento radiante paclitaxel. Luego de 4 a 6 semanas de

completado el mismo se administran 2 ciclos adicionales de paclitaxel y carboplatino^{6, 38, 44, 66}. Utilizando tal enfoque terapéutico Sugarbaker y col⁶⁶ lograron en pacientes con MPM epiteliales, resecados mediante pleuroneumonectomía ampliada, con márgenes libres de tumor y ausencia de adenopatías mediastínicas, sobrevivida a 2 y 5 años del 68% y 46% respectivamente. El porcentaje de pacientes que pudo ser incluido en este protocolo terapéutico multimodal osciló desde el 33% de la serie de Sugarbaker⁶⁶ al 6.8% de la serie de Borasio⁶.

Experiencia de nuestro equipo de trabajo

Setenta y tres pacientes portadores de MPM difuso fueron evaluados por nuestro equipo de trabajo, la edad promedio fue de 61.6 años (Rango: 33 a 79 años), 56 hombres y 17 mujeres.

Todos los pacientes presentaban síntomas torácicos inespecíficos (tos, disnea, dolor). El diagnóstico de MPM difuso se obtuvo mediante: biopsia pleural con aguja y examen citológico del líquido pleural (11 pac), biopsia de adenopatía traqueal por mediastinoscopia (1pac), biopsia de adenopatía supraclavicular (1 pac), toracoscopia con toracoscopio rígido (4 pac), videotoracoscopia (14 pac) y toracotomía-biopsia a cielo abierto (42 pac).

Como métodos complementarios para la evaluación locoregional de la neoplasia la TAC de tórax fue utilizada desde 1975 y, aproximadamente, en 1990 se agregó la RMN. En los últimos pacientes de nuestra experiencia incorporamos la mediastinoscopia cervical, en aquellos que consideramos viables de ser sometidos a una resección con criterio curativo (pleuroneumonectomía ampliada), lo cual nos permitió excluir un paciente. Otros exámenes fueron efectuados de acuerdo a los hallazgos clínicos (biopsia supraclavicular en 1 paciente)

En 28 pacientes no se efectuó tratamiento por enfermedad y/o edad avanzada, reserva cardiopulmonar disminuida y/o comorbilidades. En 9 pacientes se efectuó pleurodesis con talco, en 19 pleurectomía subtotal y en 17 (23.3%) pleuroneumonectomía.

Desde 1992 hasta el presente en los 14 pacientes consecutivos más recientes, se empleó la técnica propuesta por Sugarbaker y col⁶⁸ ampliada con exéresis de los músculos intercostales y reconstrucción de la pared torácica mediante la toracoplastia de Björk^{5, 24, 47}, población que merece un análisis más cuidadoso y exhaustivo.

A diferencia del abordaje propuesto por el autor⁶⁸, utilizamos dos toracotomías^{24, 47}, una posterolateral amplia convencional y otra más pequeña lateral e

inferior a nivel del 9^{no} espacio intercostal al igual que Probst y col, en primer término se efectúa un legrado subperióstico de los arcos de los arcos costales 2^{do} al 7^{mo} de manera tal que los músculos intercostales son incorporados a la pieza de resección tumoral, quedando las costillas en su lugar a la manera de la técnica en “jaula de pájaro” de Ribeiro-Netto⁵⁴, la disección se continua hacia el vértice del tórax, a través del tejido graso extrapleural, respetando los vasos mamarios internos y la vena ácigos en el lado derecho, hasta visualizar el bronquio fuente y la vena cava superior. Una sonda nasogástrica previamente colocada ayuda en la disección del esófago en casos difíciles. En las resecciones izquierdas se evita la disección del espacio retroaórtico para no lesionar los vasos intercostales; la segunda toracotomía inferior facilita la exéresis diafragmática, comenzando a nivel posterolateral, seccionándolo en forma radiada hacia el pericardio, por fuera del hiatus de la vena cava inferior, la aorta descendente y el esófago, y separando, de ser posible, el peritoneo subyacente mediante disección roma. Se continua luego con la pericardiotomía por delante del nervio frénico, disección, ligadura y sección intrapericárdica de vasos pulmonares, sección retrohiliar del pericardio, disección, sección y cierre del bronquio fuente y, finalmente, linfadenectomía subcarinal. La reconstrucción del pericardio se efectuó con malla de Marlex fenestrada, comenzando en el pericardio posterior⁶⁷ y finalmente, si el peritoneo se incluyó en la pieza de resección, el hemidiafragma se reconstruyó con malla de politetrafluoroetileno^{24, 47, 68}. La reconstrucción de la pared torácica se efectuó mediante la técnica de toracoplastia osteoplástica de Björk⁵, los extremos posteriores de las costillas 2^{da} a 7^{ma} son resecados y fijados a las apófisis transversales vertebrales dos espacios por debajo con suturas de nylon o acero inoxidable.

La mortalidad perioperatoria fue del 28.5% (4 pacientes); el perfeccionamiento técnico quirúrgico y el cuidado postoperatorio permitió disminuir tal cifra de mortalidad al 11% (1 paciente de los últimos 9 operados). Un paciente (7.1%) presentó empiema tratado mediante ventana pleurocutánea, exéresis parche diafragmático y toracoplastia de Alexander con posterior curación.

Histopatológicamente existió un predominio epitelial, 10 pacientes (71.4%). Tumor residual microscópico en los márgenes de resección se halló en 2 pacientes (14.1%), inferior al 60% de la serie de Sugarbaker⁶⁶. En 1 de ellos existía infiltración adventicial del bronquio fuente y de la grasa pericárdica en el restante, al cual deliberadamente no se efectuó pericardiectomía por haber sido sometido a cirugía cardíaca previa. Un paciente presentó un nódulo tumoral, posiblemente por siembra tumoral durante el procedimiento diagnóstico.

Cinco pacientes (35.7%) presentaron metástasis ganglionares, hiliares y mediastinales en 3, hiliares en 1 y mediastinales en el restante. Dos pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia postoperatoria y 1 paciente solo quimioterapia.

La sobrevida promedio fue de 13.4 meses y la sobrevida actuarial del 32.1% a 3 años. Ocho pacientes fallecieron en un período de 5 a 13 meses; 3 por recidiva local, 1 por metástasis pleural contralateral, 1 por metástasis peritoneal, 1 por metástasis sistémica y 2 por causas no relacionadas a la neoplasia. Dos pacientes en los cuales pudo completarse el tratamiento multimodal se encuentran vivos a los 5 y 6 años respectivamente, libres de enfermedad.

Conclusiones

1. Una adecuada evaluación clínica y estadificación permite seleccionar un grupo de pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento multimodal con sobrevida a largo plazo y libres de enfermedad
2. La pleuroneumectomía ampliada es el procedimiento oncológico más eficaz y fue empleado en el estadio I, II y III (excluido el N₂) de la IMIG
3. Con nuestra modificación técnica el margen oncológico libre de tumor se logró en el 86.6% de los pacientes
4. Desafíos futuros: estudios randomizados, estadificación ganglionar, nuevas alternativas terapéuticas (terapia genética, inhibidores de la angiogénesis)

Bibliografía Recomendada

1. Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR et al. *Intensity-modulated radiation therapy: a novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55(3): 768-75.
2. Altinok T, Topçu S, Taştepe I et al. *Localized fibrous tumors of the pleura: clinical and surgical evaluation*. Ann Thorac Surg 2003; 76: 892-5.
3. Aufiero TX, McGary SA, Campbell DB et al. *Intrapulmonary benign fibrous tumor of the pleura*. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 549-51.
4. Aziz T, Jilaihawi A, Prakash D. *The management of malignant pleural mesothelioma; single centre experience in 10 years*. Eur J Cardio-thorac Surg 2002; 22: 298-305.
5. Björk VO. *The osteoplastic wall thoracic after pneumonectomy*. J Thorac Surg 1956; 32: 22.
6. Borasio P, Berruti A, Billé A et al. *Malignant pleural mesothelioma: clinicopathologic and survival characteristics in a consecutive series of 394 patients*. Eur J Cardio-thorac Surg 2008; 33: 307-13.
7. Boutin C, Rey F et al. *Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis*. Cancer 1993; 72(2): 389-93.
8. Boutin C, Rey F, Viallat JR et al. *Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy*. Chest 1995; 108: 754-8.
9. Brancatisano RP, Joseph MG, McCaughan BC. *Pleurectomy for mesothelioma*. Med J Aust 1991; 154(7): 455-7, 460.
10. Brenner J, Sordillo P, Magill GB. *Malignant mesothelioma in children: report of seven cases and review of the literature*. Med Pediatr Oncol 1981; 9(4): 367-73.
11. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC et al. *Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients*. Thorax 1976; 31: 15-24.

12. Cardillo G, Facciolo F, Cavazzana AO, Capece G, Gasparri R, Martelli M. *Localized (solitary) fibrous tumors of the pleura: an analysis of 55 patients*. Ann Thorac Surg 2000; 70: 1808-12.
13. Caruso ES, Brandolino M, Pomi J y col. *Mesotelioma pleural localizado asociado a hipoglucemia. Comunicación de 2 casos y recopilación de la literatura*. Rev Arg de Cirug 1994; 66: 216-20.
14. Chameberlain MH, Taggart DP. *Solitary fibrous tumor associated with hypoglycemia: an example of the Doedje-Potter syndrome*. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119(1): 185-7.
15. D'Andrilli A, Andreetti C, Ibrahim M et al. *The evolution of a pleural nodule into a giant fibrous tumor associated with hypoglycemic coma. Case report*. Eur J Cardio-thorac Surg 2007; 31: 955-7.
16. de Perrot M, Fischer S, Bründler MA et al. *Solitary fibrous tumors of the pleura*. Ann Thorac Surg 2002; 74: 285-93.
17. de Perrot M, Vy K, Andraku M et al. *Impact of lymph node metastasis on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma*. J Thor Cardiovasc Surg 2007; 133(1): 111-6.
18. Edwards JG, Martin-Ucar AE, Stewart DJ et al. *Right extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma via median sternotomy or thoracotomy? Short- and long-term results*. Eur J Cardio-thorac Surg 2007; 31: 759-64.
19. Edwards JG, Stewart DJ, Martin-Ucar AE et al. *The pattern of lymph node involvement influences outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma*. J Thorac-cardiovasc Surg 2006; 131(5): 981-7.
20. Ellis P, Davies AM et al. *The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guidelines*. J Thorac Oncol 2006; 1(6): 591-601.
21. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. *Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases*. Am J Surg Pathol 1989; 13(8): 640-58.
22. Esteva H, Cervio R, Núñez T, Mazzei JA. *Técnica de la pleuroneumectomía para la resección del mesotelioma pleural. Presentación de un caso*. Rev Argent Cirug 2002; 82(5-6): 210-2.
23. Fennel DA, Gaudino G, O'Byrne KJ et al. *Advances in the systemic therapy of malignant pleural mesothelioma*. Nat Clin Pract Oncol 2008; 5 (3): 136-47.
24. Ficarra A, Tomasini M, Milano S, Della Bianca JA y col. *Pleuroneumectomía ampliada en el tratamiento quirúrgico del mesotelioma maligno difuso de pleura. Experiencia*. Rev Argent Cirug 2004; 87(1-2): 1-8.
25. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Zawoski M, Dycoco J, Larson S, Rusch V. *Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma*. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 132(4): 763-8.
26. Flores RM, Pass HI, Venkatraman ES et al. *Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 135(3): 620-6.
27. Friedberg J, Mick R, Stevenson J et al. *A phase I study of Foscan-mediated photodynamic therapy and surgery in patients with mesothelioma*. Ann Thorac Surg, 2003; 75: 952-9.
28. Grossebner MW, Arifi AA, Goddard M et al. *Mesothelioma-VATS biopsy and lung mobilization improves diagnosis and palliation*. Eur J Cardio-thorac Surg 1999; 16: 619-23.
29. Harrison LH Jr, Schwarzenberger PO, Byrne PS et al. *Gene-modified PA1-STK cells home to tumor sites in patients with malignant pleural mesothelioma*. Ann Thorac Surg 2000; 70: 407-11.
30. Hosaka M, Ohde Y, Nakagawa K et al. *Malignant pleural mesothelioma in a 14-year-old boy with right aortic arch*. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 54: 458-61.
31. Huncharek M. *Miliary mesothelioma*. Chest 1994; 106: 605-6.
32. Klemperer P, Rabin CB. *Primary neoplasm of the pleura: a report of five cases*. Arch Pathol 1931; 11: 385-412.
33. Kohler M, Clarenbach C, Kestenholz P et al. *Diagnosis, treatment and long-term outcome of solitary fibrous tumours of the pleura*. Eur J Cardio-thorac Surg 2007; 32: 403-8.
34. Lee T, Everett D, Shu H et al. *Radical pleurectomy/decortication and intraoperative radiotherapy followed by conformal radiation with or without chemotherapy for malignant pleural mesothelioma*. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124(6): 1183-9.
35. Lewis RJ. *Mesothelioma: an incurable nonsurgically treatable disease*. (Letters to the editor). J Thorac and Cardiovasc Surg 1993; 105(5): 943-4.
36. Lucchi M, Chella A, Melfi F et al. *A phase II study of intrapleural immuno-chemotherapy, pleurectomy/decortication, radiotherapy, systemic chemotherapy and long-term sub-cutaneous IL-2 in stage II-III malignant pleural mesothelioma*. Eur J Cardio-thorac Surg 2007; 31: 529-35.
37. Magdeleinat P, Alifano M, Petino A et al. *Solitary fibrous tumors of the pleura: clinical characteristics, surgical treatment and outcome*. Eur J Cardio-thorac Surg 2002; 21: 1087-93.
38. Maggi G, Casadio C, Cianci R et al. *Trimodality management of malignant pleural mesothelioma*. Eur J Cardio-Thorac Surg 2001; 19: 346-50.

39. Martin-Ucar AE, Nakas A, Edwards JG et al. *Case-control study between extrapleural pneumonectomy and radical pleurectomy/decortication for pathological N2 malignant pleural mesothelioma*. Eur J Cardio-thorac Surg 2007; 31: 765-71.
40. McCormack P, Nagasaki F, Hilaris B et al. *Surgical treatment of pleural mesothelioma*. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84(6): 834-42.
41. Mercurio S, Poleri C, Carassai M y col. *Mesoteliomas malignos pleurales*. Medicina (Bs As) 1998; 58: 699-706.
42. Mezzetti M, Panigalli T et al. *Surgical experience of 15 solitary benign fibrous tumor of the pleura*. Critical Rev Oncol/Hematol 2003; 47: 29-33.
43. Milano MJ. *Benign mesothelioma*. En: Deslauriers J, Lacquet LK, eds. Thoracic surgery: surgical management of pleural diseases. International Trends in General Thoracic Surgery. Textbook 1990; Vol 6: 316-26.
44. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E et al. *The value of occult disease in resection margin and lymph node after extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma*. Ann Thorac Surg, 2008; 85: 1740-6.
45. Nakas A, Martin-Ucar A, Edwards J, Waller D. *Localised malignant pleural mesothelioma: a separate entity requiring aggressive local surgery*. Eur J Cardio-thorac Surg 2008; 33: 303-6.
46. Nakas A, Martin Ucar A, Edwards J, Waller D. *The role of video assisted thoracoscopic pleurectomy/decortication in the therapeutic management of malignant pleural mesothelioma*. Eur J Cardio-thorac Surg 2008; 33: 83-8.
47. Navarini E, Ficarra A. *A new surgical approach for diffuse malignant pleural mesothelioma*. South Am J Thorac Surg 1994; 3: 61-5.
48. Nazar J, Macías A. *Tratamiento quirúrgico paliativo del mesotelioma pleural maligno*. South Am J Thorac Surg 2001; 7(1): 1-8.
49. Neragi-Miandoab S. *Multimodality approach in management of malignant pleural mesothelioma*. Eur J Cardio-thorac Surg 2006; 29: 14-9.
50. Pass H, Robinson B, Testa J, Carbone M. *Emerging translational therapies for mesothelioma*. Chest 1999; 116: 455S-60S.
51. Pilling J, Nicholson A, Harmer C, Goldstraw P. *Prolonged survival due to spontaneous regression and surgical excision of malignant mesothelioma*. Ann Thorac Surg 2007; 83: 314-5.
52. Pilling J, Stewart D, Martin-Ucar A et al. *The case for routine cervical mediastinoscopy prior to radical surgery for malignant pleural mesothelioma*. Eur J Cardio-thorac Surg 2004; 25: 497-501.
53. Rena O, Filosso PL, Papalia E et al. *Solitary fibrous tumour of the pleura: surgical treatment*. Eur J Cardio-thorac Surg 2001; 19: 185-9.
54. Ribeiro Netto A. *Resecção extramusculoperiosteal em "Gaiola do Pasarinho" dos tumores malignos invasores da face costal, da parede torácica, dos tumores primarios ou secundarios da parede toracica do polmao patológico e dos empiemas pleurais crónicos*. Thesis. Docência-Livre, Cirurgia Geral. Faculdade de Ciencia Médicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1988.
55. Richards WG, Zellos L, Bueno R et al. *Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma*. J Clin Oncol 2006; 24(10): 1561-7.
56. Roberts JR. *Surgical treatment of mesothelioma: pleurectomy*. Chest 1999; 116(6): 446S-49S.
57. Rodríguez SV, Marangoni A, y col. *Mesoteliomas malignos de la pleura. Diagnóstico, tratamiento y evolución en una serie de 43 pacientes*. Rev Argent Cirug 2000; 79(1-2): 51-58.
58. Roy Smythe W, Mohuiddin I, Ozveran M, Cao X. *Antisense therapy for malignant mesothelioma with oligonucleotides targeting the bcl-xl gene product*. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123: 1191-8.
59. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman ES et al. *A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma*. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 22(4): 788-95.
60. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. *The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial*. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102(1): 1-9.
61. Rusch VW, Venkatraman ES. *Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically*. Ann Thorac Surg 1999; 68: 1799-804.
62. Rusch VW. *A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group*. Chest 1995; 108(4): 1122-8.
63. Rusch VW. *Pleurectomy/decortication in the setting of multimodality treatment for diffuse malignant pleural mesothelioma*. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1997; 9(4): 367-72.
64. Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM et al. *Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients*. Ann Thorac Surg 2008; 85: 257-64.

65. Şenyiğit A, Bayram H, Babayiğit C et al. *Comparison of the effectiveness of some pleural sclerosing agents used for control of effusions in malignant pleural mesothelioma: a review of 117 cases.* Respiration 2000; 67(6): 623-9.
66. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklish M et al. *Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients.* J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117(1): 54-63.
67. Sugarbaker DJ, Jaklitsch M, Bueno R et al. *Prevention, early detection and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies.* J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128(1): 138-46.
68. Sugarbaker DJ, Mentzer SJ, Strauss G. *Extrapleural pneumonectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma.* Ann Thorac Surg 1992; 54: 941-6.
69. Sugarbaker D, Strauss G, Lynch T et al. *Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma.* J Clin Oncol 1993; 11(6): 1172-8.
70. Sung SH, Chang J, Kim J et al. *Solitary fibrous tumors of the pleura: surgical outcome and clinical course.* Ann Thorac Surg 2005; 79: 303-7.
71. Suter M, Gebhard S, Boumghar M et al. *Localized fibrous tumours of the pleura: 15 new cases and review of the literature.* Eur J Cardio-thorac Surg 1998; 14: 453-9.
72. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. *Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma.* J Clin Oncol 2003; 21(4): 2636-44.
73. Weder W, Kestenholz P, Taverna C et al. *Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma.* J Clin Oncol 2004; 22(17): 3951-7.

*** La bibliografía completa puede ser consultada en www.aac.org.ar