

# ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN EL MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO

## DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS IN MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA

DR. FRANCISCO RODRÍGUEZ P. (1) (2) (3)

(1) Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, 41013 Sevilla.

(2) Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias (UMQER), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

(3) CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), I.S.Carlos III

Email: frodriguezpan@gmail.com

### RESUMEN

Para el diagnóstico de mesotelioma se requiere distinguir entre afectación mesotelial benigna y maligna, y entre mesotelioma maligno y carcinoma metastásico. Para ello son necesarias técnicas inmuno-histoquímicas realizadas sobre biopsias amplias. La toracoscopia es la técnica de elección, aunque la biopsia con aguja usando técnicas de imagen en tiempo real puede ser muy útil si hay marcado engrosamiento nodular. Es improbable que la cirugía radical (pleuroneumectomía) sea realmente curativa, por lo que está ganando adeptos la reducción de masa tumoral mediante pleurectomía/decorticación, con asociación de quimioterapia y radioterapia a la cirugía (terapia multimodal). Cuando la resección no es factible se plantea quimioterapia, con pleurodesis o colocación de un catéter pleural tunelizado si se requiere el control del derrame pleural y se reserva la radioterapia para tratar la infiltración de la pared torácica. También es esencial un completo control del dolor (que adquiere particular protagonismo en esta neoplasia) en unidades especializadas.

Palabras clave: Biomarcadores, derrame pleural maligno, mesotelioma, pleurodesis, toracoscopia.

### SUMMARY

Diagnosis of malignant pleural mesothelioma requires making the distinction between benign mesothelial hiperplasia and true mesothelioma, and between malignant mesothelioma and metastatic pleural adenocarcinoma. This involves immunohistochemical techniques applied on large biopsy specimens, and thoracoscopy is the best choice for obtaining them. Real-time image-guided needle biopsy can also be very helpful in presence of marked nodular pleural thickening. Radical surgery (ie, extrapleural pneumectomy) is unlikely to cure completely the patient, and cyto-reduction surgery with preservation of the underlying lung (pleurectomy/decortication), with addition of chemo and radiation therapy (multimodal treatment) is gaining adepts in the last few years. When surgery is not feasible at all, early chemotherapy -with pleurodesis or placement of a indwelling pleural catheter (to control the effusion if necessary)- is advisable. Radiation therapy should be reserved to treat chest wall infiltration in those cases, and complete control of pain in specialized units is also essential in those patients.

Key words: Biomarkers, malignant pleural effusion, mesothelioma, pleurodesis, thoracoscopy.

## 1. INTRODUCCIÓN

El mesotelioma era un raro tumor de la pleura hasta la primera mitad del siglo XX y la incertidumbre sobre su origen y características histológicas hizo que durante años se le incluyera en un grupo de tumores a los que se denominó "Endoteliomas" (cuyo origen se pensaba que residía en el endotelio de pequeños vasos), y posteriormente se estableció su origen mesodérmico. Desde la década de los 50 del pasado siglo se conoce su asociación con el asbesto (1), particularmente en sus formas de "amianto azul" (o crocidolita) y "amianto blanco" (crisotilo), y también es bien conocida su relación con la exposición a erionita, que es un contaminante natural del suelo en varias regiones del mundo, particularmente en la región de Capadocia (Turquía), donde se observa incidencia muy elevada de este tumor, probablemente asociada también con una cierta susceptibilidad genética (2). En aproximadamente el 80% de los casos de mesotelioma hay una clara relación causa-efecto con exposición laboral a asbesto, con un amplio espectro de profesiones implicadas (3). Hay que tener en cuenta también la posible exposición ambiental, en general por vecindad con minas o fábricas donde se manipula el mineral o por contaminación a través de la ropa de trabajadores del asbesto (4). Se ha demostrado una relación dosis-respuesta entre exposición acumulada a asbesto (altos niveles de exposición, duración de la exposición, o ambos) y mesotelioma maligno, y no hay ningún umbral por debajo del cual se descarte el riesgo de contraer la enfermedad (5-7). El mesotelioma puede aparecer en cualquiera de las estructuras de origen mesodérmico embrionario (pleura, pericardio, peritoneo, "túnica vaginalis" y otras) pero la presentación más frecuente -en más del 90% de los casos- es la pleural. No obstante, su incidencia es relativamente baja y oscila entre los siete casos por millón de habitantes/año en Japón y los 40 en Australia, dependiendo fundamentalmente de la exposición a asbesto que se ha producido en décadas pasadas en esos países (8). En Europa se estima la incidencia en 20 casos por millón/año, con notable variación entre países (también en relación con la historia de exposición a asbesto en el pasado), pero en todo caso se prevé un aumento global, en base al largo período de latencia entre exposición y manifestación de la enfermedad, que se sitúa alrededor de los 40 años, con un amplio margen entre los valores extremos (hasta 75 años en la serie de Bianchi y colaboradores) (9). Basándose en el consumo de asbesto, se ha estimado que el pico de máxima incidencia de mesotelioma se registrará alrededor del año 2020 en Europa, con marcadas diferencias entre países (10).

## 2. DIAGNÓSTICO DEL MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO

La sintomatología inicial del mesotelioma suele ser muy poco relevante clínicamente, con aparición de dolor torácico impreciso, persistente y con escasa relación con los movimientos

respiratorios. En ocasiones puede presentar disnea, generalmente relacionada con presencia de derrame pleural, y en fases clínicamente tempranas es rara la pérdida de peso o cualquier otro síntoma; más adelante suele aparecer marcada retracción del hemitórax, y el dolor adquiere especial intensidad y persistencia.

### 2.1. Técnicas de imagen para el diagnóstico del mesotelioma pleural

En primer lugar, la radiografía de tórax nos puede proporcionar información sobre la presencia de derrame y engrosamiento pleural difuso o masas, pero la *tomografía computarizada* (TC) -preferiblemente con contraste- es esencial para la elección de los pasos diagnósticos a seguir: un engrosamiento pleural difuso y con prominencias nodulares sugiere mesotelioma, especialmente en un paciente con historia de exposición previa a asbesto en cualquiera de sus modalidades (11). Por otro lado, se ha sugerido que la estimación del volumen tumoral mediante TC puede ser importante para la toma de decisiones terapéuticas (12). La *resonancia magnética nuclear* (RMN) proporciona un mejor contraste que la TC para definir la invasión de la pared torácica, pero no es capaz de detectar fiablemente la presencia de enfermedad metastásica en otras localizaciones (13). Por otro lado, la TC es poco sensible para valorar una posible afectación ganglionar mediastínica -que tiene valor pronóstico relevante (14, 15)- o la existencia de afectación pleural contralateral o peritoneal. Para investigar estos aspectos -y la presencia de posibles metástasis a distancia- es mucho más útil la *tomografía de emisión de positrones* (PET, *positron emission tomography*), especialmente si se combina con TC (PET-TC) (16). La PET-TC juega un papel relevante en la estadificación preoperatoria del mesotelioma pleural maligno con vistas al pronóstico (17, 18), en la valoración de la respuesta al tratamiento y en la detección de posibles recidivas (19), pero su sensibilidad es relativamente baja para detectar enfermedad N2 en esta enfermedad (20). Por otro lado, pueden verse falsos positivos de PET en pleuritis tuberculosa (21), empiema (22) o en pacientes con historia de pleurodesis previa (23). En todo caso, la combinación de varias técnicas puede proporcionar una valiosa información para establecer el pronóstico y la mejor estrategia terapéutica (24).

### 2.2. Estudio del líquido pleural en el mesotelioma

La toracocentesis puede proporcionar algunos datos sugestivos -pero rara vez diagnósticos- de mesotelioma: niveles altos de *ácido hialurónico* (>100,000 ng/ml) son altamente sugestivos de mesotelioma pleural maligno (25), y también se atribuye un marcado valor pronóstico a este parámetro, de modo que un *ácido hialurónico* elevado se relaciona con mejor supervivencia (26).

Los valores elevados de *LDH en líquido pleural* se han correlacionado con peor pronóstico (27), con 500 U/L como punto de

corte, pero parecen ser más relevantes el pH y la *glucosa en el líquido pleural*: Un pH y glucosa bajos se han relacionado con supervivencia más corta en derrames pleurales carcinomatosos (28-31), y también tienen valor pronóstico en mesoteliomas. Es importante resaltar que el pH y la glucosa pleural son significativamente más bajos en mesoteliomas que en carcinomas metastásicos, como se puede observar en nuestra serie de derrames pleurales malignos sometidos a toracoscopia (ver Tabla 1).

Los niveles de adenosin-deaminasa (ADA) pueden encontrarse elevados en pacientes con mesotelioma (32), pero -antes de etiquetarlos como falsos positivos del ADA- hay que tener en cuenta que en ocasiones pueden coexistir mesotelioma maligno y pleuritis tuberculosa, y por ello se recomienda hacer cultivo para *M. tuberculosis* en estos casos (33).

La *citología del líquido pleural* puede sugerir la presencia de mesotelioma, pero con frecuencia plantea problemas entre hiperplasia mesotelial benigna y maligna (34) y además es incapaz de demostrar el carácter invasivo del tumor (que actualmente se considera

una característica esencial para el diagnóstico definitivo) (35). No obstante, en la mayoría de los casos se pueden combinar citología y técnicas de imagen para valorar la invasión extrapleural (36). Por otro lado, las *técnicas inmunocito/histoquímicas* son siempre necesarias para establecer la distinción entre mesotelioma y adenocarcinoma metastásico en la pleura (37) y para ello se requiere tejido obtenido mediante biopsia, o bien bloques celulares preparados mediante inclusión en parafina del botón celular tras centrifugado de un volumen suficiente de líquido pleural (> 100 ml). La combinación de *todos* los siguientes supuestos puede proporcionar con suficiente fiabilidad el diagnóstico de mesotelioma: *proliferación mesotelial atípica en el líquido pleural + estudios inmunohistoquímicos compatibles con mesotelioma en bloques celulares + engrosamiento pleural difuso con nodulaciones + ausencia de masas en pulmón o cualquier otro órgano que sugieran otro tumor primario* (38). No obstante y especialmente por las implicaciones legales que supone el diagnóstico de mesotelioma maligno en la mayoría de los casos y también cuando se plantea intervención quirúrgica, hay que intentar siempre obtener muestras amplias de tejido para tipificar con mayor seguridad el tumor (39).

**TABLA 1. COMPARACIÓN ENTRE MESOTELIOMAS Y CARCINOMAS PLEURALES METASTÁSICOS EN NUESTRA SERIE DE PACIENTES CON DERRAME PLEURAL MALIGNO Y SOMETIDOS A TORACOSCOPIA**

	MESOTELIOMAS (N = 87)	NO MESOTELIOMAS (N = 499)	VALOR P
Edad (años)	63,3±1,2 (*) (37-86)	60,2±0,6 (16-90)	N.S.
Sexo (M/F)	68/19	224/275	<0,001
Ocupación del hemitórax (%)	60% (5-133)	62% (5-140)	N.S.
Volumen de líquido pleural extraído en toracoscopia (mL)	1973±128 (0-5200)	1689±50 (0-6000)	0,03
pH del líquido pleural	7,28±0,02 (Mediana = 7,29)	7,32±0,01 (Mediana = 7,35)	0,012
Glucosa en L. pleural (mg/dL)	54,2±4,6 (Mediana = 57,5)	86,6±2,6 (Mediana = 85)	<0,001
LDH en L. pleural	958±162	968±80	N.S.
Afectación Pl. parietal (0-3)(**)	2,4±0,1	2,1±0,1	<0,001
Afectación Pl. visceral (0-3) (**)	1,7±0,1	1,6±0,1	N.S.
Afectación tumoral en la cavidad pleural (0-9) (**)	6±0,2	5,2±0,1	<0,001
Supervivencia tras toracoscopia (meses)	11,4±1,5 (Mediana = 9,3) (0,3-41,1)	9,9±1,1 (Mediana = 3,7) (0,3-124)	N.S.

(\*) Los datos se presentan como media ± error estándar de la media.

(\*\*) La cuantificación de la afectación tumoral se realizó siguiendo la metodología descrita previamente por nuestro Grupo (referencia 30).

### 2.3. Aspectos histológicos del mesotelioma pleural maligno

Se distinguen los tipos *epiteliode*, *sarcomatoso* y *bifásico* en el mesotelioma pleural maligno, pero también hay raros subtipos, como el *mesotelioma desmoplásico* (que se puede confundir con pleuritis fibrosa benigna), el *mesotelioma de células pequeñas* y el *mesotelioma linfohistiocitoide* (que podría confundirse con un linfoma), y los estudios inmunohistoquímicos son claves para establecer la distinción entre ellos. No obstante, no existe ningún marcador con 100% de sensibilidad y especificidad para mesotelioma y por ello es imprescindible acudir a distintos paneles de anticuerpos monoclonales, incluyendo al menos dos marcadores positivos para mesotelioma, en el subtipo epiteliode serían preferibles *calretinina* (particularmente útil si tiñe núcleo, además del citoplasma), *WT-1*, (*Wilms tumor antigen 1*) o *EMA* (*epithelial membrane antigen*) o *citoqueratinas* de amplio espectro y bajo

peso molecular, como las CK5 o CK6 - y dos marcadores negativos, como el Ber-EP4 (marcador de membrana) y el TTF-1 (*thyroid transcription factor 1*, marcador nuclear). El CEA (*carcinoembryonic antigen*) es muy útil para distinguir carcinoma metastásico -especialmente de origen pulmonar- de mesotelioma (en el que prácticamente siempre es negativo), y en caso de sospecha de mesotelioma en mujer es conveniente testar también la expresión de ER (*endoplasmic reticulum*), que nunca aparece en mesotelioma y sí en tumores metastásicos de mama (ver Tabla 2). Cuando el tumor presenta un componente sarcomatoso es en muchas ocasiones necesario distinguirlo de tumores metastásicos, como el escamoso de pulmón o el carcinoma de células transicionales. Aunque algunos de los anticuerpos usados para el mesotelioma epiteliode son útiles aquí, con frecuencia hay que apoyarse en otros diferentes, como p63 y MOC 31 (Ver Tabla 3).

**TABLA 2. MARCADORES PARA DIFERENCIAR MESOTELIOMA EPITELIOIDE DE OTROS TUMORES PLEURALES METASTÁSICOS CON TÉCNICAS DE INMUNOHISTOQUÍMICA**

ANTICUERPO		Valor diagnóstico	Mesotelioma epiteliode	Adenocarcinoma
Mesotelioma	Calretinina	Esencial	+++ (núcleo y citoplasma)	+/- (citoplasma)
	WT-1	Útil	++ (nuclear)	- (Pulmón)
	EMA	Útil	++ (membrana)	+++ (citoplasma)
	Queratinas CK5/CK6	Útil	++ (citoplasma)	-
	Podoplanina	Útil	+++ (membrana)	+/-
Adenocarcinoma	CEA monoclonal	Muy útil	-	++ (citoplasma)
	Ber-EP4	Muy útil	+/- (membrana)	+++ (membrana)
	TTF-1	Muy útil	-	++ (núcleo, Pulmón)
	B72.3	Muy útil	-	+++ (citoplasma, Pulmón)
Carc. de mama	ER	Muy útil	-	++ (núcleo, Mama)

(WT-1 = *Wilms tumor antigen 1*, EMA = *Epithelial membrane antigen*, CEA = *Carcinoembryonic antigen*, TTF-1 = *Thyroid transcription factor-1*, ER = *Endoplasmic reticulum marker*). (Adaptado de Scherpereel et al, referencia 39) (Ver texto).

**TABLA 3. MARCADORES PARA DIFERENCIAR MESOTELIOMA SARCOMATOIDE DE OTROS TUMORES PLEURALES METASTÁSICOS USANDO TÉCNICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS**

ANTICUERPO		Valor diagnóstico	Mesotelioma sarcomatoide	Adenocarcinoma
Mesotelioma	Calretinina	Útil	+++ (núcleo y citoplasma)	+ (citoplasma)
	WT-1	Útil	++ (núcleo)	-
	Queratinas CK5/CK6	No útiles	++ (citoplasma)	+++ (citoplasma)
Carcinoma escamoso	p63	Muy útil	-	+++ (núcleo)
	Ber-EP4	Muy útil	+/- (membrana)	+++ (citoplasma)
	MOC 31	Útil	+/- (membrana)	+++ (membrana)

(WT-1 = *Wilms tumor antigen 1*) (Adaptado de Scherpereel et al, referencia 39) (Ver texto).

#### 2.4. Rendimiento de la biopsia pleural con aguja y la toracoscopia en el diagnóstico de mesotelioma

La biopsia pleural "ciega" (sin uso de técnicas de imagen en tiempo real) es poco satisfactoria para el diagnóstico de mesotelioma, no sólo por la falta de control en cuanto al punto exacto de donde se obtienen las muestras, sino también por el pequeño tamaño de éstas (40). Cuando hay engrosamiento pleural nodular difuso, el rendimiento de la biopsia con aguja puede mejorar considerablemente si se realiza con la ayuda de TC (41, 42) o ecografía en tiempo real (43). La toracoscopia (o *pleuroscopia*) es mucho más rentable porque permite la toma de más y mayores muestras, se puede realizar con anestesia local y analgesia/sedación intravenosa (44), y nosotros hemos diagnosticado más de 80 mesoteliomas pleurales con este método (45). La VATS ("*video-assisted thoracoscopic surgery*") permite una mejor estadificación del tumor (especialmente en el área mediastínica) e incluso hacer pleurectomía/decorticación en casos seleccionados, pero requiere más recursos, incluyendo anestesia general e intubación traqueal (46). El rendimiento de la pleuroscopia (también llamada "toracoscopia médica") es sub-óptimo en el mesotelioma con componente sarcomatoso (47), y entonces es preferible obtener muestras más representativas mediante VATS o mini-toracotomía (48).

#### 2.5. Diagnóstico precoz en el mesotelioma pleural maligno

Uno de los principales retos con que nos enfrentamos en el mesotelioma radica en el hecho de que, si bien tenemos identificada la población de riesgo (individuos expuestos de una u otra forma a asbesto), carecemos de herramientas para conseguir un diagnóstico suficientemente precoz que permita aplicar tratamiento radical. Esto implica la necesidad de *biomarcadores* capaces de detectar la enfermedad antes de que se desarrolle derrame o engrosamiento pleural difuso, y por ahora tampoco se dispone de técnicas de imagen con suficiente sensibilidad y especificidad para lograr ese objetivo.

#### 2.6. Estudio de biomarcadores en el mesotelioma pleural maligno

El biomarcador que más atención ha recibido en los últimos años es la *mesotelina soluble*, que guarda una estrecha correlación con el tamaño y progresión tumoral en el mesotelioma de estirpe epitelioide, (no sarcomatoso, en el que suele ser negativo) (49). No obstante, sus valores se influyen por la función renal, y uno de sus mayores problemas radica en la elección de un punto de corte adecuado para distinguir entre afectación pleural benigna y maligna (50). En todo caso, parece claro que los niveles de mesotelina son más útiles en líquido pleural que en suero, y esto viene a limitar mucho su valor para el diagnóstico precoz en sujetos con historia de exposición a asbesto pero que no presentan derrame pleural. Ante una baja probabilidad pre-test de padecer mesotelioma, niveles bajos de mesotelina pueden ayudar a descartarlo, mientras que niveles

altos refuerzan el uso de técnicas diagnósticas más invasivas en un paciente con sospecha de mesotelioma (51-53). En todo caso, parece que la mesotelina es más útil para monitorizar el tratamiento que para el diagnóstico diferencial en los derrames pleurales (54).

Tratando de superar los problemas de la mesotelina y otros marcadores, se ha publicado recientemente que la *fibulina-3* es capaz de distinguir entre personas sanas con historia de exposición a asbesto y pacientes con mesotelioma, e incluso entre mesotelioma y otros procesos malignos o benignos de la pleura (55). Estos excelentes resultados iniciales no han sido revalidados por otro estudio realizado recientemente en Australia -país con alta prevalencia de mesotelioma- y en el que se compararon los valores de mesotelina y fibulina-3 en las mismas muestras de plasma y líquido pleural. En este estudio se confirmó un mejor rendimiento diagnóstico de la mesotelina sobre fibulina-3, que sí mostró un buen valor predictivo de la supervivencia cuando sus valores se encontraban altos en el líquido pleural de pacientes con mesotelioma, sobre todo en el de tipo sarcomatoso o mixto (56).

### 3. PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS DEL MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO

El mesotelioma suele tener escasa respuesta a quimioterapia y a radioterapia y la cirugía es raramente curativa, porque generalmente el tumor se diagnostica demasiado tarde y por ello tiene especial importancia la cuidadosa evaluación de cada paciente antes de elegir la mejor terapéutica. Si se está considerando la cirugía radical es crítico evaluar la función pulmonar y cardíaca, la presencia de otros factores de comorbilidad y el estado físico y psicológico del paciente. La elección entre las distintas opciones terapéuticas viene dictada por la situación clínica y los estudios de extensión tumoral (TNM) mediante técnicas de imagen. No obstante, ninguna de las técnicas disponibles en la actualidad es suficientemente precisa para asegurar la "T" y la "N" en el mesotelioma pleural maligno, y es muy frecuente que la estadificación post-quirúrgica supere ampliamente a la previa (57). Hasta que se consiga una estadificación TNM más robusta, se aconseja seguir la establecida por la UICC ("*Union Internationale contre le Cancer*") (58) (ver Tabla 4).

#### 3.1. Tratamiento Quirúrgico

El principal objetivo de la cirugía es reseca *macroscópicamente* todo el tumor, asumiendo que con ello se obtiene una mejor supervivencia, y que los pacientes en los que quedan restos de tumor visibles macroscópicamente la supervivencia es menor (59). Sin embargo, la evidencia acumulada actualmente sugiere que no es posible conseguir una resección completa (macro y microscópica) en el mesotelioma pleural maligno, independientemente de la técnica quirúrgica que se aplique y por ello se

**TABLA 4. ESTADIFICACIÓN TNM DEL MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO**

ESTADIO	EXTENSIÓN TUMORAL
T1	Infiltración unilateral de la pleura parietal
T1a	Infiltración de la pleura parietal, con o sin afectación de la pleura mediastínica o diafragmática, pero sin afectación visible de la pleura visceral
T1b	Infiltración de la pleura parietal y afectación focal de la visceral
T2	Infiltración unilateral de la pleura parietal o visceral, con invasión del pulmón subyacente o del músculo del diafragma
T3	Afectación unilateral de cualquier zona de la pleura y con invasión de al menos una de las siguientes estructuras: fascia endotorácica, grasa mediastínica, partes blandas de la pared torácica (focal), o invasión no transmural del pericardio
T4	Afectación de cualquier zona de la pleura y con invasión de al menos una de las siguientes estructuras: cara interna del pericardio (con o sin derrame), peritoneo, estructuras mediastínicas, pleura contralateral, columna vertebral, invasión difusa de la pared torácica (con o sin destrucción costal)
N0	Ausencia de afectación ganglionar
N1	Afectación de ganglios broncopulmonares o hiliares ipsilaterales
N2	Afectación ipsilateral de ganglios mediastínicos, de la a. mamaria interna y/o peridiafragmáticos
N3	Afectación contralateral de cualquiera de las estaciones ganglionares mediastínicas y/o mamaria interna y/o supraclavicular
M0	Ausencia de metástasis extratorácicas
M1	Metástasis extratorácicas, hematógenas o en ganglios no regionales
ESTADIO I	T1aNO (1A); T1bNO (1B)
ESTADIO II	T2N0
ESTADIO III	Cualquier T3, N1 ó N2
ESTADIO IV	Cualquier T4, N3 ó M1

(Adaptado de van Meerbeeck et al, referencia 58).

acepta hoy que la cirugía se oriente básicamente a controlar localmente la enfermedad, eliminar el derrame pleural, liberar el pulmón atrapado por el tumor, mejorar los trastornos de la ventilación/perfusión y paliar el dolor provocado por la invasión de la pared torácica (60). Todas estas consideraciones se aplican especialmente al mesotelioma de tipo epitelioide, ya que el de componente sarcomatoso o bifásico tiene peor pronóstico y es en consecuencia un peor candidato para cualquier tipo de cirugía (57).

### 3.1.1. Pleuroneumectomía

Implica la resección en bloque del pulmón y la pleura parietal, y habitualmente se completa con resección pericárdica y del diafragma de ese lado, además de disección sistemática de las cadenas ganglionares mediastínicas. Aunque la mortalidad perioperatoria se sitúa alrededor del 5% en centros con amplia experiencia, tiene alta morbilidad, incluyendo complicaciones cardíacas, respiratorias (que pueden adquirir especial relevancia

por la situación unipulmonar en que queda el paciente tras esta intervención), fístula broncopleural, empiema y sangrado, entre otras (61, 62). En todo caso, y a causa de la habitual persistencia de residuos macro o microscópicos de tumor, esta intervención se ha de plantear en el marco de una *terapia multimodal*, que se apoya en el uso combinado de cirugía, quimioterapia y radioterapia (63). Ocasionalmente se ha usado también la hipertermia -combinada con quimioterapia- o la terapia fotodinámica locales (64). En muchos de los protocolos de terapia multimodal se administra quimioterapia como tratamiento de inducción antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante), y tras la resección se aplica radioterapia sobre el hemitórax afecto (65). No obstante, las guías clínicas más recientes recomiendan descartar la cirugía si se observa progreso de la enfermedad tras la quimioterapia neoadyuvante y, en todo caso, recomiendan que la neumectomía extrapleural se realice sólo en el contexto de ensayos clínicos bien controlados y por grupos especializados en esta técnica (38, 39).

### 3.1.2. Pleurectomía/decorticación

Aunque está asociada a mayor riesgo de recidiva local que la pleuroneumectomía, presenta menos complicaciones que aquélla (66), y se orienta fundamentalmente a liberar el pulmón y la pared torácica de la constricción provocada por el tumor. Los pacientes con presencia macroscópica difusa de tumor en la pleura parietal, pero sólo focal en la visceral, son los mejores candidatos para este tipo de cirugía. Puede realizarse mediante VATS, que presenta la ventaja de minimizar la morbilidad asociada a la toracotomía (67, 68) y se puede hacer pleurodesis en el mismo acto si la resección completa no es factible.

Aunque la neumectomía extrapleural plantea un abordaje más radical, en los últimos años se han cuestionado mucho sus ventajas sobre la pleurectomía/decorticación (69, 70), y en un reciente estudio randomizado en el Reino Unido (estudio MARS, "Mesothelioma and Radical Surgery") no se demostró la superioridad de una sobre otra (71). Por otro lado, el estudio MARS ha sido duramente criticado por las importantes desviaciones que se produjeron sobre el protocolo planteado inicialmente y por el número de pacientes que finalmente quedaron incluidos en cada una de las ramas del estudio (72). En todo caso, y aunque para algunos grupos con amplia experiencia en ambas técnicas se considera inadecuado dejar restos de tumor macroscópicamente visible (lo que lleva a un peor pronóstico), va ganando adeptos la idea de *resecar el mayor volumen posible del tumor pero preservando el pulmón subyacente* y combinando en todo caso la cirugía con quimioterapia y radioterapia, en el marco de una terapia trimodal (73).

### 3.2. Radioterapia en el mesotelioma pleural maligno

La radioterapia radical aplicada a todo un hemitórax está seriamente limitada por el riesgo de dañar órganos críticos como el pulmón, hígado, corazón, médula espinal y esófago, y para paliarlo se están optimizando las técnicas de aplicación (74), aunque no hay evidencias convincentes de que por sí sola prolongue la supervivencia de los pacientes con mesotelioma (75). Por otro lado, la *radioterapia paliativa* juega un papel importante para controlar el dolor provocado por infiltración de la pared torácica (76, 77). Clásicamente se había recomendado administrar radioterapia profiláctica para evitar la siembra tumoral en las cicatrices de toracoscopía o toracotomía (78, 79) pero esta práctica no está soportada por las evidencias disponibles y se desaconseja en la actualidad (38, 39).

### 3.3. Quimioterapia, inmunoterapia y otras terapias personalizadas

En las guías clínicas recientes se recomienda no demorar la administración de quimioterapia y se debería tomar en consideración antes de que aparezca deterioro funcional del paciente (38, 39). La combinación de varios agentes (incluyendo pemetrexed y compuestos de platino) produce en general mejores

resultados que la monoterapia (80, 81). La tendencia actual se orienta a investigar nuevas *dianas terapéuticas* centradas en controlar angiogénesis y vías apoptóticas a través de ligandos específicos, incluyendo PDGF ("*platelet derived growth factor*", que se sobreexpresa con bastante frecuencia en el mesotelioma y se asocia a peor supervivencia) y *mesotelina* (que se expresa sólo en el subtipo epitelial) entre otros (82, 83). También dentro de la terapia multimodal, la *inmunoterapia* puede jugar un importante papel en el tratamiento del mesotelioma, porque este tumor es capaz de evadir el sistema inmune a través de células T-reguladoras (*Treg*) y macrófagos M2. Por ello, nuevas estrategias terapéuticas que combinan la citoreducción quirúrgica, quimioterapia, inmunoterapia y radioterapia podrían conseguir un mejor control de la enfermedad (84). Desde la inmunoterapia pasiva (usando citoquinas o anticuerpos específicos) hasta la modulación de la respuesta inmune mediante células dendríticas u otras, hay un amplio espectro de posibilidades para conseguir efectos antitumorales marcadamente sinérgicos (85-87).

### 3.4. PLEURODESIS

El control del derrame pleural es prioritario en la mayoría de los pacientes con tumor pleural, incluyendo el mesotelioma y la pleurodesis con talco puede ser una buena opción. No obstante, en nuestra experiencia suelen producirse más fallos de la pleurodesis en este tumor que en otros (ver Tabla 5) y hay posibles explicaciones para ello:

- Dificultad para re-expandir adecuadamente el pulmón, enclaustrado por el tumor (88). Así, estudios previos de nuestro Grupo evidencian que la extensión del tumor en la cavidad pleural influye negativamente sobre la pleurodesis (89). El grado de afectación de la pleura visceral -que implica una mayor dificultad para la re-expansión pulmonar- guarda relación en nuestra serie de derrames pleurales malignos con el resultado de la pleurodesis (ver Tabla 5) y observamos una estrecha correlación entre esa afectación y el *pH del líquido pleural* ( $r=-0,402$ ,  $p<0,001$ ), de modo que un pH bajo hace más probable que la pleura visceral se encuentre afectada difusamente.

- Además de los factores mecánicos, es probable que influyan también en la pleurodesis otros factores biológicos no bien conocidos hasta la fecha. Desde hace varias décadas se ha relacionado el pH bajo en el líquido pleural con un peor pronóstico en mesoteliomas (90) -y también en otros tumores- y con una peor respuesta a cualquier intento de pleurodesis (91), aunque no quedan claros los mecanismos biológicos implicados. En los últimos años se está prestando mucha atención a la regulación del pH intra y extracelular en los tumores, especialmente en los más agresivos (92-94) y parece que un pH extracelular ácido



**TABLA 5. DIFERENCIAS ENTRE MESOTELIOMAS Y CARCINOMAS PLEURALES METASTÁSICOS EN NUESTRA SERIE DE PACIENTES CON DERRAME PLEURAL MALIGNO SOMETIDOS A TORACOSCOPIA Y PLEURODESIS CON TALCO**

Resultado de la pleurodesis (*)	MESOTELIOMAS			NO MESOTELIOMAS		
	B	M	Parcial	B	M	Parcial
	60%	25%	15%	72,5%	10,5%	17%
Edad (años)	63,8±1,5	63,5±3,7	63,4±3,7	60,3±0,8	61,1±1,9	58,3±1,8
Ocupación del hemitórax (%)	60±5	66±9	58±7	60±2	68±6	69±4
Vol. líquido pleural (mL)	2234 ±176	1974 ±217	1945 ±310	1767 ±66	1794 ±80	1798 ±141
pH pleural (**)	7,30±0,02	7,22±0,03	7,26±0,05	7,35±0,01	7,22±0,02	7,30±0,02
Glucosa L.pl. (mg/dL (**))	63±7	37±7	44±12	93±3	63±8	75±6
LDH	981±184	1227±574	868±254	676±52	2376±696	901±159
Afectación Pl. parietal (0-3)	2,4±0,1	2,5±0,2	2,4±0,2	2,1±0,1	2,2±0,1	2,2±0,1
Afectación Pl. visceral (0-3) (***)	1,6±0,1	1,9±0,1	2,2±0,1	1,5±0,1	1,9±0,1	1,7±0,1
Supervivencia	10,5±2,3	11,4±2,3	13,8±3,1	12,4±1,7	11,9±5,8	8,4±1,7

(\*) Resultados de la pleurodesis: **B (bueno)** = Control del derrame pleural durante todo el seguimiento de los pacientes, **M (malo)** = Recidiva del derrame pleural en cualquier momento del seguimiento, requiriendo evacuaciones repetidas. **Parcial** = Recidiva del derrame pleural en cualquier momento del seguimiento de los pacientes, pero con volumen inferior al que existía previamente a la pleurodesis y sin requerir evacuación. Los resultados de la pleurodesis fueron significativamente peores en mesoteliomas que en carcinomas pleurales metastásicos.

(\*\*) El pH y la glucosa pleural fueron significativamente más altos en los casos con pleurodesis eficaz (**B**), tanto en los mesoteliomas como en carcinomas metastásicos.

(\*\*\*) La afectación de la pleura visceral fue significativamente menor en los casos con buen resultado de la pleurodesis en ambos grupos de tumores.

(que está muy relacionado con un contexto de hipoxia tisular) (95) facilita la agresividad tumoral a través del *hipoxia-inducible factor-1* (HIF-1), cuya sobre-expresión desencadena una serie de mecanismos supresores de la apoptosis en las células tumorales (96). La *aquaporina-1* parece intervenir en la regulación de este proceso (97) y ya se están proponiendo algunas iniciativas basándose en estas nuevas dianas terapéuticas (98).

- Por otro lado, y según recientes experimentos realizados "in vitro" por nuestro Grupo, las células mesoteliales malignas son más resistentes a la acción del talco que otras líneas celulares, y esto se pone de manifiesto tanto en la modulación/bloqueo de la angiogénesis como en la proliferación celular (datos no publicados).

Cuando falla la pleurodesis, o si se considera que es poco factible por la presencia de pulmón atrapado masivamente por el tumor, la mejor opción es la inserción de un *catéter pleural tunelizado*, que permite la evacuación domiciliaria del líquido pleural e

induce pleurodesis espontánea en una considerable proporción de casos (99-102).

Es importante tener en cuenta que la realización de pleurodesis previa no impide la resección quirúrgica en el caso del mesotelioma, independientemente de la técnica que se emplee (neumonecrotomía extrapleural o pleurectomía/decorticación) (60).

#### 4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Por lo explicado hasta ahora, es claro que el diagnóstico del mesotelioma pleural maligno se realiza en general demasiado tarde como para poder aplicar un tratamiento curativo, ya que en la gran mayoría de los casos la cirugía no consigue eliminar todo el tejido tumoral y por otra parte el tumor es poco sensible a quimio y radioterapia. Se impone por consiguiente la necesidad de desarrollar técnicas de imagen y biomarcadores más sensibles y específicos que los disponibles hasta ahora y también es necesario optimizar las opciones terapéuticas, con el objetivo



final de lograr eliminar completamente el tumor en todas sus localizaciones.

En el momento actual parece que lo más realista sería dedicarse a la búsqueda de marcadores detectables en sangre periférica –especialmente en personas con historia de exposición laboral o ambiental a asbesto– y que posean adecuada sensibilidad y especificidad para detectar precozmente el mesotelioma maligno. Dentro de esta línea, el campo de investigación más prometedor se orienta –junto con el desarrollo de mejores técnicas de imagen– a la búsqueda exhaustiva de marcadores usando *técnicas proteómicas*, que analizan simultáneamente los perfiles de gran cantidad de proteínas (más de 1000) y permitirán preparar paneles configurados para conseguir la máxima sensibilidad y especificidad diagnósticas (103, 104).

En los últimos años se está trabajando intensamente en estudios de *expresión génica en mesotelioma* (105), y se pone bastante énfasis en la expresión de determinadas proteínas como la *aquaporina-1*, que está relacionada con el transporte selectivo de agua a través de la membrana y con la proliferación celular (106 - 108), y también destaca el estudio de micro-RNAs (miRNAs) en mesotelioma. Los miRNAs son RNA cortos (17 a 22 nucleótidos) no codificantes de proteínas, que regulan la expresión génica y juegan un importante papel en la oncogénesis (109). Tienen alta especificidad tisular para detectar el origen de un tumor y también para distinguir mesotelioma de otros tumores metastásicos de la pleura (110). Por otra parte, la *detección de miRNAs en sangre periférica* podría convertirlos en excelentes marcadores de mesotelioma en un próximo futuro (111).

En muchos casos se ha planteado el uso de *terapia génica* en el mesotelioma para compensar la escasa eficacia de la inmunoterapia cuando el tumor está localmente muy avanzado. Para ello se acude a diferentes estrategias como el uso de “genes suicidas” (que transfieren al tumor la capacidad de hacerse sensible a determinadas drogas), la administración de genes oncosupresores o la transferencia de genes inmunomoduladores al espacio pleural (112-115). Aunque su aplicación clínica ha obtenido hasta ahora resultados bastante desalentadores, en buena parte por problemas relacionados con los vectores usados y su relativa ineficiencia para controlar una gran masa tumoral, es muy probable que la inclusión de la terapia génica en la estrategia multimodal y su combinación con técnicas basadas en nanotecnología contribuyan muy significativamente a mejorar las perspectivas de tratamiento del mesotelioma pleural maligno en el futuro. Combinando técnicas de biología molecular y nanotecnología, está emergiendo en los últimos años el concepto de “*theranostics*”, que pretende unir diagnóstico y tratamiento en el mismo procedimiento mediante el uso de drogas dirigidas específicamente a cada fenotipo de neoplasia. Si se consiguiera encontrar los ligandos adecuados, se podrían aplicar para el diagnóstico precoz de mesotelioma mediante PET o SPECT (*single photon emission computed tomography*) (116-118). Se han desarrollado ya sondas combinadas con técnicas biofluorescentes altamente sensibles y que son capaces de detectar tumores en modelos animales (119, 120), y también hay técnicas basadas en anticuerpos marcados, combinados o no con nanopartículas, para uso con resonancia magnética nuclear (121, 122). Todo ello presenta un estimulante horizonte para su aplicación en humanos en un futuro no muy lejano.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med*. 1960 Oct;17:260-71.
2. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, et al. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 2001;357:444-445.
3. Isidro Montes I, Abu Shams K, Alday E, et al. Normativa sobre el asbesto y sus enfermedades pleuropulmonares. *Arch Bronconeumol* 2005;41(3):153-168.
4. Tarrés J, Abós-Herrándiz R, Albertí C, et al. Enfermedad por amianto en una población próxima a una fábrica de fibrocemento. *Arch Bronconeumol* 2009;45,9:429-434.
5. Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C, et al. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998;148:133-42.
6. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999;56:505-13.
7. Goldberg M, Luce D. Can exposure to very low levels of asbestos induce pleural mesothelioma? *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 15;172(8):939-40.
8. Lin RT, Takahashi K, Karjalainen A, et al. Ecological association between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: an international analysis. *Lancet* 2007;369:844-9.

9. Bianchi C, Bianchi T, Bucconi S. Malignant mesothelioma of the pleura in nonagenarian patients. *Tumori*. 2011 Mar-Apr;97(2):156-9.
10. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;353:1591-1603.
11. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004;24:105-119.
12. Gill RR, Richards WG, Yeap BY, et al. Epithelial malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy: stratification of survival with CT-derived tumor volume. *AJR*. 2012;198:359-63.
13. Plathow C, Staab A, Schmaehl A, et al. Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. *Invest Radiol* 2008;43:737-44.
14. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, 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;117:54-65.
15. Flores RM, Routledge T, Seshan VE, et al. The impact of lymph node station on survival in 348 patients with surgically resected malignant pleural mesothelioma: implications for revision of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:605-10.
16. Sharif S, Zahid I, Routledge T, et al. Does positron emission tomography offer prognostic information in malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:806-11.
17. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, et al. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:763-8.
18. Klabatsa A1, Chicklore S, Barrington SF, Goh V, Lang-Lazdunski L, Cook GJ. The association of 18F-FDG PET/CT parameters with survival in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Feb;41(2):276-82.
19. Basu S, Saboury B, Torigian DA, Alavi A. Current evidence base of FDG-PET/CT imaging in the clinical management of malignant pleural mesothelioma: emerging significance of image segmentation and global disease assessment. *Mol Imaging Biol*. 2011;13:801-11.
20. Zahid I, Sharif S, Routledge T, et al. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:254-9.
21. Shinohara T, Shiota N, Kume M, Hamada N, Naruse K, Ogushi F. Asymptomatic primary tuberculous pleurisy with intense 18-fluorodeoxyglucose uptake mimicking malignant mesothelioma. *BMC Infect Dis*. 2013 Jan 14;13:12.
22. Abe Y, Tamura K, Sakata I, et al. Usefulness of (18)F-FDG positron emission tomography/computed tomography for the diagnosis of pyothorax-associated lymphoma: A report of three cases. *Oncol Lett*. 2010 Sep;1(5):833-6.
23. Vandemoortele T, Laroumagne S, Roca E, et al. Positive FDG-PET/CT of the pleura twenty years after talc pleurodesis: Three cases of benign talcoma. *Respiration* 2014;87(3):243-8.
24. Armato SG 3rd, Labby ZE, Coolen J, et al. Imaging in pleural mesothelioma: a review of the 11th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer*. 2013 Nov;82(2):190-6.
25. Fujimoto N, Gemba K, Asano M, et al. Hyaluronic acid in the pleural fluid of patients with malignant pleural mesothelioma. *Respir Investig*. 2013;51:92-7.
26. Creaney J, Dick IM, Segal A, Musk AW, Robinson BW. Pleural effusion hyaluronic acid as a prognostic marker in pleural malignant mesothelioma. *Lung Cancer*. 2013;82:491-8.
27. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest*. 1998;113:723-31.
28. Sahn SA, Good JT. Pleural fluid pH in malignant effusions: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988;108:345-9.
29. Rodríguez-Panadero F, Lopez-Mejias J. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest*. 1989 Feb;95(2):320-4.
30. Sanchez-Armengol A, Rodríguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. Report of 125 cases. *Chest*. 1993 Nov;104(5):1482-5.
31. Fysh ET, Bielsa S, Budgeon CA, et al. Predictors of Clinical Use of Pleurodesis and/or Indwelling Pleural Catheter Therapy for Malignant Pleural Effusion. *Chest*. 2014 Dec 4. doi: 10.1378/chest.14-1701. [Epub ahead of print]
32. Ogata Y, Aoe K, Hiraki A, et al. Is adenosine deaminase in pleural fluid a useful marker for differentiating tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in Japan, a country with intermediate incidence of tuberculosis? *Acta Med Okayama*. 2011;65:259-63.
33. Rodríguez-Panadero F, Pérez MA, Moya MA, Cruz MI. Manejo de la patología pleural. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 Suppl 3:22-7.
34. Henderson DW, Shilkin KB, Whitaker D. Reactive mesothelial hyperplasia vs mesothelioma, including mesothelioma in situ: a brief review. *Am J Clin Pathol*. 1998;110:397-404.
35. Henderson DW, Reid G, Kao SC, van Zandwijk N, Klebe S. Challenges and controversies in the diagnosis of mesothelioma: Part 1. Cytology-only diagnosis, biopsies, immunohistochemistry, discrimination between mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia, and biomarkers. *J Clin Pathol*. 2013;66:847-53.
36. British Thoracic Society Standards of Care Committee BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax*. 2007;62Suppl 2:ii1-ii19.
37. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:647-67.

38. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis.* 2013;5:E254-E307.
39. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2010;35:479-95.
40. Attanoos RL, Gibbs AR. The comparative accuracy of different pleural biopsy techniques in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology.* 2008;53:340-4.
41. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1326-30.
42. Metintas M, Ak G, Dundar E, Yildirim H, Ozkan R, Kurt E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest.* 2010;137:1362-8.
43. Stigt JA, Boers JE, Groen HJ. Analysis of "dry" mesothelioma with ultrasound guided biopsies. *Lung Cancer.* 2012;78:229-33.
44. Medford AR, Agrawal S, Free CM, Bennett JA. A local anaesthetic video-assisted thoracoscopy service: prospective performance analysis in a UK tertiary respiratory centre. *Lung Cancer.* 2009;66:355-8.
45. Rodríguez-Panadero F. Medical thoracoscopy. *Respiration.* 2008;76: 363-72.
46. Walters J, Maskell NA. Biopsy techniques for the diagnosis of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;189:45-55.
47. Greillier L, Cavailles A, Fraticelli A, et al. Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer.* 2007;110:2248-52.
48. Kao SC, Yan TD, Lee K, et al. Accuracy of diagnostic biopsy for the histological subtype of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:602-5.
49. Creaney J, Francis RJ, Dick IM, et al. Serum soluble mesothelin concentrations in malignant pleural mesothelioma: relationship to tumour volume, clinical stage and changes in tumour burden. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1181-1189.
50. Rodríguez Portal JA. Asbestos-related disease: screening and diagnosis. *Adv Clin Chem.* 2012;57:163-85.
51. Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, et al. Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30:1541-9.
52. Hooper CE, Morley AJ, Virgo P, et al. A prospective trial evaluating the role of mesothelin in undiagnosed pleural effusions. *Eur Respir J.* 2013; 41: 18-24.
53. Cui A, Jin XG, Zhai K, Tong ZH, Shi HZ. Diagnostic values of soluble mesothelin-related peptides for malignant pleural mesothelioma: updated meta-analysis. *BMJ Open.* 2014;4:e004145.
54. Pantazopoulos I, Boura P, Xanthos T, Syrigos K. Effectiveness of mesothelin family proteins and osteopontin for malignant mesothelioma. *Eur Respir J.* 2013;41:706-15.
55. Pass HI, Levin SM, Harbut MR, et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N Engl J Med.* 2012;367:1417-27.
56. Creaney J, Dick IM, Meniawy TM, et al. Comparison of fibulin-3 and mesothelin as markers in malignant mesothelioma. *Thorax.* 2014 Oct;69(10):895-902.
57. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol.* 2012;7:1631.
58. van Meerbeeck JP, Scherpereel A, Surmont VF, Baas P. Malignant pleural mesothelioma: the standard of care and challenges for future management. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;78:92-111.
59. McCormack PM, Nagasaki F, Hilaris BS, Martini N. Surgical treatment of pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982 Dec;84:834-42.
60. Flores RM. Surgical options in malignant pleural mesothelioma: extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;21:149-53.
61. Wolf AS, Daniel J, Sugarbaker DJ. Surgical techniques for multimodality treatment of malignant pleural mesothelioma: extrapleural pneumonectomy and pleurectomy/decortication. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;21:132-48.
62. Rena O, Casadio C. Extrapleural pneumonectomy for early stage malignant pleural mesothelioma: a harmful procedure. *Lung cancer.* 2012;77:151-155.
63. Sugarbaker DJ, Garcia JP. Multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Chest.* 1997;112:272S-5S.
64. 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;24:1561-7.
65. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J.* 2010;36:1362-9.
66. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:620-6.
67. Halstead JC, Lim E, Venkateswaran RM, Charman SC, Goddard M, Ritchie AJ. Improved survival with VATS pleurectomy-decortication in advanced malignant mesothelioma. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:314-20.
68. Srivastava V, Dunning J, Au J. Does video-assisted thoracoscopic decortication in advanced malignant mesothelioma improve prognosis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8(4):454-6.
69. Weyant MJ. Is it time to consider pleurectomy and decortication as the only surgical treatment for malignant pleural mesothelioma? *J Thorac Oncol.* 2012;7:629-30.
70. Martin-Ucar AE, Nakas A, Edwards JG, Waller DA. Case-

- control study between extrapleural pneumonectomy and radical pleurectomy/decortication for pathological N2 malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 May;31:765-70.
71. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol*. 2011;12:763-72.
  72. Weder W, Stahel RA, Baas P, et al. The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncol*. 2011;12:1093-4; author reply 4-5.
  73. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2012;7:737-743.
  74. Minatel E, Trovo M, Polesel J, et al. Tomotherapy after pleurectomy/decortication or biopsy for malignant pleural mesothelioma allows the delivery of high dose of radiation in patients with intact lung. *J Thorac Oncol*. 2012;7:1862-6.
  75. Price A. What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *Oncologist*. 2011;16:359-65.
  76. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura--a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:511-6.
  77. Jenkins P, Milliner R, Salmon C. Re-evaluating the role of palliative radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer*. 2011;47:2143-9.
  78. Low EM, Khoury GG, Matthews AW, Neville E. Prevention of tumour seeding following thoracoscopy in mesothelioma by prophylactic radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1995;7:317-8.
  79. De Ruysscher D, Slotman B. Treatment of intervention sites of malignant pleural mesothelioma with radiotherapy: a Dutch-Belgian survey. *Radiother Oncol*. 2003;68:299-302.
  80. Fennell DA, Gaudino G, O'Byrne KJ, Mutti L, van Meerbeeck J. Advances in the systemic therapy of malignant pleural mesothelioma. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5:136-47.
  81. Nowak AK. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: a review of current management and a look to the future. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012;1:508-15.
  82. Jakobsen JN, Sorensen JB. Review on clinical trials of targeted treatments in malignant mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68:1-15.
  83. Hassan R, Sharon E, Pastan I. Mesothelin targeted chem-immunotherapy for treatment of malignant mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2010;21:ii42.
  84. Wong RM, Ianculescu I, Sharma S, et al. Immunotherapy for malignant pleural mesothelioma. Current status and future prospects. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014 May;50(5):870-875.
  85. Hegmans JP, Veltman JD, Lambers ME, et al. Consolidative dendritic cell-based immunotherapy elicits cytotoxicity against malignant mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1383-90.
  86. Astoul P, Roca E, Gallateau-Salle F, Scherpereel A. Malignant pleural mesothelioma. From the bench to the bedside. *Respiration*. 2012;83:481-93.
  87. Kim H, Gao W, Ho M. Novel immunocytokine IL12-SS1 (Fv) inhibits mesothelioma tumor growth in nude mice. *PLoS One*. 2013;8:e81919.
  88. Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Mechanisms of pleurodesis. *Respiration*. 2012;83:91-8.
  89. Bielsa S, Hernández P, Rodriguez-Panadero F, Taberner T, Salud A, Porcel JM. Tumor type influences the effectiveness of pleurodesis in malignant effusions. *Lung*. 2011;189:151-5.
  90. Gottehrer A1, Taryle DA, Reed CE, Sahn SA. Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. Prognostic implications. *Chest*. 1991 Oct;100(4):1003-6.
  91. Rodríguez-Panadero F, López Mejías J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Mar;139(3):663-7.
  92. Chiche J, Ilc K, Laferrière J, et al. Hypoxia-inducible carbonic anhydrase IX and XII promote tumor cell growth by counteracting acidosis through the regulation of the intracellular pH. *Cancer Res* 2009;69: 358-368.
  93. Gatenby RA, Gawlinski ET, Gmitro AF, Kaylor B, Gillies R. Acid-mediated tumor invasion: A multidisciplinary study. *Cancer Res* 2006;66: 5216-23.
  94. Cardone RA, Casavola V, Reshkin SJ. The role of disturbed pH dynamics and the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in metastasis. *Nat Rev Cancer* 2005;5: 786-795.
  95. Chiche J, Brahimi-Horn C, Pouyssegur J. Tumour hypoxia induces a metabolic shift causing acidosis: A common feature in cancer. *J Cell Mol Med* 2010;14,4:771-94.
  96. Klabatsa A, Sheaff MT, Steele JP, Evans MT, Rudd RM, Fennell DA. Expression and prognostic significance of hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *Lung Cancer*. 2006 Jan;51(1):53-9.
  97. Echevarría M, Muñoz-Cabello AM, Sánchez-Silva R, Toledo-Aral JJ, López-Barneo J. Development of cytosolic hypoxia and hypoxia-inducible factor stabilization are facilitated by aquaporin-1 expression. *J Biol Chem* 2007;282: 30207-30215.
  98. Parks SK1, Chiche J, Pouyssegur J. pH control mechanisms of tumor survival and growth. *J Cell Physiol*. 2011 Feb;226(2):299-308.
  99. Cases E, Seijo L, Disdier C, et al. Uso del drenaje pleural permanente en el manejo ambulatorio del derrame pleural maligno recidivante. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:591-6.
  100. Van Meter ME, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2011;26:70-6.
  101. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for

- relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion. The TIME2 randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:2383-9.
102. Lorenzo MJ, Modesto M, Pérez J, et al. Quality-of-Life assessment in malignant pleural effusion treated with indwelling pleural catheter: A prospective study. *Palliat Med*. 2014;28:326-34.
  103. Ostroff RM, Mehan MR, Stewart A, et al. Early detection of malignant pleural mesothelioma in asbestos-exposed individuals with a noninvasive proteomics-based surveillance tool. *PLoS One*. 2012;7:e46091.
  104. Mundt F, Johansson HJ, Forshed J, et al. Proteome screening of pleural effusions identifies galectin 1 as a diagnostic biomarker and highlights several prognostic biomarkers for malignant mesothelioma. *Mol Cell Proteomics*. 2014;13:701-15.
  105. Gueugnon F, Leclercq S, Blanquart C, et al. Identification of novel markers for the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Pathol*. 2011;178:1033-42.
  106. López-Campos JL, Sánchez Silva R, Gómez Izquierdo L, et al. Overexpression of Aquaporin-1 in lung adenocarcinomas and pleural mesotheliomas. *Histol Histopathol*. 2011 Apr;26(4):451-9.
  107. Henderson DW, Reid G, Kao SC, van Zandwijk N, Klebe S. Challenges and controversies in the diagnosis of malignant mesothelioma: Part 2. Malignant mesothelioma subtypes, pleural synovial sarcoma, molecular and prognostic aspects of mesothelioma, BAP1, aquaporin-1 and microRNA. *J Clin Pathol*. 2013;66:854-61.
  108. Kao SC, Armstrong N, Condon B, et al. Aquaporin 1 is an independent prognostic factor in pleural malignant mesothelioma. *Cancer*. 2012;118:2952-61.
  109. Bentwich I, Avniel A, Karov Y, et al. Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs. *Nat Genet*. 2005 Jul;37(7):766-70.
  110. Benjamin H, Lebanony D, Rosenwald S, et al. A diagnostic assay based on microRNA expression accurately identifies malignant pleural mesothelioma. *J Mol Diagn*. 2010;12:771-79.
  111. Weber DG, Johnen G, Bryk O, Jöckel KH, Brüning T. Identification of miRNA-103 in the cellular fraction of human peripheral blood as a potential biomarker for malignant mesothelioma. A pilot study. *PLoS One*. 2012;7: e30221.
  112. Vachani A, Moon E, Albelda SM. Gene therapy for mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol*. 2011;12:173-80.
  113. Haas AR, Sterman DH. Novel intrapleural therapies for malignant diseases. *Respiration*. 2012;83:277-92.
  114. Tada Y, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M. A potential therapeutic strategy for malignant mesothelioma with gene medicine. *Biomed Res Int*. 2013;2013:572609.
  115. Melaiu O, Stebbing J, Lombardo Y, et al. MSLN gene silencing has an anti-malignant effect on cell lines overexpressing mesothelin deriving from malignant pleural mesothelioma. *PLoS One*. 2014;9:e85935.
  116. Alberti C. From molecular imaging in preclinical/clinical oncology to theranostic applications in targeted tumor therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16:1925-33.
  117. Zhang H, Tian M, Li E, Fujibayashi Y, Shen LH, Yang DJ. Molecular imaging-guided theranostics and personalized medicine. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:747416.
  118. Bidlingmaier S, He J, Wang Y, et al. Identification of MCAM/CD146 as the target antigen of a human monoclonal antibody that recognizes both epithelioid and sarcomatoid types of mesothelioma. *Cancer Res*. 2009;69:1570-7.
  119. Hama Y, Urano Y, Koyama Y, et al. A target cell-specific activatable fluorescence probe for in vivo molecular imaging of cancer based on a self-quenched Avidin-Rhodamine conjugate. *Cancer Res*. 2007;67:2791-9.
  120. Ntziachristos V, Bremer C, Weissleder R. Fluorescence imaging with near-infrared light: new technological advances that enable in vivo molecular imaging. *Eur Radiol* 2003;13:195-208.
  121. Morawski AM, Winter PM, Crowder KC, et al. Targeted nanoparticles for quantitative imaging of sparse molecular epitopes with MRI. *Magn Reson Med*. 2004;51:480-6.
  122. Nayak TK, Bernardo M, Milenic DE, Choyke PL, Brechbiel MW. Orthotopic pleural mesothelioma in mice: SPECT/CT and MR imaging with HER1- and HER2-targeted radiolabeled antibodies. *Radiology*. 2013 Apr;267(1):173-82.