

MESOTELIOMA PLEURAL: REVISION DE 10 AÑOS

Narváez Rodríguez, M. Candela Maestú, T. Domínguez Platas, LM. Entrenas Costa, JM. Antona Gómez, JM. Checa Pinilla y F. Fuentes Otero.

Sección de Neumología. Hospital Universitario Regional «Infanta Cristina». INSALUD. Avda. de Elvas s/n. 06080 Badajoz.

RESUMEN

Se han revisado retrospectivamente 8 casos diagnosticados histológicamente de mesotelioma pleural durante los años 1980-1990 en nuestro Hospital, al objeto de valorar factores epidemiológicos y crítica de los métodos diagnósticos.

De los casos revisados, había siete varones y una mujer, con edad media de $50,3 \pm 18,5$ años. En el 62% (5/8) de los pacientes, todos varones, existía antecedente de hábito tabáquico importante. En el 37% (3/8), existía contacto con asbesto o derivados debido a una actividad profesional. El motivo de consulta más frecuente fue: dolor torácico, 75% (6/8); adenopatía supraclavicular, 12,5 % (1/8) y hallazgo casual en el 12,5% (1/8).

Radiológicamente presentaron derrame pleural el 50% de los casos. En el 62,5% de los casos se realizó broncofibroscopia; sin embargo, en ninguno se logró el diagnóstico de certeza histológica con esta exploración. Este se logró mediante toracoscopia (3 casos), toracotomía (3 casos) o por punción-biopsia de adenopatía accesible (2 casos).

Conclusiones: 1) Distribución por edad y sexo similar a lo descrito en la literatura. 2) Máxima rentabilidad diagnóstica por biopsia dirigida. 3) La toracoscopia ha desplazado en nuestro medio la necesidad de realizar toracotomía.

Palabras claves:

- Mesotelioma Pleural.
- Toracoscopia.
- Tumores pleurales.
- Pleura.

PLEURAL MESOTHELIOMA: A TEN-YEARS RETROSPECTIVE REVIEW.

SUMMARY

In order to review epidemiological and diagnostic methods, we perform a retrospective study in eight histologically proven cases of pleural mesothelioma from our hospital.

Seven of eight patients (87%) were males and only one female (13 %) with mean age of 50.3 ± 18.5 years. In 62 % (5/8) of cases, a significative tabaquism was present. In 37% (3/8) of cases, asbestos-related professional activity was registered.

The onset symptom was: chest pain in 75 % (6/8); nodes in supraclavicular area in 12.5 % (1/8) and casual 12.5 % (1/8).

Pleural effusion was present in 50% of cases. In six patients a fiberbronchoscopy was performed, but it did not provide histological diagnostic in any case. However, this was obtained by thoracoscopy (3 patients), thoracotomy (3 patients) or punction-biopsy of node (2 patients).

We conclude that: 1) Our series shows age and sex distribution similar to previously reported. 2) The directed biopsy methods have the best accuracy. 3) In our hospital, thoracoscopy have relegated thoracotomy.

INTRODUCCION

El mesotelioma pleural es una enfermedad rara⁽¹⁻²⁾, habiéndose cuestionado incluso su histogénesis⁽³⁻⁴⁾. Por ello presenta importantes problemas de diagnóstico y clasificación al tratarse de un proceso cuya confirmación es eminentemente anatomopatológica, no estando aún los criterios histológicos bien definidos. Epidemiológicamente, se asocia a la exposición ambiental al asbesto y productos derivados, como lo parecen indicar estudios realizados con anterioridad⁽⁵⁻⁸⁾. Dado el amplio uso industrial de esta sustancia, que en nuestro país fue introducida hacia la década de los cincuenta, y que el tiempo de latencia entre la exposición y la aparición del proceso es de, al menos, 20-30 años^(1,9,10), cabe esperar la próxima aparición de un incremento en el número de casos de este tumor^(3,11).

Todavía son escasos los trabajos publicados en España sobre mesotelioma pleural^(1,12-14); por ello, nuestro objetivo es hacer una revisión retrospectiva de los casos diagnosticados en nuestro Hospital en los últimos 10 años, para revisar los factores epidemiológicos y la rentabilidad de los métodos diagnósticos empleados.

MATERIAL Y METODOS

Se han incluido en esta revisión los pacientes con diagnóstico de mesotelioma durante el período comprendido entre 1980 y 1990, descartando aquellos en los que existía un tumor primario de cualquier localización que se pudiera confundir con un proceso pleural metastático, en los que el diagnóstico de mesotelioma pleural puede ser cuestionable⁽¹⁵⁾.

Ocho pacientes cumplían criterios de inclusión en el estudio, evaluándose los siguientes datos: Datos de anamnesis: edad, sexo y antecedentes epidemiológicos. Exploraciones complementarias: radiografía de tórax y analítica básica. Métodos de diagnóstico histológico: punción pleural, biopsia pleural con aguja, broncofibroscopia, puncion-aspiración con aguja fina (PAAF) de adenopatías, toracoscopia y toracotomía.

La clasificación histopatológica de la O.M.S. que hemos seguido establece dos tipos: epitelial y mesenquimatoso, describiéndose también formas mixtas con predominio de un tipo celular u otro⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. El estadiaje se ha realizado siguiendo la clasificación propuesta por Butchard⁽¹⁸⁾.

- Estadio I: Localizado dentro de la zona englobada por la cápsula parietal: pleura ipsilateral, pulmón, pericardio y diafragma.
- Estadio II: Invadiendo pared torácica o mediastino: esófago, corazón y pleura contralateral + ganglios linfáticos intratorácicos.
- Estadio III: Invasión de peritoneo y pleura contralateral + adenopatías extratorácicas.
- Estadio IV: Metástasis a distancia hematógenas.

A fin de valorar la extensión loco-regional y a distancia se realizó: ecografía abdominal, TAC torácico y TAC abdominal, aunque no se realizaron las 3 exploraciones en todos los pacientes.

RESULTADOS

TABLA 1

Edad, sexo y antecedentes epidemiológicos

<i>N.º Caso</i>	<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>	<i>Tabaco</i>	<i>Asbesto</i>
1	73	V	Sí	No
2	73	V	Sí	No
3	45	V	No	Sí
4	54	V	Sí	No
5	41	V	Sí	No
6	37	V	No	Sí
7	59	V	Sí	Sí
8	19	H	No	No

V: varón; H: hembra

forma espontánea, acompañándose o no de otra sintomatología. El dolor torácico en ningún caso era de características pleuríticas. Un sólo caso (12,5 %) debutó con la aparición de adenopatías supraclaviculares, lo que motivó su consulta. El caso restante fue un «hallazgo casual» cuando al paciente se le realizó una toracotomía terapéutica para extirpación de quiste hidatídico pulmonar.

A todos los pacientes se le realizaron radiografías de tórax, mostrándose los hallazgos de la tabla 2. La tomografía axial computarizada (TAC) fue realizada a 6 pacientes, ya que en el momento del diagnóstico no se disponía de TAC en los dos primeros pacientes. En la tabla 3, se muestran en la columna «TAC» los datos suplementarios que aportó esta exploración y que no habían sido puestos de manifiesto por la radiografía convencional.

En la analítica general efectuada a todos los pacientes (hemograma, bioquímica, orina y coagulación), sólo observamos trombocitosis en 2 (con cifras de plaquetas superiores a $400 \times 0.00000001/1$), y en ningún caso hipoglucemia, datos que en otros

De los 8 casos recogidos, 7 eran varones (87,5%) y 1 mujer (12,5%), la edad se hallaba comprendida en un intervalo de 19 a 73 años, con una media de $50,3 \pm 18,5$ años. Entre los antecedentes cabe destacar que 5 casos, todos varones, eran fumadores. En 5 (62,5%) de los casos no se hallaron datos de contacto con el asbesto o derivados, mientras que en los 3 restantes (37,5%) existía una fuerte sospecha de contacto profesional con el mismo (2 de estos 3 pacientes no eran fumadores). Estos datos se resumen en la tabla 1. Seis casos (75%) debutaron con dolor torácico referido por el paciente de

TABLA 2

Hallazgos radiológicos

Derrame pleural	4 (50%)
* Aislad	1
* + masa pleural	3
Masa pleural aislada	2 (25%)
Ensanchamiento mediastínico	1 (12,5%)
No sugestiva de mesotelioma	1 (12,5%)

TABLA 3

Radiología de tórax versus TAC

<i>N.º Caso</i>	<i>RX</i>	<i>TAC</i>
1	ensanchamiento mediastínico	adenopatías mediastínicas
2	derrame + masa	derrame + atelectasia LID
3	derrame	derrame + masas pleurales
4	masa pleural	no adenopatías mediastínicas
5	quiste hidatídico	—
6	masa pleural	adenopatías mediastínicas
7	derrame + masa	adenopatías mediastínicas + afectación paricárdica
8	derrame + masa	

trabajos se encuentran asociados con distintos tipos de mesotelioma^(2,3,6,19).

Se realizó toracocentesis en 4 casos (50%), siendo éstos en los que existía derrame, obteniéndose en todos un líquido pleural con características bioquímicas de exudado y citología inespecífica. En estos mismos pacientes, es decir en aquellos que tenían derrame pleural, se realizó biopsia ciega (con aguja de Abraham) sin que la histología fuera diagnóstica en ningún caso.

La fibrobroncoscopia se practicó a 5 pacientes (62,5%); en 3 de ellos (53%) se visualizó compresión entrínseca del árbol bronquial, en 1 (12%) se apreció cambios inflamatorios de la mucosa bronquial, mientras que en el último fue rigurosamente normal.

Para obtener una muestra histológica suficiente capaz de proporcionar el diagnóstico de certeza se realizaron las siguientes pruebas:

1.- Punción-aspirado con aguja fina de adenopatías accesibles en 2 casos. En uno de ellos la aparición de la adenopatía constituyó el motivo de consulta, siendo en el otro un hallazgo exploratorio.

2.- En 3 casos se realizó toracoscopia, siendo éstos cronológicamente los 3 últimos diagnósticos, exceptuando el paciente intervenido por quiste hidatídico, en el que el mesotelioma fue un hallazgo casual.

En este último y los 2 casos restantes se obtuvo la biopsia que resultó diagnóstica por toracotomía.

En la tabla 4 se especifica el método diagnóstico por el que se obtuvo el diagnóstico definitivo en cada paciente, así como el estadio en el momento del diagnóstico definitivo. Además, en la columna

«Histología» de la tabla 5 se representa el patrón anatomoclínico de los casos. Encontramos que la mayoría de ellos⁽⁷⁾ son de tipo epitelial, y tan sólo en un caso el patrón era mixto. El paciente número 3 se diagnosticó inicialmente como benigno localizado fibroso. Se trataba de un varón de 45 años que tenía antecedentes de contacto con asbesto y masa pleural con derrame homolateral. El diagnóstico de una biopsia obtenida mediante toracoscopia fue inicialmente benigno. Remitido a su hospital de origen para tratamiento quirúrgico, el diagnóstico anatomopatológico de la pieza fue mesotelioma maligno difuso epitelial.

TABLA 4
Procedimiento que proporcionó el diagnóstico final

<i>N.º Caso</i>	<i>Procedimiento</i>
1	PAAF
2	Toracoscopia
3	Toracoscopia
4	Toracotomía
5	Toracotomía
6	PAAF
7	Toracoscopia
8	Toracotomía

PAAF: punción-aspiración con aguja fina de adenopatía periférica.

TABLA 5
Tipos histológicos y estadio en el momento del diagnóstico

<i>N.º Caso</i>	<i>Histología</i>	<i>Estadio</i>
1	Epitelial	III
2	Epitelial	I
3	Fibroso Mixto (*)	I
4	Epitelial	II
5	Mixto Epitelial	I
6	Epitelial	III
7	Epitelial	I
8	Epitelial	II

(*) Tras cirugía, maligno difuso de tipo epitelial.

DISCUSIÓN

Se ha realizado en el presente trabajo una recopilación de los casos que se han diagnóstico como mesoteliomas pleurales en nuestro hospital. La razón de presentar estos resultados es dar a conocer los hallazgos clínicopatológicos propios y las técnicas de diagnóstico utilizadas hasta llegar a la certeza del diagnóstico. Ya se ha comentado la dificultad que conlleva el diagnóstico histológico de este proceso^(3,15), por lo que, ante la mínima duda para el diagnóstico histológico, hemos excluido sistemáticamente otros casos. No obstante, existen series amplias publicadas en las que el diagnóstico de sospecha (no certeza histológica) se aproxima al 20%⁽²⁰⁾. Para el estadiaje se ha seguido la clasificación anatomoclínica propuesta por la O.M.S.^(16,17). Posteriormente, Branscheid y cols.⁽²⁰⁾ han publicado una excelente revisión sobre el tema en la que proponen una nueva clasificación para el estadiaje del mesotelioma basada en la TNM de la UICC para el carcinoma broncogénico de 1987⁽²¹⁾. A la vista de sus resultados, así como de una supervivencia estadísticamente diferente para cada estadio, parece lógico que en un futuro esta clasificación sustituya a la más simple de la O.M.S. Nosotros, no obstante, y hasta se produzca un consenso más amplio para su uso, hemos preferido mantener la antigua de Butchard⁽¹⁸⁾.

Revisando nuestros resultados, la distribución por edad y sexo de nuestros pacientes coincide con lo publicado en la literatura^(1,3,6,12,20), con un claro predominio de varones y tan sólo una mujer, que precisamente era el paciente más joven, con una edad en el momento del diagnóstico de 19 años, sin que refiriera contacto personal o familiar con asbesto o derivados. En esta paciente, el diagnóstico fue obtenido por toracotomía, pues la biopsia pleural ciega resultó inespecífica. Tras el postoperatorio se perdió el seguimiento.

De nuestros 8 pacientes, 3 parecían haber tenido contacto profesional con asbesto o con productos derivados. Diversos autores describen un mayor porcentaje de pacientes que han tenido contacto con el asbesto^(5-7,22). Sin embargo, éste puede ser un dato difícil de obtener en una revisión retrospectiva, por lo que no podemos descartar que algún otro paciente haya tenido relación con dicha sustancia. Además, hay evidencia de que si se determina la existencia de asbesto en hidrolizados de tejido procedentes de biopsias, el contacto con éste puede constatarse en un porcentaje mucho mayor⁽²⁰⁾.

Llama la atención que la gran mayoría de nuestros casos consultara por primera vez a su médico por la presencia de dolor torácico, siempre inespecífico y nunca de características pleuríticas, como sería lógico pensar al tratarse de un tumor que afecta a la pleura. Este dato coincide con lo publicado en otros trabajos^(1-3,13,20), habiéndose comprobado que la existencia de dolor torácico está ligada a peor pronóstico⁽²⁰⁾, siendo además más frecuente en los tumores de estirpe sarcomatosa que en los epiteliales⁽²⁰⁾. Por lo que se refiere a la presentación clínica, debe destacarse la presencia de un caso cuyo motivo de consulta fue la aparición de una tumoración supraclavicular, que posteriormente resultó ser una adenopatía metastásica de mesotelioma. Este hallazgo es raro y son pocos los trabajos publicados que hagan referencia a diagnóstico «in vivo» de mesotelioma a través de punciónaspirado con aguja fina y/o biopsia de adenopatía extratorácica⁽²³⁻²⁴⁾. Asimismo, un segundo paciente que había consultado por presencia de dolor torácico y cuatro neumónico, presentaba una adenopatía supraclavicular que, tras punciónbiopsia, se confirmó que se trataba de una metástasis ganglionar de mesotelioma. Con la nueva clasificación propuesta por Branscheid y cols., estos dos casos pasarían de estadio III O.M.S. a IV, con el lógico empeoramiento del pronóstico (250 días de supervivencia media tras el diagnóstico para el III, versus 70 días para el IV).

En lo relativo a las determinaciones de laboratorio, se ha relacionado la presencia de hipoglucemia con algún tipo de mesotelioma, en especial con el benigno localizado, ya que debido al gran tamaño que puede alcanzar en su crecimiento produce un mayor consumo periférico de glucosa⁽³⁾. Sin embargo, recientemente otros autores⁽²⁵⁾ propugnan que el tumor pueda producir una sustancia similar a la insulina. Por otro lado, Lisberth⁽¹⁹⁾ considera la

presencia de trombocitosis como dato inespecífico sugestivo de malignidad. Dos de nuestros pacientes presentaron este dato, considerando cifras superiores a $400 \times 0.00000001/1$; en ambos casos el mesotelioma era maligno difuso epitelial.

Como se ha referido en el apartado RESULTADOS, a los pacientes que presentaron derrame pleural en la radiografía de tórax, se les realizó toracocentesis diagnóstica y biopsia pleural ciega, y de ninguna de estas pruebas se obtuvieron resultados que sugirieran la presencia de neoformación pleural. Esta baja rentabilidad diagnóstica coincide con lo revisado⁽¹⁻²⁾. Sin embargo, nuestra baja rentabilidad con la biopsia pleural ciega contrasta con la de Branscheid (60%)⁽²⁰⁾. Posiblemente, una de las causas sea su mayor porcentaje de derrames (85%), así como la diferencia en el tamaño de la muestra (8 versus 301). No encontramos en la evolución ningún implante metastásico en el trayecto de punción, hecho bien documentado y que suele aparecer en el 12% de los pacientes⁽²⁰⁾. A 5 pacientes se les realizó broncofibroscopia, sin que en ninguno de ellos se observasen indicios de presencia de mesotelioma, coincidiendo en este punto con otros trabajos. Sin embargo, esta prueba sirvió para descartar, con cierto grado de seguridad, la presencia de un tumor pulmonar endobronquial, aunque sea la de menor sensibilidad diagnóstica (0.5%)⁽²⁰⁾.

Nuestros 8 pacientes fueron diagnosticados tras obtener una muestra histológica bien por punción-aspirado con aguja fina de adenopatía accesible, o bien por visión directa de la pleura mediante toracotomía o toracosopia. Estos dos últimos procedimientos presentan ventajas importantes respecto a los comentados anteriormente, ya que al realizarse la toma de muestras de una forma dirigida, permiten la obtención de cantidad suficiente de tejido afectado para realizar un diagnóstico histológico correcto⁽⁶⁾.

Respecto a la punción-aspirado con aguja fina, Kim y cols.⁽²³⁾ han publicado un caso de mesotelioma pleural diagnosticado por biopsia de adenopatía axilar. En cuanto a la toracotomía exploradora como método para obtener un diagnóstico histológico, es el más sensible en nuestra serie y en la de Branscheid⁽²⁰⁾. Esta debe seguirse, en opinión de Antimann⁽⁶⁾, de tratamiento quirúrgico en el mismo acto, puesto que empleada sólo como diagnóstica podría alterar un ulterior intento de cirugía paliativa o terapéutica. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico parece que tiende a ser más conservador, en contra de lo propuesto por Butchart y cols.⁽²⁶⁾ (pleurectomía radical con resección de pericardio y diafragma). Las observaciones de Branscheid⁽²⁰⁾ parecen indicar que la cirugía radical no conseguiría mejorar el pronóstico, dado que el diafragma actuaría como una barrera evitando la diseminación peritoneal, cosa que ocurre de modo significativo en el hemitórax izquierdo, ya que en el derecho el hígado podría jugar un cierto papel sustitutorio de esta «barrera».

La buena rentabilidad diagnóstica que aporta la toracosopia, introducida en nuestro hospital en los dos últimos años, permitiendo el diagnóstico de tres pacientes, nos hace pensar que, en el futuro, llegue a ser la técnica diagnóstica de elección, pese a que uno de los casos fue catalogado inicialmente como mesotelioma benigno fibroso localizado, modificándose el diagnóstico en el acto quirúrgico. Quizás esto sea explicable por la dificultad para establecer el diagnóstico histológico de certeza ya comentada^(3,4,15).

Por último, la tabla 6 analiza la rentabilidad de cada procedimiento diagnóstico en nuestros casos, comparándola con la de una reciente revisión⁽²⁰⁾.

TABLA 6

Procedimiento diagnóstico y su rendimiento

<i>Procedimiento</i>	<i>N.º Diagnóstico</i>	<i>Rentabilidad</i>	<i>Branscheid²⁰</i>
Broncofibroscopia	5 / 0	0%	0.5%
Biopsia pleural ciega	4 / 0	0%	60%
PAAF adenopatía	2 / 2	100%	—
Toracosopia	3 / 2	66%	81%
Toracotomía	3 / 3	100%	86%

Además de los motivos ya comentados al analizar cada procedimiento en particular, la razón fundamental de las diferencias observadas debe estribar en nuestro bajo número de casos. No obstante, y dado que debe esperarse un teórico aumento en el número de casos diagnosticados en los próximos años, debería plantearse un estudio prospectivo multicéntrico a largo plazo para valorar la rentabilidad de las distintas técnicas diagnósticas en nuestro medio, constatar la validez de la nueva clasificación propuesta y proponer las distintas actitudes terapéuticas en cada estadio.

BIBLIOGRAFIA

1. Bombi JA , Xaubet A, Letang E et al. Estudio clinico patológico de 23 mesoteliomas malignos pleurales. Rev Clin Esp 1988; 182: 464-470.
2. Ruffue P, Feld R, Minkin S et al. Diffuse Malignant Mesothelioma of the Pleura in Ontario and Quebec: A Retrospective Study of 332 patients. J Clin Oncol 1989; 7: 1157-1168.
3. Rivera F, Ortega JM, García S, Fernández A, Calvo M. Mesoteliomas pleurales. Estado actual (1.ª parte). Cirugía Española 1988; 43: 446-454.
4. Rivera F, Ortega JM, García S, Leal J. Mesoteliomas pleurales. Estado actual (2ª parte). Cirugía Española 1988; 43: 455-464.
5. Mossman BT, Gee BL. Asbestos-related Diseases. N Engl J Med 1989; 320: 1.721-30.
6. Antmann KH, Pass HI, Recht A. Benign and Malignant Mesothelioma. In: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer, principales & practice of oncology. 3rd Edition. B Lippincott eds. Philadelphia, 1989; 1.399-1.417.
7. Kannerstein M, Churg J, Me Caughey WT. Asbestos and Mesothelioma: a review. Pathol Ann 1978; 13: 81-129.
8. Whitwell F, Rawcliffe RM. Diffuse malignant pleural mesothelioma and asbestos exposure. Thorax 1971; 26: 6-22.
9. Borow M, Conston A, Livomese L, Schalet N. Mesothelioma following exposure to asbestos: a review of 72 cases. Chest 1973; 64: 641-646.
10. Law MR, Gregor A, Hodson M, Bloom HJG. Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. Thorax 1984; 39: 255-259.
11. Hillerdal G. Malignant Mesothelioma 1982: review of 47 10 published cases. Br J Dis Chest 1983; 77: 321-343.
12. López Encuentra A, Varela Simó G, Sotelo Rodríguez T. Mesoteliomas pleurales malignos. Descripción de 23 casos con análisis de supervivencia. Rev Clín Esp 1987; 181: 496-502.
13. Oron J, Caballero A, Cortés J, Carbonell C. Mesotelioma pleural: a proposito de 7 casos. Arch Bronconeumol 1985; 21: 262-265.
14. Sebastián Quetglas F, Fernández López A, Muñoz Cabrera L, López Pujol J, López Rubio F. Mesotelioma pleural, utilidad de la toracoscopia en su diagnóstico y tratamiento. Arch Bronconeumol 1984; 20: 105-111.
15. Herbert A. The diagnosis of malignant mesothelioma. J Pathol 1985; 143: 145-146.
16. Churg A. Histological characteristic of Mesothelioma associated with asbestos. Ann NY Acad Sci 1965; 132: 614-622.
17. Hourihane. The pathology of Mesothelioma and and analysis of their association with asbestos exposure. Thorax 1964; 19: 268-278.
18. Butchart EG, Asheroft F, Barnsley WC et al. Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. Thorax 1976; 31: 15-24.
19. Lirsbeth L, Thorshauge H. Thrombocytosis in patients with malignant Pleural Mesothelioma. Cancer 1988; 62: 1194-1196.

20. Branscheid D, Krysa S, Bauer E, Bilzebruck H, Schirren J. Diagnostic and therapeutic strategy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1991; 5: 466-473.
21. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89 (suppl): 225-233.
22. Chailleux E, Dabouis G, Pioche D. Prognostic factors in Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma. *Chest* 1988; 93: 159-162.
23. Kim SB, Varkey B, Choy H. Diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma by Axillary Lymph Node Biopsy. *Chest* 1987; 91: 279-281.
24. Huncharek M, Smith K. Extrathoracic Lymph Node Metastases in Malignant Pleural Mesothelioma. *Chest* 1988; 93: 443-444.
25. Axelrod L, Ron D. Insulin-like Growth factor II and the riddle of Tumor-induced hypoglycemia. *N Engl J Med* 1988; 319: 1477-1478.
26. Butchard EG, Asheroft F, Barnesley WC, Holden MP. The role of surgery in diffuse malignant mesothelioma of the pleura. *Semin Oncol* 1981; 8: 321-328.