

# Mesotelioma maligno pleural. Características clínicas, factores pronósticos y tratamiento

R. Mesía, C. Pallares, L. Mendoza, M. Bellet, M. Vega\*, C. León\*\* y J.J. López López

Servicio de Oncología Médica. \*Servicio de Oncología Radioterápica. \*\*Servicio de Cirugía Torácica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

El mesotelioma maligno pleural es una enfermedad letal a corto plazo con independencia del tipo de tratamiento realizado. Se han analizado de forma retrospectiva las características clínicas, los factores pronósticos y los tratamientos realizados en 41 pacientes seguidos en los últimos 13 años en un servicio de oncología. El 32% de los pacientes tenía una exposición previa al asbesto, el 61%  $\leq$  60 años, el 71% un índice de Karnofsky  $\geq$  80% y el 63% un estadio I de Butchart. El primer síntoma al diagnóstico fue el dolor en el 66% de los casos y la mediana de tiempo desde el primer síntoma al primer diagnóstico fue de 3 meses. Treinta pacientes nunca obtuvieron una remisión completa (RC) de su enfermedad: 15 tratados con quimioterapia (QMT) paliativa, uno radioterapia (RT) paliativa, 5 con pleurectomía parcial (PP) más RT y/o QMT y 9 con tratamiento sintomático de soporte. Sólo 11 (27%) pacientes obtuvieron una remisión completa de su enfermedad al finalizar el tratamiento: 7 pacientes tratados con neumonectomía extrapleural, 2 ciclos de QMT y RT y 4 pacientes tratados con PP con o sin RT y/o QMT posterior. Sólo tres de estos pacientes están vivos sin recidiva a más de un año de seguimiento. La mediana de supervivencia de los 41 pacientes fue de 8 meses. En el análisis univariado, los factores pronósticos que influenciaron la supervivencia fueron la edad y el índice de Karnofsky. El grupo seleccionado de pacientes tratados inicialmente con cirugía obtuvo una supervivencia superior. En conclusión, sólo el índice de Karnofsky y la edad fueron factores pronósticos en nuestra serie. La mejor supervivencia de los pacientes tratados inicialmente con cirugía estaría en relación con la selección previa de éstos.

**Palabras clave:** Mesotelioma pleural. Factores pronósticos.

*Arch Bronconeumol* 1995; 31: 455-459

## Introducción

El mesotelioma maligno pleural (MMP) es una neoplasia poco frecuente, con una incidencia en la población general de 15 casos por 10<sup>6</sup> varones y 2 casos por

Correspondencia: Dra. C. Pallares Curto.  
Servicio de Oncología Médica.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Avda. Sant Antoni M.<sup>a</sup> Claret, 167.  
08025 Barcelona.

Recibido: 30-12-94; aceptado para su publicación: 4-7-95.

## Malignant pleural mesothelioma. Clinical manifestations, prognostic factors and treatment

Malignant pleural mesothelioma soon leads to death no matter what type of treatment is provided. We discuss the clinical signs, prognostic factors and treatment given in 41 cases managed over the past 13 years in our oncology department. 32% had been exposed to asbestos, 61% were 60 years old or younger, 71% had a Karnofsky's index  $\geq$  80% and 63% were stage I (Butchart). The first symptom leading to diagnosis was pain in 66% and mean time between first symptom and diagnosis was 3 months. Thirty patients never experienced full remission of disease: 15 were treated with palliative chemotherapy (CHT), 1 with palliative radiotherapy (RT), 5 with partial pleurectomy (PP) plus RT and/or CHT. Nine were given symptomatic treatment only. Only 11 (27%) patients experienced full remission after treatment: 7 had had extrapleural pneumonectomy, 2 had been given CHT and RT series and 4 had undergone PP with or without RT and/or CHT follow-up. Only 3 of these patients were still alive with no relapse more than 1 year later. Mean survival was 8 months. Univariate analysis revealed that the prognostic factors influencing survival were age and Karnofsky's index. Patients initially treated with surgery had a higher rate of survival. In conclusion, only Karnofsky's index and age were prognostic factors in our series. The better survival of patients initially treated surgically is probably related to prior screening.

**Key words:** Pleural mesothelioma. Prognostic factors.

10<sup>6</sup> mujeres<sup>1</sup>. La asociación entre la exposición al asbesto y el MMP está bien definida<sup>2,3</sup>, de manera que en áreas industriales y sobre todo en zonas con industrias relacionadas con el asbesto esta incidencia se incrementa de forma muy significativa<sup>4</sup>.

El mesotelioma se describió clásicamente como un tumor bifásico, con áreas epitelioides y sarcomatosas, pero puede presentarse como un tumor monofásico en forma de lesión epiteliode pura, difícil de diferenciar de un adenocarcinoma metastásico o en forma de lesión sarcomatoide pura, que puede confundirse con



un sarcoma<sup>5</sup>. El estudio ultraestructural e inmunohistoquímico puede ser útil para el diagnóstico, pero no existe ningún marcador específico de mesotelioma<sup>1</sup>.

El papel de la cirugía, la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QMT) en esta enfermedad no está bien establecido y su contribución en la supervivencia es dudosa, con una mediana inferior a 1,5 años<sup>4,6-14</sup> independientemente del tipo de tratamiento utilizado y de los factores pronósticos establecidos. Se presenta la experiencia en 41 pacientes con MMP tratados y seguidos en nuestro servicio. Se analizan las características clínicas, los factores pronósticos y los tratamientos realizados.

**Pacientes y métodos**

Entre enero de 1981 y diciembre de 1993, 41 pacientes con el diagnóstico de MMP fueron tratados y seguidos en nuestro servicio de oncología. Se ha procedido a la revisión de las historias clínicas de estos pacientes para establecer los factores que han podido influenciar su supervivencia.

El diagnóstico histológico fue realizado o confirmado por un mismo equipo de patólogos de nuestro hospital. El estado

general del paciente en el momento del diagnóstico se evaluó de acuerdo con el índice de Karnofsky (IK)<sup>15</sup>. Se utilizó la clasificación de Butchart para establecer el diagnóstico de extensión de la enfermedad<sup>16</sup>: estadio I, enfermedad localizada en un hemitórax afectando sólo pleura ipsilateral, pulmón, pericardio o diafragma; estadio II, afectación de mediastino o pared torácica; estadio III, invasión peritoneal, pleura contralateral o ganglios extratorácicos, y estadio IV, metástasis a distancia.

Las características de los pacientes se describen en la tabla I. La relación varón:mujer fue 2,4:1. Un 61% de los pacientes tenía ≤ 60 años, un 44% presentó un subtipo histológico epitelial, un 63% tenía un estadio I y un 71% tenía un IK superior al 70%. La exposición al tabaco y/o al asbesto se produjo en un 73% de los pacientes. La exposición al asbesto se detectó en 4 (33%) de las mujeres (dos por exposición ambiental y 2 laboral) y en 9 (31%) de los varones (todas laborales).

Los síntomas y signos de los pacientes en el diagnóstico también se enumeran en la tabla I. La mediana de tiempo entre el primer síntoma y el primer diagnóstico fue de 3 (1-36) meses. El síntoma inicial más frecuente fue el dolor torácico (63%). Un 55% de los pacientes tenía derrame pleural, sólo 8 (29%) tenían una pérdida cuantificada de peso superior al 10% de su peso corporal y 15 (37%) presentaban trombocitosis (recuento plaquetario superior a 400 × 10<sup>9</sup>/l).

En la tabla II se describe el tratamiento realizado. En los pacientes sin contraindicaciones médicas para la cirugía, se procedió a una pleurectomía parcial (PP) seguida de un tratamiento individualizado con RT con 55 Gy sobre las áreas descritas por el cirujano como de resección incompleta y/o QMT con diversos regímenes que incluían adriamicina. En los últimos años, 7 pacientes de este subgrupo con evidencia clínica de tumor resecable se trataron con intención radical con una neumonectomía extrapleural (NE)<sup>17</sup>, QMT con 2 ciclos cada 3 semanas de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino y 50 mg/m<sup>2</sup> de adriamicina a las 4-6 semanas de la cirugía y posterior RT con 55 Gy sobre el hemitórax ipsilateral. Los pacientes con tumor no resecable, patología de base que contraindicara la cirugía o aquellos que rechazaban la cirugía se trataron con QMT y/o RT paliativa. En este grupo de pacientes, se administraron ciclos de QMT mientras se obtenía una respuesta o hasta que se producía una toxicidad no tolerable; los regímenes de QMT utilizados en estos pacientes se enumeran en la tabla II. Aquellos pacientes con edad

TABLA I

Características y presentación clínica de los 41 pacientes

	Número (%)
Edad media (rango)	58 (15-81)
Sexo	
Varones	29 (71)
Mujeres	12 (29)
Exposición al asbesto	13 (32)
Hábito tabáquico	24 (59)
Localización	
Derecha	21 (50)
Izquierda	20 (50)
Subtipo histológico	
Epitelial	18 (44)
Mixto	6 (15)
Sarcomatoso	8 (19)
Desconocido	9 (22)
Índice de Karnofsky	
≥ 80	29 (71)
≤ 80	12 (29)
Estadio de Butchart	
I	25 (63)
II	6 (15)
III	6 (15)
IV	3 (6)
Primer síntoma	
Dolor torácico	27 (63)
Disnea	9 (22)
Tos	2 (5)
Hallazgo radiológico	2 (5)
Tumor torácico	1 (2)
Derrame pleural	
No	9 (22)
< 1/3	15 (37)
≥ 1/3	17 (41)
Pérdida de peso	
No	23 (56)
< 10%	10 (24)
≥ 10%	8 (20)
Mediana (rango) de plaquetas (× 10 <sup>9</sup> /l)	324 (141-1.039)

TABLA II

Tratamiento realizado en los 41 pacientes

	Número (%)
Neumonectomía extrapleural + QMT* + RT	7 (17)
Pleurectomía parcial	9 (22)
+ QMT**	5
+ RT	3
+ RT + QMT**	1
QMT paliativa	15 (37)
CDDP + ADR	8
CyVADIC	4
ADR + ciclofosfamida	3
RT paliativa	1 (2)
Tratamiento sintomático de soporte	9 (22)

QMT: quimioterapia; RT: radioterapia; CDDP + ADR: cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 1 y adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 48 horas; CyVADIC: ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> día 1, vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup> día 1, adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> día 1 y DTIC 400 mg/m<sup>2</sup>/día días 1-3; ADR + ciclofosfamida: adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>.

\*CDDP + ADR; \*\*ADR + ciclofosfamida.

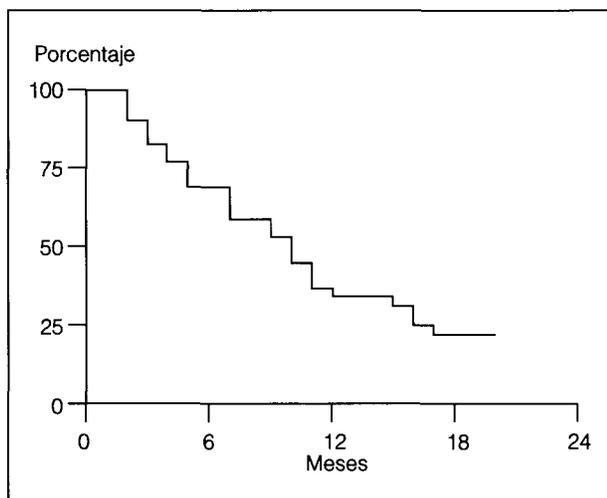


Fig. 1. Supervivencia global en los 41 pacientes.

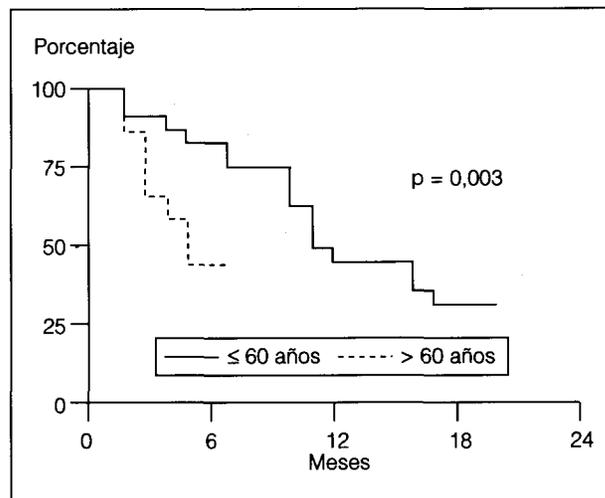


Fig. 2. Supervivencia en función de la edad.

avanzada, IK inferior al 60% o con enfermedad diseminada al diagnóstico, sólo recibieron tratamiento sintomático de soporte.

Los intervalos de supervivencia se han medido desde el primer tratamiento hasta abril de 1994. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método del producto límite<sup>18</sup>. La comparación de supervivencias se realizó mediante el test de log-rank<sup>19</sup>. Se utilizó el modelo de regresión proporcional de Cox<sup>20</sup> en el análisis univariado.

## Resultados

### Respuesta y supervivencia

La mediana de supervivencia de los 41 pacientes fue de 8 (1-43) meses. Como se representa en la figura 1 la supervivencia global actuarial fue del 21% a 20 meses.

Sólo 11 (27%) pacientes obtuvieron una remisión completa (RC) de su enfermedad al finalizar el tratamiento: los 7 pacientes tratados con NE y 4 de los tratados con PP. Sólo uno de estos pacientes tratados con PP no recibió tratamiento complementario a la cirugía al presentar un empiema postoperatorio, dos recibieron RT y uno QMT y RT. Ocho de estos 11 pacientes recidivaron: 4 recidivas locales, una peritoneal, una metastásica y una local y metastásica. Los otros 3 pacientes están vivos y sin evidencia de enfermedad: dos fueron tratados con una NE por un mesotelioma epitelial estadios I y II (seguimiento de 33 y 15 meses, respectivamente) y el otro es un paciente varón de 55 años de edad con un estadio I, subtipo histológico mixto y tratado con PP, QMT y posterior RT que está vivo sin evidencia de recidiva a 43 meses. La mediana de supervivencia de estos 11 pacientes fue de 15 (8-23) meses.

Treinta (73%) pacientes nunca consiguieron una RC. Nueve sólo recibieron tratamiento sintomático de soporte, 15 recibieron QMT paliativa, 1 RT paliativa y 5 se trataron con PP y posterior RT y/o QMT. Los 15 pacientes tratados con QMT paliativa recibie-

ron una mediana de 2 (1-7) ciclos y sólo se evidenció 1 (7%) respuesta parcial, que no consiguió la RC a pesar de que se añadió RT. Veintiocho de estos pacientes murieron por progresión de su enfermedad y 2 están vivos con enfermedad. La mediana de supervivencia de este subgrupo fue de 5 (1-18) meses.

### Factores pronósticos

En el análisis univariado, los factores pronósticos que influenciaron la supervivencia de forma favorable fueron la edad  $\leq 60$  años (mediana de supervivencia de 10,5 meses para los pacientes menores de 60 años frente a los 5 meses de los mayores de 60 años;  $p = 0,003$ ) (fig. 2) y el  $IK \geq 80$  (mediana de supervivencia de 11 meses si  $IK \geq 80$  frente a 5 meses si  $IK < 80$ ;  $p = 0,006$ ) (fig. 3). El sexo, el antecedente de hábito tabáquico o exposición al asbesto, el primer síntoma en el diagnóstico, el tiempo entre el primer síntoma y

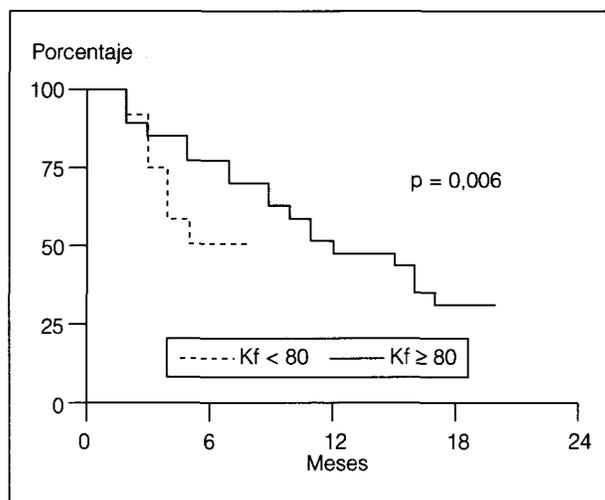


Fig. 3. Supervivencia en función del índice de Karnofsky.



el primer diagnóstico, el número de plaquetas, el subtipo histológico y el estadio no obtuvieron significación estadística.

La mediana de supervivencia fue de 11,5 meses en los pacientes tratados con cirugía y sólo de 4 meses en el resto ( $p = 0,004$ ). Los pacientes que sólo recibieron tratamiento sintomático de soporte obtuvieron una mediana de supervivencia de 4,5 meses, inferior de forma significativa ( $p = 0,04$ ) a la de los demás pacientes (mediana de 10 meses). La mediana de supervivencia fue de 8 meses en el grupo de pacientes tratados con QMT paliativa y de 8,5 meses en el resto de los pacientes; la diferencia no fue significativa.

### Toxicidad

No se produjeron muertes relacionadas con la cirugía entre los 16 pacientes intervenidos. La morbilidad quirúrgica fue moderada: un paciente presentó una arritmia cardíaca que precisó medicación y se produjeron 2 empiemas pleurales. La QMT y la RT tuvieron una tolerancia aceptable y no hubo ninguna muerte tóxica. La toxicidad de la QMT se midió en grados de la OMS<sup>21</sup>: un paciente que recibió cisplatino y adriamicina complementaria presentó una anemia grado III y otro paciente tratado con el mismo régimen, pero de forma paliativa, desarrolló una neutropenia y una trombopenia grado IV que requirió ingreso y soporte transfusional. Todos los pacientes presentaron una alopecia grado III y el 80% de los pacientes presentó una toxicidad gastrointestinal grado III, a pesar de la utilización de pautas antieméticas habituales.

### Discusión

El predominio de mesotelioma en el sexo masculino se ha relacionado con la exposición laboral al asbesto<sup>22</sup>. La tasa varón:mujer (2,4:1) de nuestra serie está en el rango inferior de las publicadas<sup>4,6-10,23</sup> y el porcentaje de varones y mujeres con historia de exposición al asbesto es similar (31% frente a 33%). A pesar de la limitación que supone recoger los datos demográficos de forma retrospectiva, que podría haber influido en el bajo porcentaje de exposición laboral al asbesto obtenido en los varones, el incremento de la exposición ambiental en las mujeres podría explicar la baja relación varón:mujer de esta serie.

La manifestación clínica inicial más frecuente fue el dolor torácico (63%). Aunque el 78% de los pacientes presentaban derrame pleural en el diagnóstico, la disnea sólo fue el segundo síntoma inicial en frecuencia (22%), además en 2 pacientes el diagnóstico se realizó a partir del hallazgo incidental de derrame pleural. El dolor y/o la disnea suelen ser los síntomas que motivan la consulta al médico<sup>4,7-9</sup>. La aparición insidiosa de estos síntomas influyó en la demora del diagnóstico (mediana de 3 meses). Otros autores<sup>7,8</sup> han observado intervalos similares entre el primer síntoma y el primer diagnóstico. La incidencia de mesoteliomas en el hemitórax izquierdo ha coincidido con la del dere-

cho, y no se han observado diferencias en su evolución. En varias series, la localización izquierda fue menos frecuente<sup>4,8,9</sup> y se ha relacionado con una menor agresividad de la enfermedad<sup>8</sup>.

De forma clásica se ha utilizado la clasificación de Butchart para establecer estadios de la enfermedad con significación pronóstica<sup>16</sup>. Como en nuestra serie, más del 50% de los pacientes suelen diagnosticarse en estadios I de Butchart y entre el 15-30% en estadios II<sup>4,6,9</sup>; esto se debe a que esta clasificación suele englobar diversos grados de invasión tumoral en un mismo estadio. Además, tampoco define de forma precisa la implicación pronóstica de la afectación ganglionar. Esto puede explicar que en pocos de los análisis multivariados publicados<sup>4,7,9</sup> el estadio de Butchart haya tenido importancia pronóstica, por lo que la International Union Against Cancer (UICC) ha propuesto la clasificación TNM para clasificar esta enfermedad<sup>24</sup>.

Sólo 2 factores han demostrado influir en la supervivencia: los pacientes con una edad  $\leq 60$  años y aquellos con un IK  $\geq 80$  presentaron una mejor supervivencia de forma significativa. Aunque se obtuvieron diferencias de supervivencia en función del tipo de tratamiento realizado, éstas pueden deberse al diferente pronóstico inicial de los subgrupos más que al tratamiento realizado, por lo que no permiten extraer conclusiones. La edad<sup>4,6,8,10,11</sup> y el estado general en el momento del diagnóstico<sup>4,6,9</sup> han demostrado influir en la supervivencia en otros estudios. También un estadio tumoral precoz<sup>4,6,7,9,12</sup>, un subtipo histológico no sarcomatoso<sup>4,6,7,10,12,13</sup>, la localización en hemitórax izquierdo<sup>8</sup> y un intervalo prolongado entre el primer síntoma y el primer diagnóstico<sup>6,8,9</sup> han mostrado ser factores de buen pronóstico. Otros factores como el sexo masculino<sup>9,12</sup>, la pérdida de peso<sup>4,7</sup>, la trombocitosis<sup>7,12</sup>, la exposición al asbesto<sup>7</sup> y la presencia de células malignas en el derrame pleural<sup>4</sup> se han asociado con una menor supervivencia. El análisis retrospectivo de los datos y el pequeño número de pacientes de las series explicarían la disparidad entre los factores pronósticos de las series.

A pesar del tipo de tratamiento realizado, la mediana de supervivencia de estos pacientes es inferior a 1,5 años<sup>4,6-13</sup>, con lo que se discute la contribución de los diferentes esquemas de tratamiento en la supervivencia de esta enfermedad. La pleurectomía se considera una cirugía paliativa, controla el derrame pleural recidivante en la mayoría de los pacientes<sup>7,25</sup>, pero no el dolor torácico. El papel de una cirugía radical como la NE, asociada a una morbimortalidad elevada<sup>16</sup>, está en discusión en una enfermedad fatal a corto plazo incluso para los pacientes considerados de mejor pronóstico. En los últimos años, el desarrollo de la técnica quirúrgica y la mejor selección de los pacientes han permitido reducir moderadamente la morbimortalidad postoperatoria, aunque sigue siendo superior a la de la pleurectomía o la neumectomía<sup>12,14,17</sup>, y mejorar la supervivencia libre de enfermedad a corto plazo<sup>11,17</sup>. Los resultados de la NE a largo plazo son dudosos, se han descrito largos supervivientes de for-

ma anecdótica, pero no parece mejorar la supervivencia obtenida con una cirugía de menor agresividad<sup>7,12,14</sup>. Con la introducción de una técnica quirúrgica con pretensión radical, es lógica la asociación de otras armas terapéuticas encaminadas a controlar las micrometástasis y la enfermedad local. A pesar de que en el análisis multivariado de la serie del Dana-Farber Cancer Institute<sup>6</sup> la supervivencia era significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con NE, QMT y RT, la mediana de supervivencia no superó los 1,5 años.

Pocos citostáticos han sido ensayados en estudios fase II en mesoteliomas. El fármaco más utilizado ha sido la adriamicina. En nuestra serie, sólo uno de los pacientes que recibió tratamiento con QMT que incluía adriamicina obtuvo una respuesta parcial poco duradera. La tasa de respuestas del mesotelioma a la adriamicina en monoterapia es inferior al 20%<sup>26-28</sup>, incluso Sorensen et al<sup>29</sup> no obtuvieron ninguna respuesta en su serie. La utilización de combinaciones que incluyen adriamicina no consigue superar el 30% de respuestas y las remisiones completas son anecdóticas<sup>7,26,29-31</sup>. Parece necesario iniciar estudios fase II para conocer la actividad de otros citostáticos o combinaciones en el mesotelioma.

En conclusión, sólo el IK y la edad fueron factores pronósticos en nuestra serie. El MMP fue rápidamente letal en la mayoría de los pacientes. Los pacientes tratados de inicio con cirugía obtuvieron una supervivencia muy superior al resto, pero es probable que la selección previa de los pacientes en función de la reseccabilidad del tumor, la ausencia de contraindicaciones médicas y el estado general del paciente expliquen la diferencia. Los factores pronósticos en esta enfermedad letal a corto plazo deben utilizarse en la selección de los pacientes candidatos a recibir tratamientos más agresivos encaminados a intentar mejorar la supervivencia del mesotelioma. Deben diseñarse ensayos clínicos que investiguen el papel de nuevos citostáticos y su combinación con los tratamientos locales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ruffie PA. Pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 1991; 3: 328-334.
- Selikoff IJ, Hammond ED. Asbestos-associated disease in United States shipyards. *CA* 1978; 28: 79-87.
- Doll R, Peto J. Asbestos. Effects of health of exposure to asbestos. En: Health & Safety Commission. Londres: Her Majesty's Stationery Office, 1985.
- Manzini V, Brollo A, Franceschi S, Matthaes M, Talamini R, Bianchi C. Prognostic factors of malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 1993; 72: 410-417.
- Vogelzang NJ. Malignant mesothelioma: diagnostic and management strategies for 1992. *Seminars in Oncology* 1992; 19: 64-71.
- Antman KH, Shemin R, Ryan L, Klegar K, Osteen R, Herman T et al. Malignant mesothelioma. Prognostic variables in registry of 180 patients, the Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital experience over two decades. 1965-1985. *J Clin Oncol* 1988; 6: 147-153.
- Ruffie P, Feld R, Minkin S, Cormier Y, Boutan-Laroze A, Ginsberg R et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1.157-1.168.
- Chailleux E, Dabouis G, Pioche D, Lajarte M, Lajartre AY, Rembeaux A et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1988; 93: 159-162.
- Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, Vorobiof DA, Van der Merwe CA. Malignant pleural mesothelioma: a disease unaffected by current therapeutic maneuvers. *J Clin Oncol* 1988; 6: 527-535.
- Chahinian AP, Pajak TF, Holland JF, Norton L, Ambinder RM, Mandel EM et al. Diffuse malignant mesothelioma. *Ann Intern Med* 1982; 96: 746-755.
- Solomons K. Malignant mesothelioma: clinical and epidemiological features. *S Afr Med J* 1984; 66: 407-412.
- Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 1-9.
- Martensson A, Hagmar B, Zettergren L. Diagnosis and prognosis in malignant pleural mesothelioma: a prospective study. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 169-178.
- Da Valle MJ, Faber LP, Kittle CF, Jensik RJ. Extrapleural pneumonectomy for diffuse, malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 612-618.
- Karnofsky DA, Burchenal VH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. En: McLeod CM, editor. Evaluation of chemotherapeutic agents. Nueva York, NY: Columbia University, 1949; 191.
- Butchart EG, Aschcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleuro-pneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. *Thorax* 1976; 31: 15-24.
- Sugarbaker DJ, Heher EC, Lee TH, Couper G, Mentzer S, Corson JM et al. Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 10-15.
- Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163-170.
- Cox DR. Regression models for life tables. *J Roy Stat Soc* 1972; 34: 187-220.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214.
- McDonald JC. Environmental exposure to asbestos. *Environ Health Persp* 1985; 62: 319-328.
- Law MR, Hodson ME, Turner-Varwick M. Malignant mesothelioma of the pleura. Clinical aspects and symptomatic treatment. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 162-168.
- Rusch VS, Ginsberg RJ. New concepts in the staging of mesotheliomas. En: Deslauriers J, Lacquet LK, editores. International trends in general thoracic surgery. Vol. 6. St Louis: CV Mosby, 1991; 336-343.
- Brancatisano RR, Joseph MG, McCaughan BC. Pleurectomy for mesothelioma. *Med J Aust* 1991; 154: 455-457.
- Lerner HJ, Schoenfeld DA, Martin A, Falkson MG, Borden AE. Malignant mesothelioma. The Eastern Cooperative Oncology Group's (ECOG) experience. *Cancer* 1983; 52: 1.981-1.985.
- Bonadonna G, Beretta G, Tancini G. Adriamicin Studies at the Instituto Nazionale Tumori, Milan. *Cancer Chemother Rep* 1975; 6: 231-245.
- Harvey VJ, Slevin ML, Ponder BA, Blackshaw AJ, Wrigley PFM. Chemotherapy of diffuse malignant mesothelioma: phase II trials of single-agent 5-fluorouracil and adriamycin. *Cancer* 1984; 54: 961-964.
- Sorensen PG, Bach F, Bork E, Hansen HH. Randomized trial of doxorubicin versus cyclophosphamide in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1.431-1.432.
- Chahinian AP, Holland JF. Treatment of diffuse malignant mesothelioma: a review. *Mt Sinai J Med* 1978; 45: 54-67.
- Carmichael J, Cantwell BM, Harris AL. A phase II trial of ifosfamide/mesna with doxorubicin for malignant mesothelioma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 911-912.