

# MESOTELIOMAS PLEURAIIS MALIGNOS

LUÍS CARREIRO, CEPEDA RIBEIRO, PACHECO GOMES, VICTOR SÁ VIEIRA, JAIME PIÑA  
Departamento de Pneumologia, médico-cirúrgico, Serviço de Pneumologia. Hospital de Pulido Valente. Lisboa.

## RESUMO

Os autores iniciam o presente trabalho por uma revisão bibliográfica sobre MESOTELIOMAS MALIGNOS DA PLEURA. São abordados os aspectos epidemiológicos anátomo-patológicos e clínicos, mais importantes, assim como as medidas diagnósticas e terapêuticas mais relevantes. Em seguida procedeu-se à análise dos casos internados no HPV com o diagnóstico de MESOTELIOMAS PLEURAIIS MALIGNOS no período de 1981-1984. Analisam-se entre outros elementos, as características da população estudada, a profissão, a expressão clínica do tumor, o seu carácter invasivo e metastático. O presente estudo termina pela referência às medidas diagnósticas e terapêuticas a que os doentes foram submetidos.

## SUMMARY

### Malignant Mesothelioma of the Pleura

The authors began the present work with a bibliographic review on MALIGNANT MESOTHELIOMA OF THE PLEURA. The more important epidemiological anatomopathological and clinical aspects are referred, such as the more relevant diagnostic and therapeutical measures. Secondly they analysed the cases admitted to the HPV with the diagnosis of MALIGNANT MESOTHELIOMA OF THE PLEURA in the period of 1981-1984. We refer among other elements the characteristic of the studied population, its professions, clinical expression of the tumor and its invasive and metastatic character. The present work ends with the reference to the diagnostic and therapeutical measures to which the patients were submitted.

## INTRODUÇÃO

Os MESOTELIOMAS PLEURAIIS são tumores primitivos da pleura, histogenicamente provenientes das células mesoteliais.

São tumores raros, correspondendo a cerca de 2% do total das neoplasias,<sup>1-3</sup> havendo contudo, um aumento significativo da sua incidência, sobretudo em países industrializados.<sup>4, 5</sup>

Epidemiologicamente, os mesoteliomas estão relacionados com o amianto, podendo essa relação ser estabelecida em cerca de 80% dos casos;<sup>4, 6-10</sup> uma relação dose efeito foi demonstrada por vários investigadores,<sup>10, 11</sup> e, Selikoff encontrou uma incidência destes tumores, em doentes expostos a asbestos, 300 vezes superior à da população não exposta.<sup>12, 13</sup>

O tempo de latência média para estas neoplasias é superior a 20 anos,<sup>5, 11, 14</sup> e, ao contrário do que sucede com o cancro do pulmão, não se verifica qualquer efeito sinérgico entre o contacto com o amianto e o tabagismo.<sup>15, 17</sup>

Fibras não asbestósicas, como a Zeolite-erionite, foram recentemente relacionadas com elevadíssimos índices de mesoteliomas, em algumas aldeias da Turquia.<sup>18, 19</sup>

As formas difusas dos mesoteliomas, compreendem cerca de 2/3 do total das neoplasias primitivas da pleura. Nestes tumores, a pleura fica invadida, de um modo mais ou menos generalizado, por um processo tumoral de grande espessura, consistência carnuda e superfície irregular, por vezes nodular; caracteristicamente, as pleuras diafragmática e mediastínica estão sempre invadidas.<sup>15-17, 20</sup>

Histologicamente, a variedade epitelial, de longe a mais frequente, é a que levanta maiores problemas de diagnóstico diferencial com os adenocarcinomas. Esta diferenciação, obriga muitas vezes, à necessidade de se recorrer a técnicas de imunohistoquímica ou à microscopia electrónica.<sup>20-24</sup>

Da expressão clínica destas neoplasias sobressaem como sintomatologia mais relevante, a dispneia e, sobretudo, a dor

torácica, que uma vez instalada não abandona o doente, levantando problemas de natureza terapêutica por vezes de difícil solução.<sup>25-27</sup>

Os mesoteliomas malignos são tumores que apresentam índices de invasão local das estruturas toraco-abdominais, muito superiores da metastização à distância; o mediastino e o diafragma são as estruturas mais frequentemente invadidas.<sup>25, 28-32</sup>

Ao correlacionar-se a expressão clínica destes tumores com o seu tipo histológico, conclui-se serem os mesoteliomas fibrosarcomatosos os mais metastisantes, e os do tipo epitelial os mais invasivos.<sup>27, 33, 34</sup>

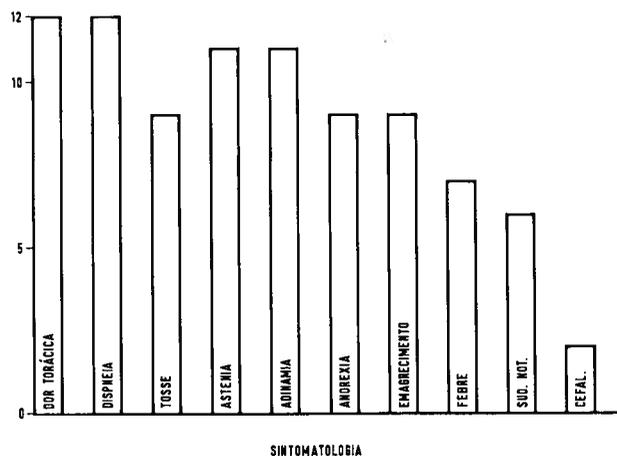


Figura 1: Sintomatologia

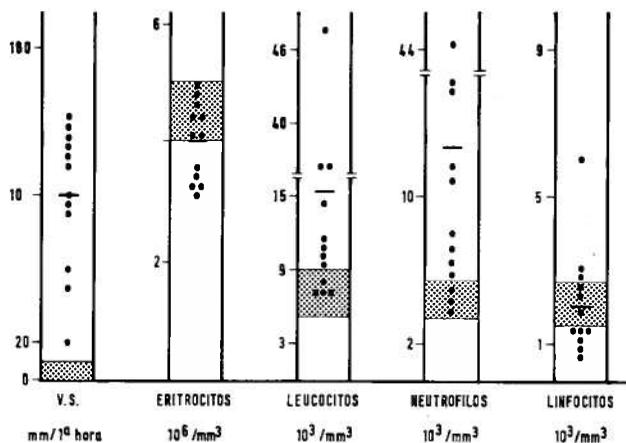


Figura 2: Exames complementares



Figura 3: Pleura direita com espessamento irregular.

Para o diagnóstico, é a radiologia que, sem permitir o diagnóstico definitivo, aponta para a possibilidade diagnóstica de tumor pleural. A expressão radiológica mais típica é a do derrame pleural, que após ser evacuado revela uma pleura espessada e irregular por vezes com características nodulares. No estadiamento radiológico dos mesoteliomas, a TAC torácica revela-se cada vez mais um exame fundamental ao permitir apreciar a extensão da neoplasia em todo o perímetro torácico.

A análise bioquímica e citológica do líquido pleural pouco contribuem para o diagnóstico.

Valores elevados de ácido hialurônico no líquido pleural sugerem estas neoplasias, mas poderão ser encontrados em simples processos reactivos inflamatórios.<sup>5, 14, 27, 29</sup>

É a histologia da pleura que permite o diagnóstico. Das diversas técnicas que possibilitam obter fragmentos pleurais, uma chamada de atenção para a cada vez maior importância da pleuroscopia que, quando exequível, apresenta os mais elevados índices de rentabilidade diagnóstica.

A terapêutica destes tumores é decepcionante. A rádio e quimioresistência aliada ao seu carácter difuso, tornam impossível qualquer atitude curativa.

Apesar dos relatórios individuais apontarem para sobrevivências elevadas com determinadas atitudes terapêuticas,<sup>35, 36</sup> em geral, a sobrevida dos doentes submetidos a terapêutica anti-neoplásica, não é maior que a dos doentes submetidos a terapêutica exclusivamente sintomática.<sup>26</sup>

**MATERIAL E MÉTODOS**

O presente estudo, abrangeu todos os casos que nos últimos quatro anos, 1981-1984, foram identificados nos ficheiros clínicos do HPV, com o diagnóstico de MESOTELIOMAS PLEURAIIS MALIGNOS.

O estudo incidiu na análise o mais minuciosa possível, dos processos clínicos e radiológicos, tendo-se valorizado os seguintes parâmetros clínicos:

- sexo e distribuição etária;
- antecedentes profissionais e contacto com asbestos;
- expressão e evolução clínicas;
- doenças associadas;
- topografia e extensão da neoplasia;
- medidas terapêuticas;
- sobrevivência;
- mortalidade.

Os exames complementares analisados foram:

- exames de rotina:
  - hemograma;
  - VS;
  - proteinograma;
  - Mantoux.
- estudo radiológico:
  - endoscopia brônquica;
  - estudo fisico-químico e citológico do líquido pleural;
  - biópsias pleurais;
  - pleuroscopia;
  - necrópsias.

**RESULTADOS**

Foram identificados 12 doentes com diagnóstico definitivo de mesoteliomas pleurais malignos. As principais características desta população em estudo indicam-se no Quadro 1.

**QUADRO 1 Características da população estudada**

Número de doentes 12 (0,075 % do universo em estudo)		
Sexo masculino 10	Sexo feminino 2	
Idade máxima 72 anos	Idade mínima 26 anos	Idade média 57,3 anos

Uma análise da distribuição etária (Quadro 2) mostrou que a população masculina tinha uma idade média superior à da população feminina — 59 anos e 46,5 anos respectivamente — sendo a classe etária dominante a dos 60-70 anos.

**QUADRO 2 Distribuição etária**

Grupos etários	Doentes	
	n.º	%
Menos de 40 anos	1	9
40-49	2	17
50-59	3	25
60-69	5	40
70-79	1	9

A incidência anual dos mesoteliomas no período abrangido pelo presente foi sensivelmente uniforme, excepto em 1983, como mostra o Quadro 3.

QUADRO 3 Incidência anual

	N.º doentes	
1981	3	8,0/10.000
1982	3	7,9/10.000
1983	2	4,9/10.000
1984	4	9,6/10.000

Os resultados da análise da *actividade profissional* dos doentes e eventuais contactos com asbestos, indicam-se no Quadro 4.

QUADRO 4 Antecedentes profissionais

Profissões (n.º doentes)	Contactos com asbestos	Duração do contacto
Metalúrgico 1	Sim	20 anos
Op. ind. automóvel 1	Sim	10 anos
Caldeireiro 1	Sim 41 %	5 anos
Ferroviário 1	Sim	20 anos
Ind. mat. eléctrico 1	Sim	20 anos
Doméstica 2	Não	—
Op. const. civil 2	Não	—
Carpinteiro 2	Não	—
Motorista 1	Não	—

Nove doentes (75 %), apresentavam, quando do último internamento, uma situação de doença avançada, por vezes generalizada, referindo vários *internamentos anteriores* inconclusivos sob o ponto de vista diagnóstico (Quadro 5).

Em cinco casos, os doentes foram enviados por hospitais da periferia.

QUADRO 5 Características dos internamentos

N.º de internamentos			Duração (dias)		
mín.	méd.	máx.	mín.	méd.	máx.
1	2,6	5	3*	48,7	194

\* Doente falecido.

Dos *antecedentes pessoais* há a registar que 3 doentes (25 %) tinham GPE; em outros 3 foram identificados *casos familiares* de neoplasias.

A doença, na maioria dos casos — 9 — teve *início insidioso*, sendo a dor torácica e a dispneia progressiva, os sintomas iniciais mais frequentemente referidos. Nos dois casos em que se registou um *início súbito*, foram a febre e a dor torácica que revelaram a doença. Num caso, foi o exame radiográfico de rotina que revelou a presença de um derrame pleural. A *sintomatologia* predominante indica-se na Figura 1.

Sob o ponto de vista de *evolução clínica*, nove doentes (75 %) apresentavam uma situação de derrame pleural recorrente.

O *carácter invasivo* do tumor foi objectivado em oito doentes (Quadro 6).

QUADRO 6 Mesoteliomas: invasão local

Pulmão	4 doentes
Pleura contra lateral	4 doentes
Parede torácica	2 doentes
Diafragma	1 doente
Pericárdio	3 doentes

Numa das situações em que se registou a invasão da parede torácica, foi a biópsia do tumor, surgido ao longo do trajecto da biópsia pleural, que permitiu o diagnóstico.

Em 4 doentes foram detectadas *metástases* (Quadro 7).

QUADRO 7 Mesoteliomas: Metastização

Gânglios mediastínicos	2 doentes
Miocárdio	1 doente
Fígado	2 doentes
Peritoneu	1 doente
Gânglios abdominais	1 doente

Em todos os casos foi possível confirmar a afectação da *pleura parietal*, enquanto que, somente em 7 doentes, o foi possível fazer em relação à *pleura visceral*.

Durante o internamento foram identificadas 5 situações de *síndromas para-neoplásicos*:

- Tromboflebitos dos membros inferiores 3
- Anemia hemolítica 1
- Trombocitose 1

Todos os doentes apresentavam alterações nos *exames complementares de rotina* (Fig. 2).

A *velocidade de sedimentação* globular, encontrava-se elevada em todos os doentes, com valores superiores a 90 mm na 1.ª hora, em 75 % dos casos (Fig. 2).

Nove doentes (75 %) apresentavam alterações na hemograma (Fig. 2), sendo as mais significativas:

- valores de *eritrocitos* inferiores à normalidade em 5 doentes;
- *leucocitose* em 8 casos;
- *neutrofilia absoluta* em 9 doentes;
- *linfopenia* em 6 casos.

A *prova de Mantoux* realizada com Tuberculina PPD a 1 e/ou 10 unidades, foi negativa em 10 doentes, desconhecendo-se os resultados dos outros dois. Num doente assistiu-se à *negativação* da prova durante a evolução da doença.

Do estudo das proteínas plasmáticas realizadas por *electroforese*, em 8 doentes (Quadro 8) os aspectos mais relevantes foram:

- hipoalbuminemia em todos os doentes;
- aumento das globulinas  $\alpha_2$  em 88 % dos casos;
- alterações de relação albumina globulina em 7 doentes com inversão da relação em seis deles.

QUADRO 8 Proteínas plasmáticas: Electroforese \*

	População Normal		População em Estudo		
	Val. limites		Min.	Méd.	Máx.
Prot. totais	6,30 - 7,90		5,8	6,4	8
Albumina	5,94 - 7,82		1,71	2,60	3,90
Glob. 1	0,31 - 0,58		0,13	0,28	0,40
Glob. 2	0,68 - 0,76		0,79	0,96	1,28
Glob.	0,65 - 1,04		0,90	1,13	1,40
Glob.	0,86 - 1,75		0,52	1,10	1,62
Glob. totais	2,78 - 3,52		2,62	3,48	4,04
Relação A/G	1,3 - 1,7		0,42	0,8	1,6

\* gr/100 ml



Figura 4: Mesotelioma pleural: volumoso derrame pleural esquerdo.

Dos 7 doentes que foram submetidos a *endoscopia brônquica*, 5 apresentavam repercussão extrínseca, mas sem especificidade, não havendo qualquer contribuição do exame para o esclarecimento do diagnóstico.

O estudo radiológico do tórax foi a técnica fundamental na suspeição diagnóstica, tendo relevado os seguintes resultados (Quadro 9).

**QUADRO 9 Mesoteliomas: Radiologia**

	Caso n.º											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Derrame pleural	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Espessam. pleural irreg. ou mamilonado	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Retração do hemitórax afect.	+	+	+	+	+			+	+	+	+	+

O espessamento irregular da pleura foi constante em todos os doentes (Fig. 3).

O aspecto radiológico evolutivo mais típico, foi o do derrame pleural de grande volume (Fig. 4) que após drenagem, permitia a visualização de um hemitórax retraído com espessamento irregular da pleura (Fig. 5).

Em nove dos onze doentes que apresentavam derrame pleural, este, teve um carácter recidivante que motivou *toracenteses de repetição*.

As características do líquido pleural, que em todos os casos foi um exsudado, indicam-se no Quadro 10.

**QUADRO 10 Características do líquido pleural**

	Caso n.º											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Caract. física	SH*	SH	—	SH	SH	—	SH	SH	SH	SH	SH	—
Densidade	1030	1032	—	1033	1027	—	1033	1027	1033	—	—	—
Proteínas	3,8	3,8	—	4,7	3,5	—	4,2	3,6	3,7	—	3,4	—
Glicose	103	3	—	42	77	—	148	103	30	—	37	—
LDH	230	2945	—	1893	150	—	1893	171	407	—	—	—
Célula pred.	LINF	LINF	—	LINF	LINF	—	LINF	LINF		—	—	—

\*SH — Sero-hemático.

O líquido pleural foi em 8 casos estudado sob o ponto de vista *Anátomo- Patológico* (Quadro 11).

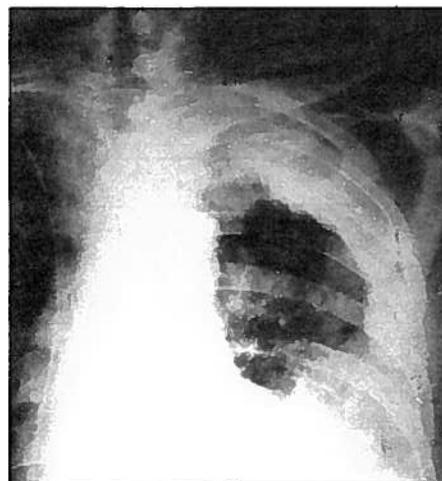


Figura 5: Mesotelioma pleural: hemitórax retraído e espessamento irregular da pleura, visualizados após evacuação do derrame pleural.

**QUADRO 11 Citologia do líquido pleural**

N.º de doentes	8
N.º de exames	23
Exames negativos	14
Exames suspeitos	9
Exames diagnósticos	0
Rentabilidade diagnóstica	0 %

Foram realizadas *biópsias pleurais com agulha de Ramel* a 75 % dos doentes. Obteve-se uma rentabilidade técnica de 95,3 %, indicando-se os resultados no Quadro 12.

**QUADRO 12 Biópsia Pleural por agulha**

Doentes com biópsias	9
Biópsias realizadas	20
Biópsias não diagnósticas	16
Biópsias diagnósticas	4
Rentabilidade diagnóstica	20 %

A biópsia pleural realizada por *pleuroscopia* permitiu para além da obtenção do diagnóstico, visualizar as características macroscópicas da pleura, e o grau de extensão do processo tumoral.

No quadro 13 indicam-se os resultados obtidos.

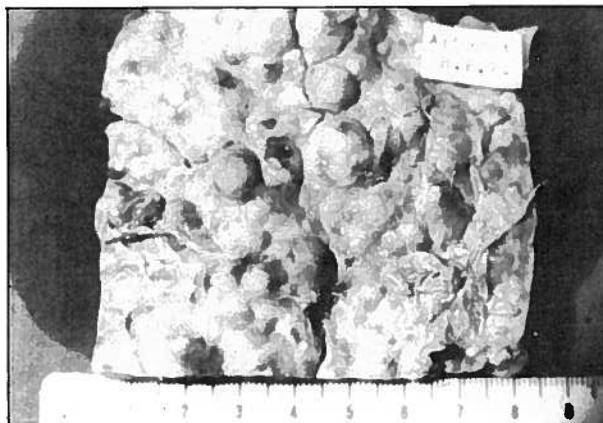


Figura 6: Mesotelioma pleural: pleura parietal espessada, irregular, mamilonada, com alguns grandes nódulos (peça de autópsia).

QUADRO 13 **Biópsia pleural por pleuroscopia**

Doentes submetidos a pleuroscopia	2
Biópsias pleurais efectuadas	2
Exames diagnósticos	2
Rentabilidade diagnóstica	100%

Noutros 3 doentes a biópsia da pleura foi realizada por *Toracotomia à mínima* (Quadro 14).

QUADRO 14 **Biópsia pleural: toracotomia**

Doentes submetidos a toracotomia	3
Biópsias efectuadas	3
Exames diagnósticos	2
Rentabilidade diagnóstica	66,6%

Em 4 doentes foi realizada *necrópsia*, sendo este exame que permitiu o diagnóstico em 3 doentes, pois neles todas as técnicas de diagnóstico anteriormente utilizadas, não se tinham revelado esclarecedoras (Fig. 6 e 7).

Numa perspectiva global, os exames complementares que foram diagnósticos, indicam-se no Quadro 15.

QUADRO 15 **Exames complementares diagnósticos**

	Realizados n.º	Diagnósticos n.º	Rentabilidade diagnóstica (%)
Necrópsia	4	4	100
B. Pleural (Pleuroscopia)	2	2	100
B. de proc. invasivo da parede torácica	1	1	100
B. Pleural cirúrgica	3	2	66
B. Pleural por agulha	21	4	20

Num caso, o diagnóstico foi realizado por biópsia pleural com agulha de Ramel, e confirmado na autópsia.

As *medidas terapêuticas* a que os doentes foram submetidos indicam-se no Quadro 16.

Os *analgésicos* administrados são os indicados no Quadro 17, tendo havido, em nove doentes (75%), necessidade de se recorrer a analgésicos maior.

QUADRO 16 **Medidas terapêuticas**

Terapêutica	n.º	Doentes %
Analgésicos	12	100
Toracenteses evacuadoras	9	75
Pleurodeses químicas	3	25
Citostáticos (intra pleurais)	2	17
Citostáticos (via parentérica)	2	17
Radioterapia	1	8
Cirurgia	0	0

QUADRO 17 **Terapêutica analgésica**

AAS composto	9 doentes
Dipirona	3 doentes
Glafenina	3 doentes
Paracetamol	5 doentes
Pentazocina	6 doentes
Petidina	2 doentes
Morfina	1 doente

Em 9 doentes houve necessidade de se realizar *toracenteses evacuadoras de repetição* (Quadro 18).

QUADRO 18 **Toracenteses evacuadoras**

min.	N.º		min.	Volume (ml)	
	méd.	máx.		méd.	máx.
2	5,3	9	50	1100	3000

Das 3 pleurodeses realizadas, duas foram com mostarda nitrogenada, e uma com tetraciclina tendo-se obtido pleurodese mais completa com esta última.

Os *citostáticos* utilizados foram a adriamicina num caso e a ciclofosfamida + clorambucil noutro. Em qualquer dos casos os resultados foram nulos, assim como no último caso em que a proposta de *radioterapia* (4000 Rad) não se concluiu por ineficácia e agravamento do quadro clínico.

Até à conclusão do presente trabalho, 3 doentes viviam, registando-se uma mortalidade de 75%.

As *sobrevidas* registam-se no Quadro 19.

QUADRO 19 **Sobrevida (dias)**

	mínima	média	máxima
Após início das queixas	75	228,3	455
Após o diagnóstico	16	100	291

Na presente série, a sobrevida dos doentes sujeitos a terapêutica antineoplásica foi superior à da globalidade da população estudada, com valores de sobrevida média após início das queixas, de 319 dias.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os mesoteliomas malignos da pleura são uma *neoplasia rara*. Apesar de se admitirem outras correlações *epidemiológicas*, é o contacto com o *amianto*, que é universalmente aceite como um factor etiológico mais importante.

A *origem do tumor*, é discutida desde 1931, e apesar de não haver unanimidade, hoje, aceita-se que o tumor se origina de *célula mesotelial*.

As células tumorais de mesotelioma, põem por vezes problemas de *diagnóstico diferencial* com os outros tumores — adenocarcinomas — que nem as técnicas de histoquímica, imunohistoquímica ou a microscopia electrónica conseguem resolver.

*Clinicamente* é uma doença de *início insidioso* irreversivelmente progressiva onde predomina a dor.

Todos os *exames complementares* são inconcludentes e inespecíficos, à excepção da histologia que permite o *diagnóstico*, muitas vezes somente após necrópsia.

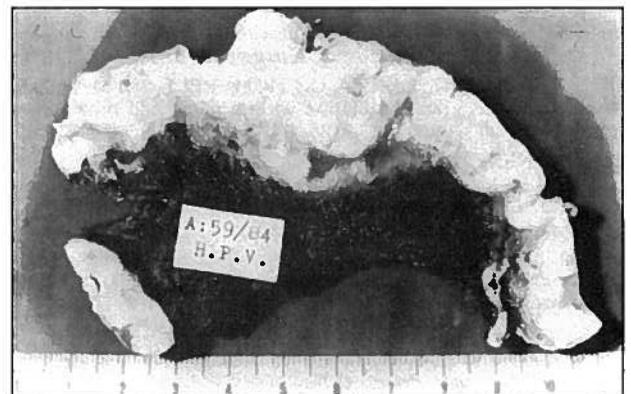


Figura 7: Mesotelioma pleural com 4 cm de espessura, não se individualizando plano de clivagem com o parênquima pulmonar (peça de autópsia).

Todas as *medidas terapêuticas* são ineficazes, não contribuindo

para uma melhoria qualitativa ou quantitativa da vida.

Na presente série houve um predomínio do *sexo masculino* (5:1) sendo o *grupo etário dominante* o dos 60-70 anos.

O facto de se ter encontrado uma percentagem de *contacto com asbestos* (41%) inferior à referida na literatura, julgamos dever-se à dificuldade de definir o ambiente profissional dos doentes.

As *dificuldades do diagnóstico* foram bem expressas pela necessidade de múltiplos internamentos hospitalares.

A *expressão e evolução clínica* foram idênticas às referenciadas na literatura. A dor torácica esteve sempre presente e foi o aspecto clínico mais saliente.

Esteve sempre patente o predomínio do *carácter invasivo* do tumor (66% dos doentes) sobre o *carácter metastático* (33%).

Os *exames complementares* de rotina, definiram uma população imunologicamente deprimida — linfopenia, provas de Mantoux e/ou varidase negativas — ou com doença neoplásica evoluída — VS elevadas, leucocitose, neutrofilia, hipalbuminemia e aumento das globulinas  $\alpha_2$ .

O estudo *radiológico* foi o elemento determinante na suspeição diagnóstica, mas foram os *exames histológicos* que confirmaram a doença. A melhor rentabilidade diagnóstica, obteve-se com a biópsia pleural por pleuroscopia e com a necropsia.

Da *terapêutica*, a analgesia e a evacuação repetida dos derrames, foram as medidas mais vezes utilizadas embora sempre com resultados pobres.

A população que foi submetida a terapêutica antineoplásica, apresentou uma *sobrevivência média* bastante superior à da população global. Isto deve-se, quanto a nós, não a uma eficácia dessa terapêutica, mas sim ao facto, de ela ter sido administrada, em casos em que a doença se encontrava numa fase inicial.

## BIBLIOGRAFIA

1. P. RENAULT.: Tumors de la plevre EM c P 6046 E10, 1975.
2. LE BRIGAND, et col.: Table ronde sur les tumeurs de la plevre. *Cahiers de Méd.* (Paris), 1971; 12 (6): 447-46.
3. CAMPBELL, W. N.: Pleural mesothelioma. *Amer. J. Pathol.*, 1950; 26: 473.
4. SELIKOFF, I. J.; HAMMOND, E. C.: Community effects of nonoccupational environmental asbestos exposure. *Amer. J. Public Health.*, 1968; 58: 1658.
5. AISNER, J.; WICNIK, P. H.: Malignant mesothelioma — current status and future prospects. *Chest.*, 1978; 74: 438-44.
6. WAGNER, J. C.; SLEGGES, C. A.; MARCHAND, P.: Difuse Pleural Mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Brit. J. Indust. Med.*, 1960; 17: 260.
7. MONCHAUX, G.; BIGNON, J.; JAURAND, M. C.; LAFUMA, J.; SEBASTIAN, P.; MASSE, R.; GORI, J.: Mesotheliomas in rats following inoculation with leached chrysotile asbestos and others mineral fibres. *Carcinogenesis*, 1981; 2, 29: 236.
8. WAGNER, J. C.; BERRY, G.; TRIMBRELL, V.: Mesotheliomata in rats after inoculation with asbestos and others materials. *Br. J. Cancer*, 1973; 28: 173-185.
9. WAGNER, J. C.; BERRY, G.; SKIDMORE, J. W.; TRIMBRELL, V.: The effects of the inhalations of asbestos in rats. *Br. J. Cancer*, 1974; 29: 252-269.
10. WAGNER, J. C.; BERRY, G. TRIMBRELL, V.: Mesothelioma in rats after inoculation with asbestos and other materials. *Br. J. Cancer*, 1973; 28: 178-185.
11. CABEÇADAS, M. G.; MAGALHÃES, M. J.: Os asbestos, Comissão Nacional do Ambiente, Lisboa, 1981.
12. SELIKOFF, I. J.; LEE, D. H. K.: Asbestos and disease. *New York: Academic Press.*, 1978.
13. SELIKOFF, I. J.; HAMMOND, E. C.; SERDINAN, H.: Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer*, 1980; 46: 2736-40.
14. LEGHA, S. S.; MUGGIA, F. M.: Pleural mesothelioma: Clinical features and therapeutic implications. *Am. Intern. Med.*, 1977; 87: 613-21.
15. GIUSEPPE, G. PIETRA: Neoplasms of Pleura. *Pulmonary Diseases and disorders*, Alfred P. Fishman Vol. II p. 1458.
16. THOMAS, W. SHIELDS; BERNARD, J. WININGER: Primary Tumors of the Pleura. *General Thoracic Surgery*, 1983; 521-535.
17. SANO, M.; WEISS, E.; GAULT, E.: Pleural mesothelioma. *J. Thoracic Surg.*, 1950; 19: 783.
18. ARTVINLI, M.; BARIS, Y. I.: Malignant Mesotheliomas in a small village in the Anatolian Region of Turkey: an epidemiological study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1979; 63: 17-22.
19. GUNNAR HILLERDAL; JI BARIS: Radiological study of pleural changes in relation to mesothelioma in Turkey. *Thorax*, 1983; 38: 443-448.
20. M. NEBUT; F. DELEPRIERRE; J. BIGNON: Mesotheliomas. E. M. cP. 6002 H 10 (4-1984).
21. GIBBS, A. R.; R. MARACH; J. C. WAGNER; B. JANASI: Comparison of tumor markers in malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. *Thorax*, 1985; 40-91-95.
22. BOLIN, J. W.; HORNING, G. D.: Mesotheliomas: A light and electron microscopic study concerning mitogenetic relationship between the epithelial and the mesenchymal variants. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1980; 4: 451-64.
23. LEGRAND, M.; PARIENT, R.: Ultrastructural study of pleural fluid in mesothelioma. *Thorax*, 1974; 29: 164-71.
24. STOCBERER, P.; BERNARDIN, J. F.; NEBUT, M.; BASSET, F.: Contribution of electron microscopy to the diagnosis of pleural mesothelioma. *Am. N. Y. Acad. Sci.*, 1979; 330: 751-760.
25. M. R. LAW; M. E. HODSON; M. TURNER-WARWICK: Malignant mesothelioma of the pleura: Clinical aspects and symptomatic treatment. *Eur. Jour. Resp. Dis.*, 1984; 65: 162-168.
26. M. R. LAW; ANNA GREGOR; MARGARET E. HODSON; H. J. G. BLOOM; M. TURNER WARWICK: Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax*, 1984; 39: 255-259.
27. G. MARTENSSON; B. HAGMAR; L. ZETTERGREN: Diagnosis and prognosis in malignant pleural mesothelioma.
28. OELS, H. C.; HARRISON, E. G.; CARR, D. T.; BERNATZ, P. E.: Diffuse malignant mesothelioma of the pleura: a review of 37 cases. *Chest*, 1971. 60: 564-70.
29. TARYLE, D. A.; LAKSHMUNARAYAN, S.; SAHN, S. A.: Pleural mesothelioma — an analyses of 18 cases and review of the literature. *Medicine* (Baltimore), 1976; 55: 153-62.
30. RATZER, E. R.; POOL, J. L.; MCLMED, M. R.: Pleural Mesotheliomas. Clinical experiences with 37 patients, *Am. J. Roentgenol*, 1967; 99: 863-80.
31. JARA, F.; TAKITA, H.; RADUNN: Malignant Mesothelioma of pleura — Clinicopathological observation. *N. J. State J. Med.*, 1977; 77: 1885-8.
32. ELMES, P. C.; SIMPSON, M. J. C.: «The clinical aspects of mesothelioma». *R. J. Med.*, 1976: 45: 427-49.
33. M. R. LAW; ANNA GREGOR; MARGARET E. HODSON; B. E. HEARD: «Malignant Mesothelioma of the pleura: relation between histological type and clinical behaviour». *Thorax*, 1982; 37: 810-815.
34. R. N. HARRISON: Sarcomatous pleural mesothelioma and cerebral metastases: case report and review of eight cases. *Eur. Jour. Resp. Diseases*, 1984; 65, 185-188.
35. SONE, S.; TSUBUR, E.: Mesothelioma and local immunity. *Am. Intern. Med.* 88, 1978; 88: 574.
36. P. R. BLAKE; MARY CATERALL; PA EMERSON; Pleural mesothelioma treated by fast neutron therapy. *Thorax*, 1985; 40; 72-73.

Pedido de separatas: Luís Carreiro  
Serviço de Pneumologia  
Hospital Pulido Valente  
Lisboa. Portugal.