

Determinación de péptidos solubles relacionados a mesotelina para la detección precoz del mesotelioma maligno

SANDRA SOLARI G.*, MANUELA GOYCOOLEA M.*, LUIS VILLARROEL D.**, ILSE URZÚA F.***, TERESA BEROÍZA W.***, FRANCISCA RICCI B.***, MARÍA E. SOLOVERA R.**** y JOSÉ M. CLAVERO R.****

Soluble mesothelin-related protein for malignant pleural mesothelioma screening

Introduction: Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) is a tumor of the mesothelial cells related to asbestos exposure. This malignancy is extremely aggressive, with poor response to different treatment modalities, and it has a mean survival of 8 months since diagnosis. With the introduction of new chemotherapeutic agents and trimodality protocols, five-year survival of 40% in initial stages has been reported. Serum detection of Soluble Mesothelin-related Protein (SMRP) could be used for screening of MPM. Using the MESOMARK® test, 53% of MPM patients had levels greater than 1,5 nM, while 99% of control patients had lower concentrations. The aim of this study is to evaluate the use of this test in Chile and determine its utility for screening of MPM. **Methods:** Quantitative blind measurement of serum SMRP by MESOMARK® test. We studied 3 groups: 8 workers exposed to asbestos, 5 patients with diagnosed MPM and 14 age matched workers without known exposure to asbestos. Participants were informed of the study. **Results:** Mean \pm standard deviation SMRP levels in the control group was $0,53 \pm 0,4$ nM, $0,89 \pm 0,46$ nM in patients exposed to asbestos and $10,68 \pm 10,28$ nM in MPM patients. Differences between the groups were statistically significant ($p = 0,02$). In the MPM group, 3 patients were found to have SMRP levels greater than 1,5 nM (17,27 nM; SD 6,95) and 2 patients normal values (0,79 nM; SD 0,32). Using a cut-off value of 1,5 nM, sensitivity of the test was 60% and specificity was 100%. **Conclusions:** Detection of SMRP levels allowed to identify patients with MPM, three of whom had very high concentrations. The sensitivity and specificity found is similar to that previously reported. If our results are confirmed in greater studies, SMRP detection could be used for screening of MPM.

Key words: Malignant pleural mesothelioma; screening; mesothelin-related peptides; asbestos-exposed workers.

Resumen

Introducción: El Mesotelioma Maligno (MM) es un tumor de las células mesoteliales relacionado a la exposición a asbesto, altamente agresivo, con pobre respuesta al tratamiento y con una sobrevida promedio de 8 meses después del diagnóstico. Sin embargo, nuevos agentes quimioterapéuticos y protocolos de terapia trimodal han logrado sobrevidas de hasta 40% en etapas iniciales. La detección en sangre periférica de Péptidos Solubles Relacionados a Mesotelina (SMRP) podría ser útil para el diagnóstico precoz de MM. Utilizando el test MESOMARK® para la determinación de SMRP, 53% de los pacientes con MM tenían valores mayores a 1,5 nM mientras que 99% de los controles mostraron valores inferiores. El objetivo del presente trabajo es evaluar la implementación de este test en Chile y determinar su utilidad para el diagnóstico precoz en MM. **Métodos:** Medición cuantitativa de SMRP en suero humano por test MESOMARK®. Se realizaron mediciones en forma ciega a 8 trabajadores con exposición a asbesto, a 5 pacientes con MM y a 14 voluntarios sin exposición. Todos los participantes fueron informados del estudio. **Resultados:** El promedio \pm desviación estándar de SMRP en el grupo control fue de $0,53 \pm 0,4$ nM, de $0,89 \pm 0,46$ nM en los expuestos sin MM y de $10,68 \pm 10,28$ nM en el grupo con MM; encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de estos tres grupos ($p = 0,02$). En el grupo con MM, 3 pacientes tuvieron concentraciones mucho mayores a 1,5 nM (17,27 nM; DS 6,95) y 2

* Departamento de Laboratorio Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile.

** Departamento de Salud Pública, Pontificia Universidad Católica de Chile.

*** Subgerencia Medicina del Trabajo, Mutual de Seguridad C.Ch.C.

**** Sección de Cirugía de Tórax, Pontificia Universidad Católica de Chile.

valores normales (0,79 nM; DS 0,32). Utilizando un valor de 1,5 nM como punto de corte, la sensibilidad fue de 60% y la especificidad de 100%. **Conclusiones:** La medición de SMRP permitió diferenciar a los pacientes con MM, presentando 3 de ellos concentraciones muy elevadas. La sensibilidad y especificidad encontrada es similar con datos previamente reportados. De confirmarse estos resultados en estudios con mayor número de pacientes este test podría ser implementado para el diagnóstico precoz de MM.

Palabras clave: Mesotelioma pleural maligno; detección precoz; péptidos relacionados a mesotelina; trabajadores expuestos a asbesto.

Introducción

El Mesotelioma Maligno (MM) es un tumor originado en las células mesoteliales de la pleura y menos frecuentemente del peritoneo, altamente agresivo y de mal pronóstico. La principal causa de MM es la exposición a asbesto¹. Sobre el 80% de los pacientes con Mesotelioma tiene una clara exposición a estas fibras. El período de latencia entre la exposición a asbesto y el desarrollo del MM es generalmente de 30 a 40 años siendo su mayor incidencia hacia la quinta y sexta década². Debido a la importante utilización de las fibras de asbesto por el proceso de industrialización se ha producido un aumento en su incidencia, estimándose 15.000 a 20.000 muertes anuales en el mundo por MM²⁻⁴. En EE.UU. su incidencia es de 7 a 13 por millón de habitantes por año, lo que representa un 1,5% de los cánceres torácicos⁵. En algunos países de Europa y en Australia es actualmente tan frecuente como el cáncer hepático, óseo, de vejiga, cuello uterino y ovario^{2,4}. Se estima que su incidencia seguirá aumentando en los próximos años, como consecuencia del continuo uso industrial de estas fibras, con un importante costo en salud asociado al cuidado de estos pacientes⁴⁻⁶.

En Chile se desconoce la incidencia de MM. Existen grupos de alto riesgo debido a su exposición a asbesto, especialmente trabajadores de industrias de confección de materiales de construcción y aislantes que contienen altos componentes de estas fibras. Pese a los estándares actuales de prevención laboral en dichas industrias, es esperable un aumento en los próximos años de la incidencia de MM. Esto ocurriría, al igual que en países industrializados, por la exposición sin adecuada protección previa al reconocimiento del potencial carcinogénico de los asbestos y al largo período de latencia de esta neoplasia^{5,6}.

El tratamiento del MM ha sido por lo general desalentador con pobre respuesta a las distintas modalidades terapéuticas empleadas: quimioterapia, radioterapia, terapia regional y cirugía. En general la sobrevida promedio después del diagnóstico es de 7 meses con manejo paliativo⁷ y entre 9-12 meses con los tratamientos estándares². Sin embargo, en los últimos años,

se han introducido drogas que han demostrado mayor efectividad clínica como el Premetrexed^{8,9}. Además varios estudios fase II han demostrado sobrevida cercana al 30-40% a 5 años con terapia trimodal, en etapas iniciales de MM de tipo epitelioide¹⁰⁻¹⁴.

El MM es asintomático en etapas tempranas y su diagnóstico difícil, por lo que la enfermedad se detecta generalmente en etapas avanzadas, cuando el pronóstico es ominoso^{5,15}. Por lo tanto, realizar un diagnóstico precoz en forma rápida y precisa es de vital importancia para poder intervenir oportuna y efectivamente con los nuevos tratamientos disponibles^{4,15,16}.

La detección precoz de MM con exámenes radiológicos, tanto radiografía de tórax como TAC, no ha demostrado utilidad¹⁷⁻²³. Se han estudiado diferentes marcadores séricos, entre ellos: el antígeno polipeptídico tisular, el antígeno carcinoembrionario, el ácido hialurónico y la ferritina; pero ninguno ha sido efectivo⁴. Sin embargo, en los últimos años se han identificado varias moléculas que podrían ser útiles para el diagnóstico precoz de MM. La osteopontina participa en las interacciones de las células con la matriz y la migración celular. Sus niveles plasmáticos y séricos se encuentran elevados en cáncer de mama, ovario, pulmón, próstata y MM²⁴⁻²⁶. La familia de las mesotelinas consta de cuatro proteínas codificadas por un mismo gen, las mesotelinas 1 y 2, el factor potenciador de megacariocitos y la proteína o péptido soluble relacionado a mesotelina (SMRP). La mesotelina participaría en la adhesión celular y reconocimiento célula-célula, se expresa en tejidos normales, pero se sobreexpresa en forma muy importante en diferentes tumores como MM, cáncer de ovario, sarcomas, carcinomas gastrointestinales y pulmonares. Las SMRP tienen una secuencia polipeptídica idéntica a la mesotelina pero una diferencia en su clivaje produce un C-terminal único; habiéndose detectado elevadas concentraciones séricas en pacientes con MM y cáncer de ovario^{3,4,6,15,16,24,27,28}. El anticuerpo monoclonal OV569 reconoce la mesotelina, uniéndose a células epiteliales de MM, cáncer de ovario y algunos otros tumores, pero no a tejidos no tumorales. Este anticuerpo también reconoce las SMRP, su detección en

sangre periférica es un área muy promisorio para la detección precoz de MM^{2,3,4,15,16,24,25,28,29,30}.

En el 2007 se aprobó en Estados Unidos un test comercial para la determinación de SMRP, MESOMARK® (Fujirebio Diagnostics, Inc., Malvern, PA, USA). Con este test se han detectado niveles elevados de SMRP en 52% de los pacientes con MM y en 5% de los pacientes con exposición a asbesto, demostrando ser un examen analíticamente robusto, libre de interferentes y con resultados similares a otros estudios que han usado diferentes ensayos para la detección de MM³¹.

Los objetivos del presente estudio son evaluar la implementación de la determinación de SMRP en Chile, determinar el valor sérico de SMRP en una población chilena sana, en una población expuesta a asbesto y en pacientes con MM y establecer su utilidad para el diagnóstico precoz de MM.

Pacientes y Métodos

Se tomaron muestras de suero para medición de niveles de SMRP a 3 grupos de pacientes en control en la Mutual de Seguridad de la C.Ch.C.:

Grupo 1, Exposición a asbesto: constituido por 8 trabajadores de una empresa fabricante de material aislante en la que se utiliza regularmente asbesto, que se encuentran en control y tratamiento habitual en la Mutual de Seguridad de la C.Ch.C. Grupo 2, Mesotelioma Maligno: constituido por 5 pacientes portadores de MM en seguimiento y manejo en la Mutual de Seguridad. Grupo Control: conformado por 15 voluntarios sanos, sin antecedentes de exposición a asbesto y de características demográficas similares. Se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile y de la Mutual de Seguridad C.Ch.C.

Las muestras de sangre fueron recolectadas y rotuladas en la Mutual de Seguridad y enviadas refrigeradas al Laboratorio Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, donde fueron centrifugadas y el suero fue congelado a -20°C hasta su posterior análisis. Los ensayos se realizaron por investigadores ciegos al diagnóstico de los pacientes y en muestras codificadas. Se consignaron variables demográficas, antecedentes mórbidos y de exposición a asbesto.

La medición de niveles de SMRP se realizó mediante el kit comercial MESOMARK® (Fujirebio Diagnostics, Inc., Malvern, PA, USA) de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. El

test es un enzimo inmunoensayo de dos pasos con detección colorimétrica a 450 nm^{15,28}. Una vez completado el análisis de las muestras se rompió el ciego relacionando los niveles de SMRP y las variables consignadas de los pacientes. El análisis estadístico se efectuó mediante Programa SPSS Statistics 19, para variables paramétricas y no paramétricas. Se consideró un error alfa de 0,05%.

Resultados

Un paciente del grupo control se excluyó del análisis final por haber vivido 42 años en las cercanías de la fábrica de aislantes con altos niveles de asbesto, por lo que había tenido exposición a estas fibras. Los grupos quedaron entonces constituidos por 5 pacientes con MM, 8 pacientes con exposición a asbesto pero sin MM y 14 trabajadores en el grupo control. Los grupos estudiados eran comparables en cuanto a variables demográficas (Tabla 1).

En los pacientes expuestos a asbesto, el tiempo de exposición promedio fue de 15,13 años en el grupo sin MM y 21,45 años en aquellos con MM. Tres pacientes en cada uno de estos grupos vivieron en las cercanías de la fábrica previamente mencionada. El tiempo promedio de residencia fue de 7,38 años en el grupo sin MM y 13,6 años en los pacientes con MM. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en estas variables en los grupos estudiados (Tabla 2).

El promedio \pm desviación estándar de SMRP fue de $0,53 \pm 0,4$ nM en el grupo control; $0,89 \pm 0,46$ nM en los expuestos sin MM y $10,68 \pm 10,28$ nM en el grupo con MM; encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de estos tres grupos ($p = 0,02$) (Tabla 3).

Al analizar los valores de SMRP en los grupos estudiados se observa que todos los pacientes sin MM presentan valores de SMRP menores a 1,5 nM (percentil 99 del grupo de referencia descrito por el fabricante), a diferencia de los pacientes con MM en que 3 pacientes tuvieron concentraciones mucho mayores a 1,5 nM (promedio \pm DS de $17,27 \pm 6,95$ nM) y 2 valores inferiores ($0,79 \pm 0,32$ nM).

El análisis de curvas ROC mostró un área bajo la curva (AUC) de 0,835 (IC 95% 0,613-1) para diferenciar el total de pacientes con y sin MM (Figura 1). Si se considera el valor de 1,5 nM como punto de corte, la sensibilidad es de un 60% con una especificidad de 100%. Este mismo análisis realizado para diferenciar pacientes expuestos a asbesto con y sin MM mostró un AUC de 0,750 (IC 95% 0,44-1) con un valor "p"

Tabla 1. Características demográficas de los tres grupos en estudio

Características	Control (n = 14)	Expuestos sin mesotelioma (n = 8)	Mesotelioma (n = 5)	Valor de p*
Edad (años) promedio ± DS	53,5 ± 6,9	59,4 ± 10	64,8 ± 12,8	0,125
Fumadores n (%)	6 (43%)	4 (50%)	1 (20%)	0,476
Carga tabáquica (paquetes/año) Promedio ± DS	3,3 ± 5,4	6,9 ± 12,3	4,5 ± 10,1	0,710
Comorbilidades n (%)	3 (21%)	3 (38%)	2 (40%)	0,623
Otros cánceres n (%)	1 (7%)	0	1 (20%)	0,243

*Pruebas no paramétrica de Kruskal-Wallis y χ^2 de Pearson.

Tabla 2. Características de la exposición a asbesto

Características de la exposición	Expuestos sin mesotelioma (n = 8)	Mesotelioma (n = 5)	Valor de p*
Tiempo de exposición (años) Promedio ± DS	15,13 ± 11,7	21,45 ± 21,4	0,659
Residencia en Pizarreño# n (%)	3 (38%)	3 (60%)	0,429
Tiempo de residencia (años) Promedio ± DS	7,4 ± 16,8	13,6 ± 17,7	0,381

*Pruebas no paramétrica de Mann-Whitney y χ^2 de Pearson. #Pizarreño: fábrica de asbesto-cemento.

Tabla 3. Concentraciones séricas de péptidos solubles relacionados a mesotelina (SMRP) en los tres grupos en estudio

Concentración SMRP (nM)	Control (n = 14)	Expuestos sin mesotelioma (n = 8)	Mesotelioma (n = 5)	Valor de p*
Promedio ± DS	0,53 ± 0,40	0,89 ± 0,46	10,68 ± 10,28	0,02
Rango	0,01 - 1,16	0,16 - 1,45	0,56 - 23,71	

*Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

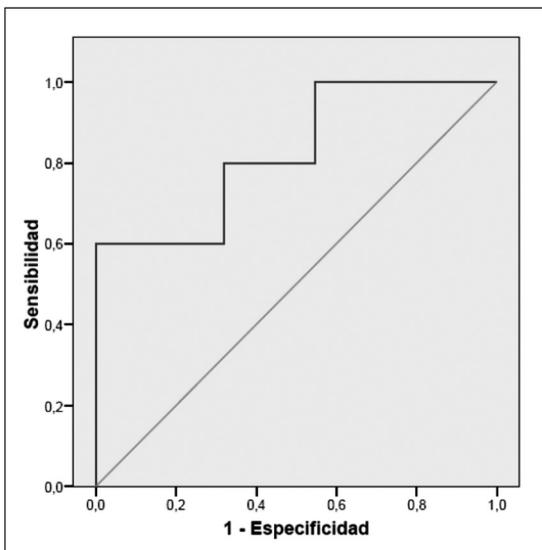


Figura 1. Curvas ROC para valores séricos de SRMP en pacientes con y sin mesotelioma maligno (AUC = 0,835).

no significativo ($p = 0,143$), manteniéndose los valores de sensibilidad y especificidad para 1,5 nM como punto de corte.

Discusión

El MM es un tumor agresivo y de mal pronóstico relacionado a la exposición a asbesto². Pese a las restricciones en su uso y los estándares de prevención actuales, se estima que su incidencia seguirá aumentando en los próximos años como consecuencia del continuo uso industrial y exposición laboral a estas fibras, sumado al largo período de latencia entre la exposición y la aparición de la enfermedad^{2,4-6}.

La sobrevida promedio sigue siendo de 9-12 meses después del diagnóstico². Sin embargo, en los últimos años se han introducido drogas con mayor efectividad clínica como el Premetrexed^{8,9}. Además varios estudios fase II han demostrado

sobrevida sobre 30 a 40% con terapia trimodal en etapas iniciales de MM de tipo epitelioide¹⁰⁻¹⁴.

El diagnóstico de MM generalmente se realiza luego de 2 meses de la aparición de los síntomas², con la mayoría de los pacientes en etapas avanzadas en las cuales el pronóstico es reservado^{2,4,10}. Por lo tanto, sería de gran utilidad contar con un test de diagnóstico precoz, que permita establecer el diagnóstico en etapas iniciales de la enfermedad, donde se podrían utilizar nuevos esquemas terapéuticos con intención curativa y obtener mejores resultados con supervivencia prolongada.

En este sentido se realizaron varios estudios con radiografía de tórax en Inglaterra, Finlandia y EEUU; se pesquisaron un número importante de radiografías alteradas, pero no fue útil para detección de MM¹⁷⁻¹⁹. Siguiendo la línea de detección precoz de cáncer pulmonar con TAC de baja dosis³² se realizaron varios estudios con TAC para la detección precoz de MM²⁰⁻²³. Estos estudios detectaron entre 0,96 y 2,1% de neoplasias torácicas, pero escasos pacientes con MM; por lo que tampoco demostraron ser útiles⁴. Se han estudiado diferentes marcadores tumorales que tampoco han tenido relevancia clínica⁴.

La identificación, en los últimos años, de nuevas moléculas como la osteopontina y la familia de las mesotelinas, que presentan concentraciones elevadas en MM; sumado al desarrollo de anticuerpos monoclonales que permiten medir fácilmente los niveles plasmáticos de estas proteínas, ha hecho resurgir la posibilidad de disponer de un test de detección precoz para MM^{2-4,15,16,24-26,28-30}.

Los niveles de osteopontina se encuentran elevados en pacientes con MM. Sin embargo, existen diferencias entre algunos estudios sobre la utilidad de la osteopontina para diferenciar MM de pacientes expuestos a asbesto. Esto se debería a dificultades técnicas en el procesamiento de las muestras^{4,27,29}.

Varios estudios han demostrado que los niveles de SMRP se encuentran elevados en pacientes con MM^{2-4,15,16,24,25,29}. La determinación de SMRP en suero con diferentes puntos de corte ha sido consistentemente útil para diferenciar pacientes con MM, de los pacientes expuestos a asbesto y los grupos control^{3,4,16,26,27,33}. Los SMRP han demostrado tener mayor sensibilidad en comparación con la mesotelina y la osteopontina cuando se analizaba cada uno de ellos en forma independiente, sin demostrar mayor utilidad al asociarlos^{24,26}. El seguimiento de una cohorte por 5 años reportó una capacidad diagnóstica similar para mesotelina y SMRP, sin mejorar al combinar ambos marcadores³⁴.

Por otra parte, se dispone recientemente de un test comercial para la determinación de ni-

veles de SMRP (MESOMARK®), cuya utilidad diagnóstica ha sido evaluada en diversos estudios^{2-4,15,16,24,25,28-31,35}. Por tanto, hemos decidido utilizar este test en nuestro estudio.

Nuestros resultados mostraron que los valores de SMRP son estadísticamente distintos entre los grupos de pacientes controles, expuestos a asbesto sin MM y los con MM. Estos resultados confirman lo reportado en la literatura. El análisis de curvas ROC demuestra que de SMRP es un buen predictor de MM con un AUC de 0,835 para diferenciar pacientes con y sin MM, pero sin considerar que en el grupo de pacientes sin MM están incluidos tanto los controles como los pacientes expuestos sin MM. Al analizar sólo los pacientes expuestos, se observa que el valor de AUC no tiene significancia estadística. Al evaluar los distintos puntos de corte reportados en la literatura, se observa que nuestra población de pacientes expuestos a asbesto tiene un comportamiento similar si se utiliza el valor de 1,5 nM (sensibilidad 60% y especificidad 100%)³¹. Lo mismo ocurrió si utilizamos 1,9 nM en que se mantienen la misma sensibilidad y especificidad³. Si se considera el valor de 0,9 nM, la sensibilidad sería de un 80% y la especificidad de 50%, valores menores a los reportados para este punto de corte²⁷. Es importante considerar que algunos de estos estudios son prospectivos y otros retrospectivos lo que dificulta la comparación de los resultados, además de presentar diferencias importantes en el número de pacientes estudiados. Independiente de la diferencias encontradas en las publicaciones en cuanto a la utilidad diagnóstica de SMRP para MM, un meta-análisis del año 2010 concluye que el SMRP tiene un rol definido en el diagnóstico de MM, pero que sus resultados deben ser interpretados en conjunto con los hallazgos clínicos y considerar los resultados de los test diagnósticos convencionales³⁶.

En el estudio de Robinson¹⁵ se pudo determinar además que la concentración de SMRP era mayor en pacientes con MM de mayor extensión. Ocho pacientes con MM tenían además mediciones anteriores de SMRP, dos de ellos tenían niveles elevados de SMRP 12 y 48 meses antes que se realizara el diagnóstico de MM. En nuestro estudio, 3 pacientes con MM presentaron niveles muy elevados de SMRP, concordante con lo descrito en la literatura. Por la naturaleza del estudio no pudimos evaluar si la elevación de los niveles de SMRP en pacientes expuestos precedía la aparición de MM.

Nuestros resultados mostraron que los pacientes con MM tenían valores de SMRP concordante con datos previamente reportados^{2-4,15,16,24,25,28-31,35}. Sin embargo, el AUC de la curva ROC de los

pacientes expuestos no fue significativa, probablemente debido a que el tamaño muestral fue pequeño.

Nuestra intención es continuar este estudio y validar este test en el grupo de pacientes expuestos a asbesto, reclutando un mayor número de pacientes. Así se podría determinar el punto de corte que asegure una mayor sensibilidad del test en nuestra población, para poder utilizarlo como test de detección precoz en poblaciones chilenas de riesgo.

Los pacientes que presenten valores elevados de SMRP en este estudio de pesquisa, deberían ingresar a un protocolo estricto de seguimiento con niveles seriados de SMRP, TAC de tórax y eventualmente PET/CT y videotoracoscopia para establecer el diagnóstico en etapas iniciales y poder ser candidatos a tratamientos multimodales con intención curativa.

Conclusiones

En el presente estudio pudimos efectuar sin dificultad las mediciones de los niveles séricos de SMRP en los grupos de estudio mediante el uso de un *kit* comercial. Por lo anterior, estimamos que este *kit* puede ser utilizado en futuros estudios en nuestro país.

La determinación de niveles de SMRP permitió diferenciar estadísticamente a los pacientes con MM. En este grupo tuvimos concentraciones elevadas de SMRP en 3 pacientes. La sensibilidad del test con un punto de corte de 1,5 nM fue de 60% y la especificidad de 100%, comparable a lo reportado en la literatura. Sin embargo en el grupo de pacientes expuestos a asbesto la AUC de la curva ROC no fue significativa, lo que se explica probablemente por el bajo número de participantes en el estudio.

De confirmarse la utilidad del test para diferenciar pacientes con MM en poblaciones expuestas a asbesto, en estudios con mayor número de pacientes, podría ser implementado para el diagnóstico precoz de MM.

Abreviaturas

MM: Mesotelioma maligno.

SMRP: Péptidos solubles relacionados a mesotelina.

Bibliografía

- 1.- WAGNER J C, SLEGGES C A, MARCHAND P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960; 17: 260-71.
- 2.- ROBINSON BW, MUSK AW, LAKE RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-408.
- 3.- PASS HI, WALI A, TANG N, IVANOVA A, IVANOV S, HARBUT M, et al. Soluble Mesothelin-Related Peptide Level Elevation in Mesothelioma Serum and Pleural Effusions. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 265-72.
- 4.- PASS HI, CARBONE M. Status of Screening for Malignant Pleural Mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 21: 97-104.
- 5.- RUSCH V. Mesothelioma and less Common Pleural Tumors. En *Thoracic Surgery* (2ª Edición), Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002; 1241-64.
- 6.- ROBINSON BWS, LAKE RA. Advances in Malignant Mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353: 1591-603.
- 7.- MERRITT N, BLEWETT CJ, MILLER JD, BENNETT WF, YOUNG JEM, URSCHEL JD. Survival after conservative (palliative) management of pleural malignant mesothelioma. *J Surg Oncol* 2001; 78: 171-4.
- 8.- VOGELZANG NJ, RUSTHOVEN JJ, SYMANOWSKI J, DENHAM C, KAUKEL E, RUFFIE P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
- 9.- GREEN J, DUNDAR Y, DODD S, DICKSON R, WALLEY T. Pemetrexed disodium in combination with cisplatin *versus* other cytotoxic agents or supportive care for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art.No.: CD005574.
- 10.- SUGARBAKER DJ, FLORES RM, JAKLITSCH MT, RICHARDS WG, STRAUSS GM, CORSON JM, 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.
- 11.- SU S. Mesothelioma: Path to Multimodality Treatment. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 21: 125-31.
- 12.- WEDER W, OPITZ I, STAHEL R. Multimodality Strategies in Malignant Pleural Mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009, 21: 172-76.
- 13.- TILLEMANN T, RICHARDS W, ZELLOS L, JOHNSON B, JAKLITSCH M, MUELLER J, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: A phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 405-11.
- 14.- KRUG L, PASS H, RUSCH V, KINDLER H, SUGARBAKER D, ROSENZWEIG K, et al. Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Extrapleural Pneumonectomy and Radiation for Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3007-13.
- 15.- ROBINSON B, CREANEY J, LAKE R, NOWAK A, MUSK A, DE KLERK N, et al. Mesothelin-family

- proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003; 362: 1612-16.
- 16.- ROBINSON B, CREANEY J, LAKE R, NOWAK A, MUSK A, DE KLERK N, et al. Soluble mesothelin-related protein-A blood test for mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49S1: S109-111.
 - 17.- HARRIES PG, MACKENZIE FA, SHEERS G, KEMP JH, OLIVER TP, WRIGHT DS. Radiological survey of men exposed to asbestos in naval dockyards. *Br J Ind Med* 1972; 29: 274-9.
 - 18.- KOSKINEN K, RINNE JP, ZITTING A, TOSSAVAINEN A, KIVEKAS J, REIJULA K, et al. Screening for asbestos-induced diseases in Finland. *Am J Ind Med* 1996; 30: 241-51.
 - 19.- BARNHART S, KEOGH J, CULLEN M, BRODKIN C, LIU D, GOODMAN G, et al. The CARET asbestos-exposed cohort: Baseline characteristics and comparison to other asbestos-exposed cohorts. *Am J Ind Med* 1997; 32: 573-81.
 - 20.- TIITOLA M, KIVISAARI L, HUUSKONEN M, MATTSON K, KOSKINEN H, LEHTOLA H, et al. Computed tomography screening for lung cancer in asbestos-exposed workers. *Lung Cancer* 2002; 35: 17-22.
 - 21.- VIERIKKO T, JARVENPAA R, AUTTI T, OKSA P, HUUSKONEN M, KALEVA S, et al. Chest CT screening of asbestosexposed workers: Lung lesions and incidental findings. *Eur Respir J* 2007; 29: 78-84.
 - 22.- FASOLA G, BELVEDERE O, AITA M, ZANIN T, FOLLADOR A, CASSETTI P, et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestosexposed population: Baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial-An Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). *Oncologist* 2007; 12: 1215-24.
 - 23.- ROBERTS H, PATSIOS D, PAUL N, DEPERROT M, WARREN T, HAMID B, et al. Screening for malignant pleural mesothelioma and lung cancer in individuals with a history of asbestos exposure. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 620-28.
 - 24.- CREANEY J, YEOMAN D, MUSK A, DE KLERK N, SKATES S, ROBINSON B. Plasma *versus* serum levels of osteopontin and mesothelin in patients with malignant mesothelioma-which is best? *Lung Cancer* 2011; 74: 55-60.
 - 25.- PASS H, LOTT D, LONARDO F, HARBUT M, LIU Z, TANG N, et al. Asbestos Exposure, Pleural Mesothelioma, and Serum Osteopontin Levels. *N Engl J Med* 2005; 353: 1564-73.
 - 26.- CREANEY J, YEOMAN D, DEMELKER Y, SEGAL A, MUSK A, SKATES S, et al. Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 851-7.
 - 27.- SCHERPEREEL A, GRIGORIU B, CONTI M, GEY T, GRÉGOIRE M, COPIN MC, et al. Soluble Mesothelin-related Peptides in the Diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1155-60.
 - 28.- SCHOLLER N, FU N, YANG Y, YE Z, GOODMAN, GE, HELLSTRÖM KE, et al. Soluble member(s) of the mesothelin/megakaryocyte potentiating factor family are detectable in sera from patients with ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; 96: 11531-36.
 - 29.- CREANEY J, YEOMAN D, NAUMOFF LK, HOF M, SEGAL A, MUSK AW, et al. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007; 62: 569-76.
 - 30.- DI SERGIO F, FONTANA A, LOIZZI M, CAPO-TORTO G, MAGGIOLINI P, MERA E, et al. Mesothelin family proteins and diagnosis of Mesothelioma: analytical evaluation of an automated immunoassay and preliminary clinical results. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 634-8.
 - 31.- BEYER H, GESCHWINDT R, GLOVER C, TRAN L, HELLSTROM I, HELLSTROM K, et al. MESOMARK: A potential Test for Malignant Pleural Mesothelioma. *Clinical Chemistry* 2007; 53: 666-72.
 - 32.- HENSCHKE C, MCCAULEY D, YANKELEVITZ D, NAIDICH D, MCGUINNESS G, MIETTINEN O, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 10: 99-105.
 - 33.- RODRÍGUEZ J, RODRÍGUEZ E, RODRÍGUEZ D, MICHAVILA A, MARTÍNEZ Q, ROZA D, et al. Serum Levels of Soluble Mesothelin-Related Peptides in Malignant and Nonmalignant Asbestos-Related Pleural Disease: Relation with Past Asbestos Exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 646-50.
 - 34.- HOLLEVOET K, NACKAERTS K, THIMPONT J, GERMONPRE' P, BOSQUÉE L, DE VUYST P, et al. Diagnostic Performance of Soluble Mesothelin and Megakaryocyte Potentiating Factor in Mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 620-5.
 - 35.- CREANEY J, ROBINSON BW. Serum and pleural fluid biomarkers for mesothelioma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2009, 15: 366-70.
 - 36.- LUO L, SHI HZ, LIANG QL, JIANG J, QIN SM, DENG JM. Diagnostic value of soluble mesothelin-related peptides for malignant mesothelioma: A meta-analysis. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 149-56.

Correspondencia a:

Dr. José Miguel Clavero Ribes

Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dirección particular: Marcoleta 351, interior, 2° piso.

Fono: 9-9746743

E-mail: drclavero@gmail.com