

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS



**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS LESIONES MESOTELIALES
PROLIFERATIVAS DE LA PLEURA.**

**Revisión bibliográfica sometida a la consideración de la comisión del
programa de estudios de posgrado en especialidades médicas para optar
al grado y título de especialista en anatomía patológica**

ERICK CASTRO BARRANTES

**SERVICIO DE PATOLOGÍA, HOSPITAL MEXICO
CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO
SAN JOSÉ, COSTA RICA**

2018

DEDICATORIA

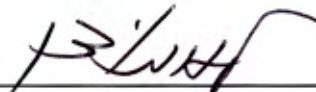
A mis padres y abuelos que a la distancia siempre fueron mi apoyo y me han motivado a salir adelante con todos mis proyectos.

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores durante estos cuatro años, por su paciencia y compromiso con la educación.

A mis compañeros que con el tiempo se convirtieron en grandes amigos.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Anatomía Patológica.”




Dr. Konstantin Liannoi Canar

Tutor



Dr. Jad Abbas Chakhtoura

Asesor



Dra. Eva Moreno Medina

Directora

Programa de Posgrado de Especialidades Médicas en Anatomía Patológica



Erick Castro Barrantes

Candidato

TABLA DE CONTENIDOS

PORTADA.....	II
DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	II
HOJA DE APROBACIÓN.....	III
TABLA DE CONTENIDOS.....	IV
Lista de tablas.....	V
Lista de figuras.....	VI
Introducción.....	1
Marco Teórico.....	3
Fisiología y anatomía microscópica de la pleura.....	3
Función del mesotelio.....	3
Anatomía microscópica de la pleura.....	4
Aspectos clínicos generales en patología pleural.....	5
Aspectos radiológicos de las lesiones pleurales.....	7
□ Radiografía simple.....	7
□ Ultrasonido.....	7
□ Tomografía computadorizada.....	7
□ Resonancia magnética.....	8
□ Tomografía con emisión de positrones.....	8
Patología del mesotelio.....	9
Diagnóstico diferencial citológico en patología pleural.....	9
Utilidad de la inmunohistoquímica en la evaluación de las lesiones del mesotelio.....	12
Uso combinado de técnicas inmunohistoquímicas con estudios moleculares.....	14
Características histológicas las lesiones mesoteliales.....	18
Procesos patológicos benignos de la pleura.....	18
Tumor fibroso solitario.....	18
Placas pleurales benignas.....	22
Tumor adenomatoide.....	24
Quistes de inclusión mesotelial.....	27
Hiperplasia mesotelial reactiva.....	28
Cuadros imitadores de invasión.....	32
Diagnóstico de procesos pleurales malignos.....	34
Mesotelioma maligno.....	35
Enfermedad metastásica a la pleura.....	44
Otros tumores pleurales.....	48
Conclusión.....	49
Anexos.....	51
Bibliografía.....	54

Lista de tablas

- Tabla 1: Causas de derrames pleurales hemorrágicos. Página 5.
- Tabla 2: Cuadros proliferativos pleurales asociados a derrames. Página 6.
- Tablas 3 y 4: Comparación del mesotelioma versus hiperplasia reactiva versus pleuritis fibrosa. Página 30 y 31.
- Tabla 5. Subtipos histológicos del mesotelioma maligno. Página 36.
- Tabla 6. Resumen de algunas tinciones inmunohistoquímicas utilizadas en lesiones fusocelulares de la pleura y su interpretación diagnóstica. Página 42.
- Tablas 7,8 y 9. Marcadores de inmunohistoquímica utilizados en el diagnóstico diferencial del mesotelioma epitelial en distintos escenarios. Página 46 y 47.

Lista de figuras

- Figura 1. Extendido citológico con características malignas, se observan grupos celulares grandes, con contornos lobulados, hay células con núcleos francamente aumentados de tamaño y algunas con nucléolos prominentes, posteriormente se confirmó la delección de p16. Página 10.
- Figura 2. Expresión de claudina 3 (izquierda) y 4 (derecha) en muestras citológicas de derrames pleurales secundarios a metástasis de adenocarcinoma del pulmón (superior) y gástrico (inferior) esta expresión no es característica de las células mesoteliales. Página 10.
- Figura 3: Tinciones inmunohistoquímicas expresadas en células mesoteliales normales, de izquierda a derecha: CK 5/6, D2-40, calretinina. Terada, T. Página 12.
- Figura 4: Expresión conservada de BAP1 en una proliferación mesotelial benigna (no especificada). Página 14.
- Figura 5: Mesotelioma, pérdida de la expresión de BAP1, las células inflamatorias muestran expresión normal del marcador. Página 15.
- Figura 6. FISH que evidencia delección del p16 en un caso de mesotelioma, mostrando solo dos señales verdes (centrómero 9p) sin señales rojas (p16). Página 15.
- Figura 7: Biopsia pleural de un paciente con antecedente de mesotelioma. Página 16.
- Figura 8: Tinción para WT1 positiva en las células estudiadas. Página 16.
- Figura 9: Pérdida de la expresión de BAP1 en las células estudiadas (Flechas). Página 16.
- Figura 10: Tumor fibroso solitario que muestra un borde bien definido que respeta las estructuras vecinas. Página 19.
- Figura 11: Tumor fibroso solitario que presenta el clásico “patrón sin patrón”. Página 20.

- Figura 12: Tumor fibroso solitario, celularidad compuesta por células pequeñas similares a fibroblastos. Inmunohistoquímica muestra positividad de las células para CD34, Bcl-2 y vimentina. Página 20.
- Figura 13: Hematoxilina-eosina, tumor compuesto por células entremezcladas con fibras de colágeno sin un patrón de crecimiento claro. Página 21.
- Figura 14. Características macroscópicas de una placa pleural. Página 22.
- Figura 15. Placa pleural, histología característica en malla de canasta. Página 23.
- Figura 16. Placa pleural con calcificación distrófica focal. Página 23.
- Figura 17: Tumor adenomatoide, con patrón de crecimiento tubular. Página 25.
- Figura 18: La presencia de células en anillo de sello y tipo lipoblasto no es infrecuente en los tumores adenomatoideos. Página 25.
- Figura 19: Tumor adenomatoide, tinción de inmunohistoquímica positiva para D2-40. Página 26.
- Figura 20: Tumor adenomatoide, tinción de inmunohistoquímica positiva para Calretinina. Página 26.
- Figura 21. Atipia citológica en un caso de hiperplasia mesotelial reactiva, la tinción con EMA (no mostrada) presenta marcaje débil y focal. Dos años después se comprobó la resolución clínica de la enfermedad. Página 28.
- Figura 22. Hiperplasia mesotelial reactiva, tinción con CAM 5.2, proliferación marcadamente delimitada del tejido conectivo submesotelial, sin evidencia de invasión. Página 28.
- Figuras 23 y 24. Pleura marcadamente engrosada, con antecedente de pleuritis, se observa organización lineal de células mesoteliales y formación de glándulas simples (Flechas), la figura 23 (derecha) resalta la disposición lineal con la tinción de pancitoqueratina que es compatible con cambios reparativos. Página 29.

- Figura 25: Distribución lineal de las células mesoteliales atrapadas en el tejido fibroso. Página 32.
- Figura 26: Formación de lúmenes por parte de las células atrapadas en las zonas de fibrosis. Página 32.
- Figura 27: Células invadiendo el tejido adiposo. Tinción de CK 5/6. Página 34.
- Figura 28: Mesotelioma maligno epitelioides, patrones tubular y papilar. Página 37.
- Figura 29. Mesotelioma epitelioides con patrón pleomórfico, compuesto por células grandes con marcada atipia. Página 38.
- Figura 30. Mesotelioma epitelioides con patrón sólido, formado por células con abundante citoplasma de aspecto epitelioides. Página 38.
- Figura 31. Mesotelioma epitelioides con patrón micropapilar. Página 38.
- Figura 32: Mesotelioma sarcomatoides, compuesto por células fusiformes con grados variables de atipia. Página 40.
- Figura 33. Mesotelioma sarcomatoides con elementos heterólogos, se aprecia formación de hueso y cartílago. Página 41.
- Figura 34. Positividad para D2-40 en células de mesotelioma sarcomatoides. Página 42.
- Figura 35: (a) Mesotelioma bifásico, (b) expresión fuerte de calretinina en el componente epitelioides, con expresión débil en el componente sarcomatoides, (c) Expresión heterogénea de BAP-1, positivo en células fusiformes. Página 43.
- Figura 36. Expresión fuerte y difusa para calretinina en mesotelioma (izquierda) versus expresión débil y focal en infiltración por adenocarcinoma (derecha). Página 45.
- Figura 37. Expresión de D2-40 en el mesotelioma (izquierda) versus carcinoma escamoso (derecha). Página 45.
- Figura 38. Expresión de claudina 4 en carcinomas bien (izquierda) y pobremente (derecha) diferenciados. Página 47.

Introducción

Los tumores que con mayor frecuencia afectan la superficie pleural son los carcinomas metastásicos, seguidos en incidencia por el mesotelioma maligno y en menor frecuencia, por tumores benignos ¹.

Históricamente la mayoría de los estudios se han centrado el diagnóstico diferencial del mesotelioma maligno versus tumores metastásicos. Sin embargo no es infrecuente encontrarse con el problema de definir si una proliferación mesotelial corresponde a un proceso maligno o si bien corresponde a una hiperplasia reactiva o un tumor benigno ².

La enfermedad metastásica se reporta como la principal causa de derrames pleurales malignos, aquí el principal problema es la distinción con el mesotelioma maligno y la posterior identificación del sitio primario, para este fin se dispone de amplios paneles de inmunohistoquímica y de estudios moleculares ³.

El mesotelioma maligno es un tumor altamente agresivo relacionado con la exposición a asbestos, con muy mala respuesta al tratamiento, para el cual la valoración histológica se considera el "Gold Standard" para el diagnóstico ⁴.

La distinción entre mesotelioma maligno y reacciones mesoteliales benignas es crucial para la determinación del tratamiento y el pronóstico del paciente ⁵. Se han establecido criterios morfológicos estrictos para distinguir los procesos mesoteliales benignos de los malignos, sin embargo, en muchos casos la

aplicación de estos criterios no es sencilla por factores como el tamaño de la biopsia, atrapamiento de células mesoteliales y el análisis de cortes tangenciales⁶.

Además de la importancia de los cambios morfológicos, la información clínica y los hallazgos radiológicos, así como la visualización directa de la pleura momento de la toracotomía, toracoscopía son de extrema importancia para orientar hacia un diagnóstico correcto ⁷.

Se ha propuesto el uso de marcadores de inmunohistoquímica con el fin de determinar la malignidad de una proliferación, por ejemplo, el transportador de glucosa 1 (GLUT1), el p53, la proteína 3 de unión al ARN mensajero del factor de crecimiento similar a insulina 2 (IMP-3), el antígeno de membrana epitelial (EMA) y desmina. El p16 y la proteína 1 asociada a BRCA 1 (BAP1) han mostrado resultados prometedores⁵. De igual manera, la aplicación de paneles de inmunohistoquímica orientados según la sospecha clínico-morfológica son de suma importancia en establecer el diagnóstico diferencial con lesiones metastásicas a la pleura^{1 8 9}.

Se ha estudiado también la utilidad del uso combinado de los cambios histológicos con información molecular (Alteraciones genéticas) y el análisis computacional para ser aplicados como una herramienta diagnóstica. ⁴

Marco Teórico

Fisiología y anatomía microscópica de la pleura

Función del mesotelio

Tradicionalmente el mesotelio se contemplaba como un tejido simple con la única función de proveer una superficie protectora, no adhesiva y con poca fricción que permite el libre movimiento de los órganos dentro de las cavidades corporales. Sin embargo, la expansión del entendimiento de su fisiología ha logrado identificar otras funciones, por ejemplo, como regulador del transporte de fluidos y células a través de la membrana serosa y como iniciador de la respuesta inflamatoria ante la presencia de microorganismos patógenos¹⁰.

Otro atributo es su capacidad de reparación, la cual difiere de otras superficies debido a que esta ocurre de manera difusa, en comparación con la reparación del epitelio, por ejemplo, que se da desde los bordes de la herida. Es llamativo la relativa rapidez con la que ocurre esta reparación, sin importar el tamaño de la superficie dañada; lo que se sugiere un mecanismo en el cual las células no solamente migran desde el borde lesionado, sino que también se desprenden de sitios lejanos y se asientan en las zonas dañadas¹¹.

Por último, una de las características más peculiares del mesotelio es la habilidad para cambiar su fenotipo ante el estímulo de factores de crecimiento, tal como el factor transformador beta 1 (TGF-B1), en un proceso similar a la llamada

transición epitelio-mesénquima, que en el caso del mesotelio se llama mesotelio-mesénquima¹⁰.

Anatomía microscópica de la pleura

La pleura se describe como una membrana que consiste en dos componentes, uno parietal y uno visceral, ambos se desarrollan de la misma membrana serosa y difieren únicamente en las estructuras que cubren. Se ha descrito una estructura de hasta cinco capas diferentes, de las cuales, la adyacente al espacio pleural está formada por una capa única de células mesoteliales, por debajo de estas yace una capa de tejido conectivo, una capa superficial elástica, una capa de tejido conectivo laxo que contiene además tejido adiposo, nervios, vasos sanguíneos y linfáticos y por último una capa fibroelástica que se adhiere a la estructura adyacente¹².

Aspectos clínicos generales en patología pleural

Antes de mencionar aspectos histológicos es importante tener en consideración que la información clínica es de gran utilidad para la orientación diagnóstica en muchos casos, sin embargo, esta información no suele ser suministrada. Es frecuente como primera manifestación la aparición de derrames pleurales, que con relativa frecuencia son de aspecto hemorrágico, esto en muchas ocasiones se asocia con malignidad ⁷ (Tabla 1). A pesar de esto hay que recordar que también procesos benignos pueden causar derrames de aspecto hemorrágico ² (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Causas de derrames pleurales hemorrágicos

- Malignidad
- Infecciosas (Particularmente Tuberculosis)
- Embolismo/infarto pulmonar
- Trauma
- Neumotórax
- Derrames benignos por asbestos

Tabla 1: Causas de derrames pleurales hemorrágicos. A. Churg and F. Galateau-Salle, "The separation of benign and malignant mesothelial proliferations," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 136, no. 10, pp. 1217–1226, 2012.

Tabla 2. Cuadros proliferativos pleurales asociadas a derrames
<ul style="list-style-type: none">• Infecciones• Enfermedades del colágeno• Infarto pulmonar• Reacciones a drogas• Neumotórax• Carcinomas pulmonares subpleurales• Intervenciones quirúrgicas• Trauma• Inespecíficas

Tabla 2: Cuadros proliferativos pleurales asociados a derrames. P. T. Cagle and A. Churg, "Differential diagnosis of benign and malignant mesothelial proliferations on pleural biopsies," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 129, no. 11, pp. 1421–1427, 2005.

Es también importante la descripción de los hallazgos en la superficie pleural tanto en imágenes radiológicas, como por visualización directa durante la toracotomía o mediante pleuroscopía. Por ejemplo, un engrosamiento circunferencial de la pleura mediastinal, así como el engrosamiento nodular son altamente sugestivos de malignidad ¹³.

Otro aspecto importante es la asociación extensamente estudiada de la exposición a fibras de asbestos como causa de patología pleural, tales como derrames asociados a asbestos, placas pleurales benignas y el mesotelioma maligno¹⁴. Hay que recordar que no todos los mesoteliomas malignos son causados por exposición a asbestos, ya que se han observado casos en relación con radiación ionizante así como idiopáticos ².

Aspectos radiológicos de las lesiones pleurales

▪ Radiografía simple

La radiografía simple es generalmente el estudio inicial en la evaluación de estas lesiones, las cuales, suelen ser encontradas incidentalmente. El crecimiento circunferencial o nodular, el grosor de más de 1 centímetro y el compromiso de la pleura mediastinal son comúnmente vistos en lesiones malignas. ¹⁵

▪ Ultrasonido

En el ultrasonido se pueden identificar lesiones bien definidas, sólidas y nodulares, sin embargo, su utilidad radica más en el planeamiento del abordaje terapéutico. ¹⁵

▪ Tomografía computadorizada

La tomografía computadorizada es la técnica de elección para definir la ubicación, composición y extensión de las masas pleurales. También en la distinción entre tumores originados de la pleura de aquellos originados en el pulmón. Un ejemplo es el signo del borde incompleto en el cual se observa un borde mal definido en relación con la pared torácica y un margen nítido en relación con el pulmón, esto se asocia con tumores de origen extrapulmonar ¹⁵.

- **Resonancia magnética**

La resonancia magnética se reserva para escenarios especiales. Este estudio puede aportar más información acerca de la invasión de las estructuras adyacentes, así como el origen del tumor. ¹⁵

- **Tomografía con emisión de positrones**

La tomografía con emisión de positrones se ha utilizado para detectar la actividad metabólica y diseminación metastásica del cáncer. Su mayor utilidad radica en la exclusión de otros sitios primarios. ¹⁵

Patología del mesotelio

Diagnóstico diferencial citológico en patología pleural

Históricamente el diagnóstico diferencial en muestras citológicas obtenidas de derrames pleurales ha sido un tema controversial, a pesar de numerosas publicaciones en la literatura que documentan una excelente especificidad, sigue siendo una práctica poco aceptada en muchos centros¹⁶. No es infrecuente que el primer material biológico disponible para el análisis de pacientes con sospecha de enfermedad neoplásica de la pleura sea aquel proveniente de los derrames pleurales, lo cual, es un reto diagnóstico para el patólogo y por lo tanto se debe tener conocimiento de los criterios morfológicos y la disponibilidad de estudios auxiliares en caso de ser necesarios para lograr una adecuada orientación diagnóstica¹⁷.

Al realizar la valoración de estos especímenes el patólogo se puede encontrar diferentes escenarios, uno de ellos es encontrar una muestra con criterios francos de malignidad, por ejemplo, la alta celularidad, la presencia de agregados celulares grandes, tamaño nuclear aumentado y nucléolos prominentes (Figura 1), en estos casos las tinciones de inmunohistoquímica se pueden utilizar para determinar el linaje de la proliferación celular atípica o al menos descartar el origen mesotelial (Figura 2). Un segundo escenario son los derrames que están compuestos por una proliferación con características mesoteliales, es decir, grupos celulares poco cohesivos, con presencia de “ventanas”, protrusiones

citoplasmáticas, entre otras, pero que muestran grados leves de atipia, insuficientes para un diagnóstico de malignidad basado solo en la morfología, en estos casos el uso de la inmunohistoquímica esta menos establecido, con evidencia de algunas tinciones que pueden apoyar la malignidad en estas proliferaciones, sin embargo ninguna ha sido 100% específica. Para estos casos el uso de pruebas moleculares es una herramienta útil ^{16 17 18 19 20}.

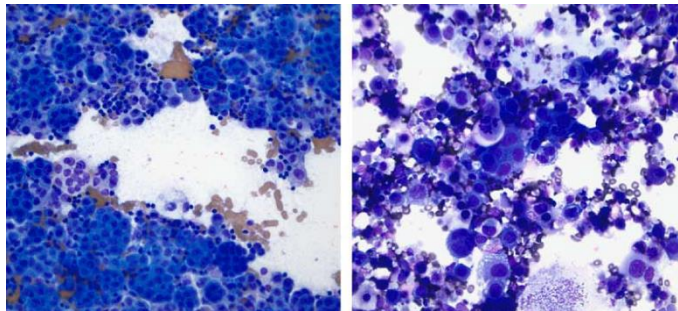


Figura 1. Extendido citológico con características malignas, se observan grupos celulares grandes, con contornos lobulados, hay células con núcleos francamente aumentados de tamaño y algunas con nucléolos prominentes, posteriormente se confirmó la delección de p16. Monaco, S., Mehrad, M. & Dacic, S. Recent Advances in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma: Focus on Approach in Challenging Cases and in Limited Tissue and Cytologic Samples. *Adv. Anat. Pathol.* 25, 24–30 (2018).

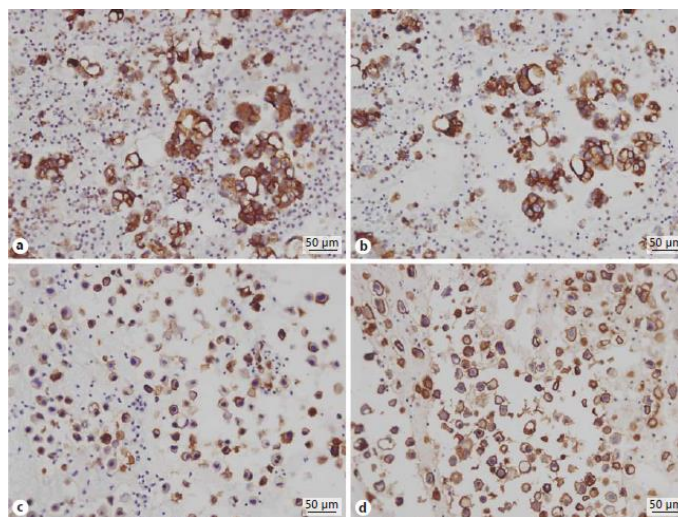


Figura 2. Expresión de claudina 3 (izquierda) y 4 (derecha) en muestras citológicas de derrames pleurales secundarios a metástasis de adenocarcinoma del pulmón (superior) y gástrico (inferior) esta expresión no es característica de las células mesoteliales. Kim, N. I., Kim, G. E. & Lee, J. S. Diagnostic Usefulness of Claudin-3 and Claudin-4 for Immunocytochemical Differentiation between Metastatic Adenocarcinoma Cells and Reactive Mesothelial Cells in Effusion Cell.

Hay que tener en cuenta los casos de mesotelioma que se manifiestan con un grado de atipia celular muy leve, así como el mesotelio reactivo que puede mostrar una considerable atipia nuclear. Estos casos complican aún más la interpretación por lo que el uso de inmunohistoquímica, hibridación fluorescente in situ (FISH) y microscopía electrónica se han propuesto como métodos auxiliares. La inmunohistoquímica suele ser la primera opción, para lo que se recomienda el uso en conjunto de dos marcadores expresados en cuadros malignos, por ejemplo el antígeno de membrana epitelial (EMA), la proteína de unión 3 del mRNA del factor de crecimiento similar a insulina (IMP-3) o el transportador de glucosa-1 (Glut-1) y dos marcadores expresados en células benignas, por ejemplo la desmina y la proteína 1 asociada al BRCA 1 (BAP1) ¹⁷.

Utilidad de la inmunohistoquímica en la evaluación de las lesiones del mesotelio

Tradicionalmente se han utilizado las tinciones como la calretinina, la citoqueratina 5/6, la proteína del tumor de Wilms (WT-1), y D2-40 como marcadores mesoteliales (Figura 3) asociándolos con otros marcadores no mesoteliales con el fin de separar los tumores primarios de las metástasis ^{6 21 22}.

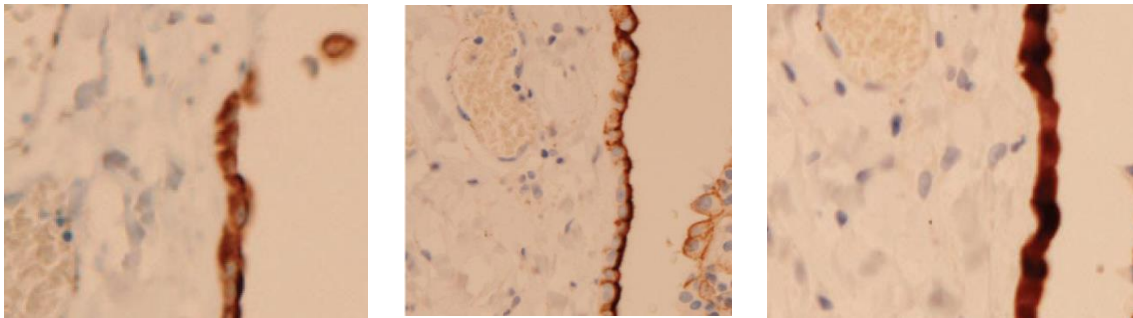


Figura 3: Tinciones inmunohistoquímicas expresadas en células mesoteliales normales, de izquierda a derecha: CK 5/6, D2-40, calretinina. Terada, T. Case Report Immunohistochemical profile of normal mesothelium and histiocytic / mesothelial hyperplasia: a case report. 4, 631–636 (2011).

Con el fin de diferenciar la patología benigna del mesotelioma se han utilizado marcadores con resultados controversiales. De estos el EMA y el p53 son marcadores que se han asociado con malignidad, mientras que la desmina se ha descrito como un marcador de las células mesoteliales benignas¹³. Sin embargo, en el caso del p53 es infrecuente la detección inmunohistoquímica de mutación en mesoteliomas, con patrones de tinción de más del 50 o 75% del tumor, así como la ausencia total de expresión (expresión tipo “wild type”) ⁵.

Estudios han mostrado el papel de otros marcadores asociados con malignidad en diferentes neoplasias que pueden utilizarse en la evaluación del mesotelio, tales como el GLUT-1, IMP-3 y BAP1, de estos, el GLUT-1 es el que ha mostrado mayor utilidad, con la desventaja de que su interpretación suele ser compleja debido a que puede confundirse con la tinción normal propia de los eritrocitos ⁵ ²³. Es importante resaltar que no se ha documentado expresión en las proliferaciones mesoteliales reactivas ²³.

La IMP3, expresada normalmente durante la embriogénesis, fue descrita inicialmente como un marcador específico para el carcinoma pancreático, sin embargo, se ha demostrado su expresión en otras neoplasias malignas, con una notablemente en el mesotelioma y carcinomas del pulmón, con sensibilidad entre 36% y 91% en células malignas y de un 5% y 7% en células benignas. A partir de esto se ha sugerido su uso como marcador de malignidad ²³.

Uso combinado de técnicas inmunohistoquímicas con estudios moleculares

La BAP1 es un gen supresor tumoral mediador en la transcripción, el ciclo celular, reparación del ADN y diferenciación celular mediante actividad deubiquitinasa. El mesotelioma presenta mutaciones somáticas y germinales desactivadoras de este gen, con rangos de entre el 23 y el 63% de casos ^{24 25 26}. También se ha mostrado que el uso combinado de BAP1 con FISH CDKN2A/p16 permite la distinción hasta en 80% de los casos de mesotelioma. ^{27 28} (Figura 4, 5 y 6)

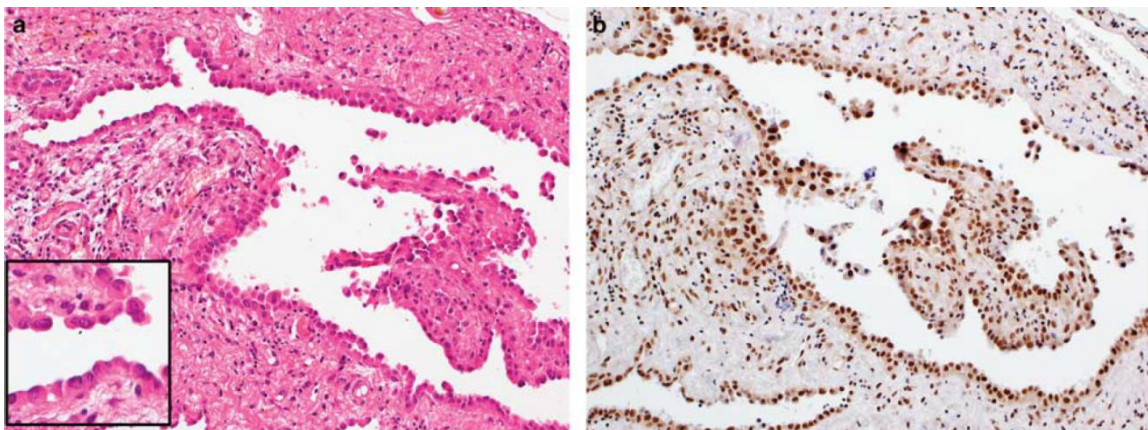


Figura 4: Expresión conservada de BAP1 en una proliferación mesotelial benigna (no especificada). Cigognetti, M. *et al.* BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod. Pathol.* 28, 1043–1057 (2015).

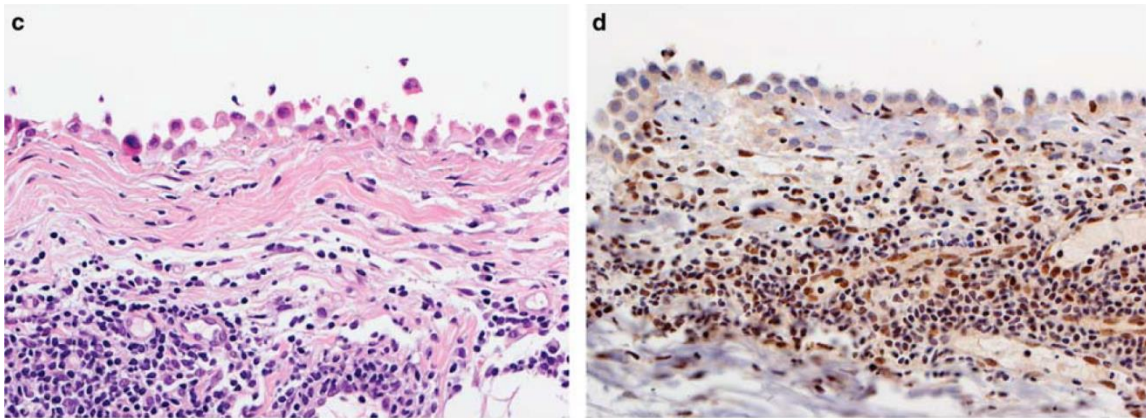


Figura 5: Mesotelioma, pérdida de la expresión de BAP1, las células inflamatorias muestran expresión normal del marcador. Cigognetti, M. *et al.* BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod. Pathol.* **28**, 1043–1057 (2015).

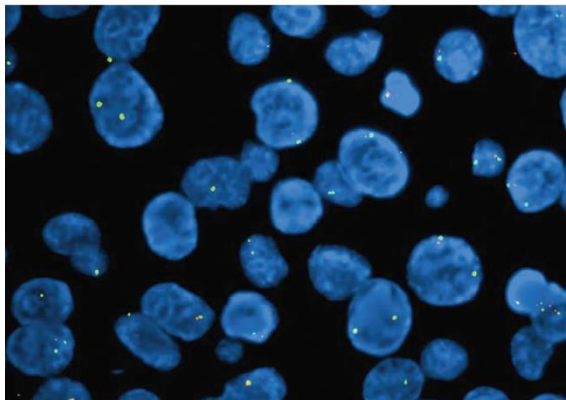


Figura 6. FISH que evidencia delección del p16 en un caso de mesotelioma, mostrando solo dos señales verdes (centrómero 9p) sin señales rojas (p16).

Husain, A. N. *et al.* Guidelines for pathologic diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2017 Update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **142**, 89–108 (2018).

Además, estudios han demostrado la pérdida de expresión por inmunohistoquímica del BAP1 en los mesoteliomas estudiados ya conocidos portadores de la mutación de BAP1 ²⁹. (Figuras 7, 8 y 9)

Figura 7

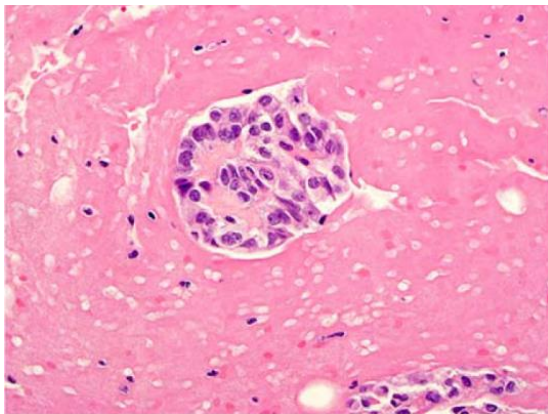


Figura 8

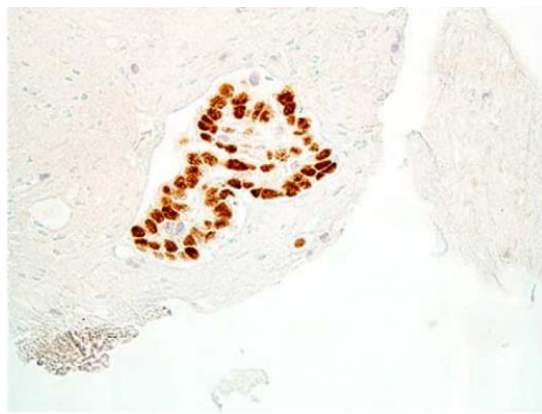


Figura 9

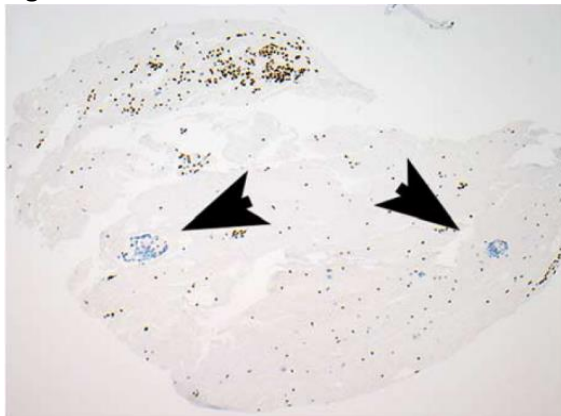


Figura 7: Biopsia pleural de un paciente con antecedente de mesotelioma.

Figura 8: Tinción para WT1 positiva en las células estudiadas.

Figura 9: Pérdida de la expresión de BAP1 en las células estudiadas (Flechas)

R. Pillappa *et al.*, "Loss of BAP1 expression in atypical mesothelial proliferations helps to predict malignant mesothelioma," *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 42, no. 2, pp. 256–263

Una de las dificultades en la evaluación de biomarcadores en la patología pleural es su heterogeneidad. No existe un marcador único o combinación de marcadores que haya alcanzado la sensibilidad diagnóstica ideal ¹⁴.

El BAP1, descrito previamente, es un ejemplo en el que la heterogeneidad morfológica afecta la sensibilidad, ya que se ha observado en mesoteliomas bifásicos la pérdida de expresión en el componente epitelioide y conservación en el componente sarcomatoide³⁰.

El análisis del CDKN2A/p16 mediante FISH ha probado ser un marcador confiable de malignidad que puede ser empleado tanto en muestras de biopsia como citológicas, sin embargo, conlleva todos los aspectos negativos que implica la realización de la FISH, como lo son el costo y el tiempo, así como la necesidad de personal experimentado con técnicas especializadas³¹.

El estudio de micro RNA (miRNAs) y nuevas herramientas diagnósticas son prometedoras, sin embargo, se requieren más estudios de validación prospectivos y mayores cohortes, con el fin de estimar más acertadamente el valor pronóstico de ciertos biomarcadores ^{4 14}.

Características histológicas las lesiones mesoteliales

Procesos patológicos benignos de la pleura

Un aspecto de suma importancia en la evaluación de la patología pleural es definir el carácter benigno o maligno de una lesión, para lo cual la invasión al estroma es el criterio de mayor importancia. Sin embargo, hay que estar alerta de los procesos que pueden simular invasión y por lo tanto presentan un reto diagnóstico importante ⁶.

Tumor fibroso solitario

Se ha descrito como la neoplasia primaria benigna más frecuente de la pleura, y el segundo tumor más frecuente, después del mesotelioma, representando menos del 10% ³². Tiene una incidencia comparable entre hombres y mujeres de todas las edades, incluso se han descrito casos en niños^{33 34}.

A pesar de ser el tumor benigno más frecuente se le considera un tumor poco común, con aproximadamente 900 casos reportados a nivel mundial entre 1931 (cuando fue oficialmente clasificado como una entidad independiente) y el 2002 ^{34 35}. Se han empleado varios términos para denominarlo, tales como mesotelioma benigno, mesotelioma localizado, mesotelioma fibroso localizado y fibroma pleural³⁶.

Los estudios por imágenes aportan información valiosa para el diagnóstico del tumor fibroso solitario, que se caracteriza por tener bordes bien definidos, con encapsulación y a menudo ser pedunculados³⁴.

Microscópicamente son bien demarcados, sin evidencia de invasión a los tejidos adyacentes. Suelen presentar varios patrones morfológicos, el patrón clásico es el llamado “patrón sin patrón” en el cual las células tumorales y las fibras de colágeno proliferan sin una dirección o formación estructural en particular, también puede mostrar patrones similares a hemangiopericitoma. Típicamente están formados por células fusiformes. Las mitosis (más de 4 en 10 campos de alto poder, celularidad aumentada y atipia severa se han asociado con una mayor tendencia a recidivar^{3 32 33 34}(Figuras 10, 11 y 12).

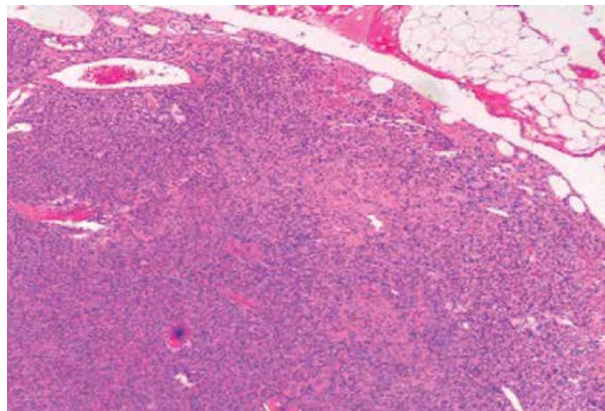


Figura 10: Tumor fibroso solitario que muestra un borde bien definido que respeta las estructuras vecinas. B. Cieslik-Wolski, L. Pryt, A. Szlachcinska, G. Walczak-Pasz, D. Jesionek-Kupnicka, and J. Kozak, “Solitary fibrous tumor of the pleura - Analysis of 18 cases,” *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Pol.*, vol. 12, no. 3, pp. 208–215, 2015.

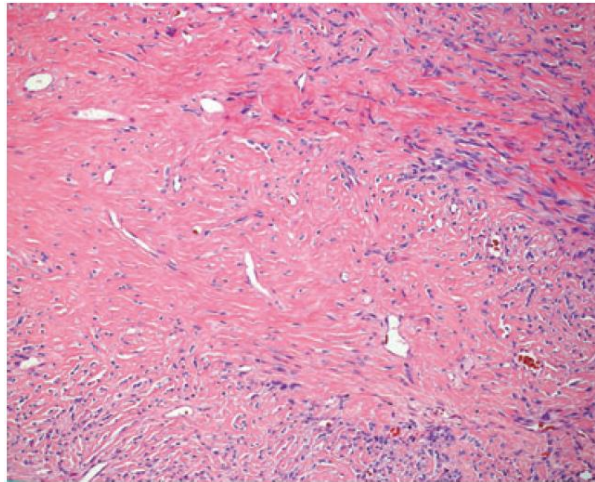


Figura 11: Tumor fibroso solitario que presenta el clásico “patrón sin patrón”. P. T. Cagle and T. C. Allen, “Pathology of the pleura: What the pulmonologists need to know,” *Respirology*, vol. 16, no. 3, pp. 430–438, 2011.³³

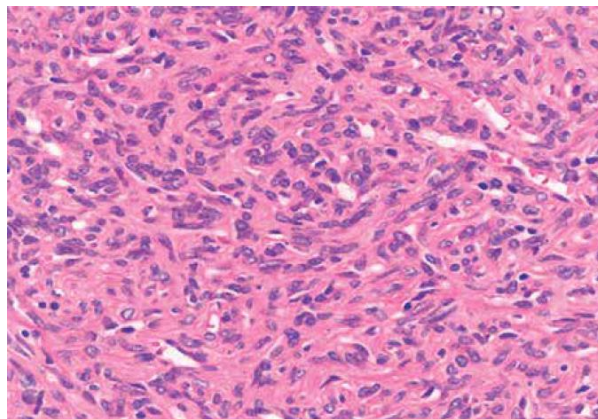


Figura 12: Tumor fibroso solitario, celularidad compuesta por células pequeñas similares a fibroblastos. B. Cieslik-Wolski, L. Pryt, A. Szlachcinska, G. Walczak-Pasz, D. Jesionek-Kupnicka, and J. Kozak, “Solitary fibrous tumor of the pleura - Analysis of 18 cases,” *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Pol.*, vol. 12, no. 3, pp. 208–215, 2015.

El uso de inmunohistoquímica permite establecer el diagnóstico ya que típicamente expresan CD34, Vimentina, CD99, Bcl-2 y STAT-6, con negatividad para citoqueratinas, S100 y CD31.^{3 33} (Figura 13)

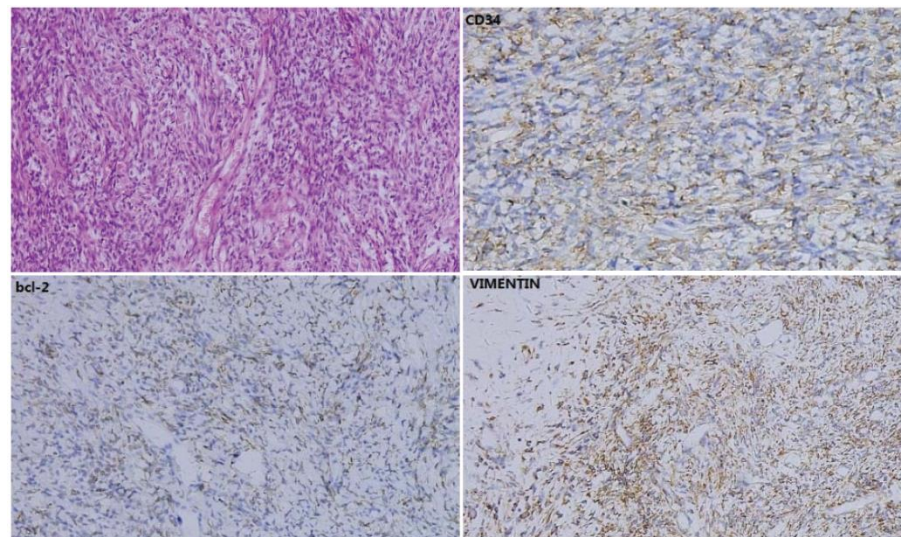


Figura 13: Hematoxilina-eosina, tumor compuesto por células entremezcladas con fibras de colágeno sin un patrón de crecimiento claro. Inmunohistoquímica muestra positividad de las células para CD34, Bcl-2 y vimentina. X. Chu et al., "Solitary fibrous tumor of the pleura: An analysis of forty patients," *J. Thorac. Dis.*, vol. 4, no. 2, pp. 146–154, 2012.

Placas pleurales benignas

Las placas pleurales se describieron desde 1927, donde se hacía referencia a esta entidad, posteriormente se realizó una mejor caracterización así como reconocimiento de la asociación con exposición a asbestos ³⁷. Son lesiones asintomáticas que se descubren de manera incidental en las radiografías de tórax³⁸.

Macroscópicamente descritas como lesiones blancas, con una consistencia firme o hulosa (figura 14) que ocasionalmente pueden adquirir consistencia sólida debido a la calcificación difusa ^{39 40 41}.

A nivel microscópico están formadas por tejido fibroso, escasamente celular que puede presentar focos de calcificación distrófica, con la tinción de reticulina se aprecia una disposición de las fibras de colágeno en “malla de canasta”, también se pueden apreciar la presencia de cuerpos de asbestos ^{37 39 42}. (Figuras 15 y 16)

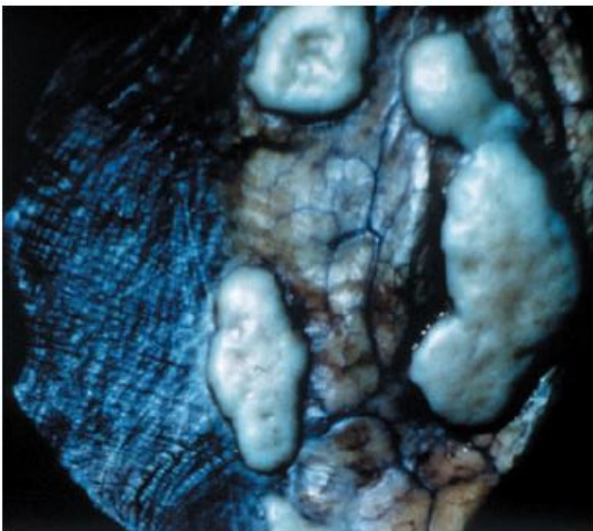


Figura 14. Características macroscópicas de una placa pleural.

Roach, H. D., Davies, F. G. J. & Attanoos, F. R. Asbestos: When the Dust Settles — An Imaging Review of Asbestos-related Disease. *Radiographics* 167–184 (2002). doi:10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc10s167

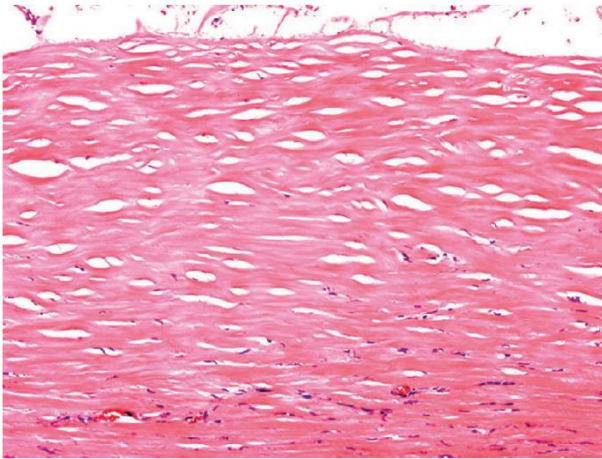


Figura 15. Placa pleural, histología característica en malla de canasta.

Wick, M. R., Allen, T. C., Tazelaar, H. D. & Ritter, J. H. *Pseudoneoplastic Lesions of the Lungs and Pleural Surfaces Chapter Authors. Practical Pulmonary Pathology : A Diagnostic Approach A Volume in the Pattern Recognition Series i*, (Elsevier Inc., 2011).

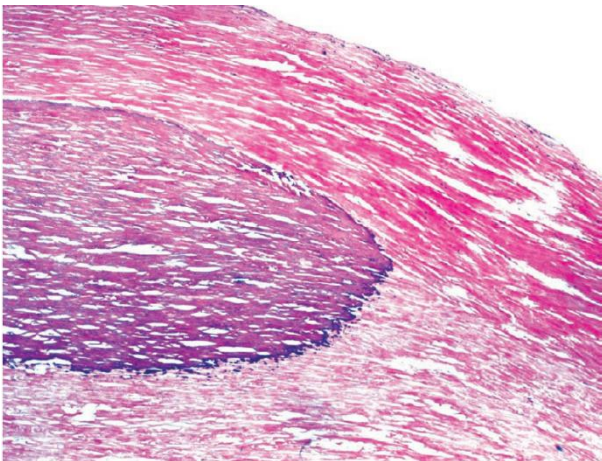


Figura 16. Placa pleural con calcificación distrófica focal.

Wick, M. R., Allen, T. C., Tazelaar, H. D. & Ritter, J. H. *Pseudoneoplastic Lesions of the Lungs and Pleural Surfaces Chapter Authors. Practical Pulmonary Pathology : A Diagnostic Approach A Volume in the Pattern Recognition Series i*, (Elsevier Inc., 2011).

Tumor adenomatoide

Los tumores adenomatoideos son neoplasias benignas infrecuentes que típicamente afectan el tracto genital masculino y femenino, con casos reportados en sitios extra genitales como la glándula suprarrenal, el corazón, el hígado, el páncreas, el mesenterio, el retroperitoneo, los ganglios linfáticos y cavidad pleural ⁴³.

Históricamente se han planteado diversos sitios de origen, incluyendo células endoteliales, mesonéfricas y müllerianas, sin embargo, estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos tanto en hombres como en mujeres han establecido su origen mesotelial ⁴⁴.

El estudio microscópico revela una numerosa variedad de patrones de crecimiento: adenoide, glandular, angiomatoide, sólido, quístico y transicional (Figuras 17 y 18), esto plantea un importante reto diagnóstico, principalmente en la diferenciación con tumores de distintos orígenes que presentan una morfología similar ⁴⁵.

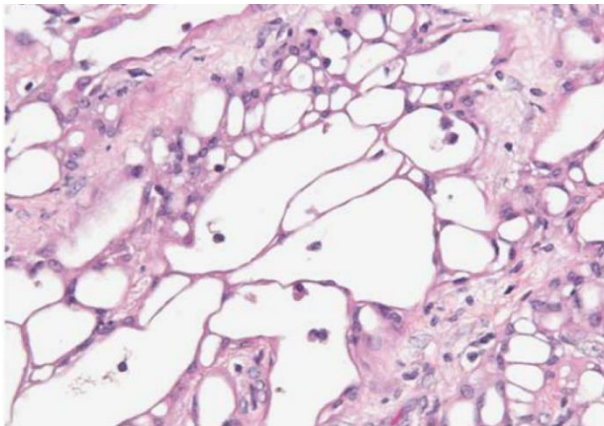


Figura 17: Tumor adenomatoide, con patrón de crecimiento tubular.

A. R. Sangoi, J. K. McKenney, E. J. Schwartz, R. V. Rouse, and T. A. Longacre, "Adenomatoid tumors of the female and male genital tracts: A clinicopathological and immunohistochemical study of 44 cases," *Mod. Pathol.*, vol. 22, no. 9, pp. 1228–1235, 2009.

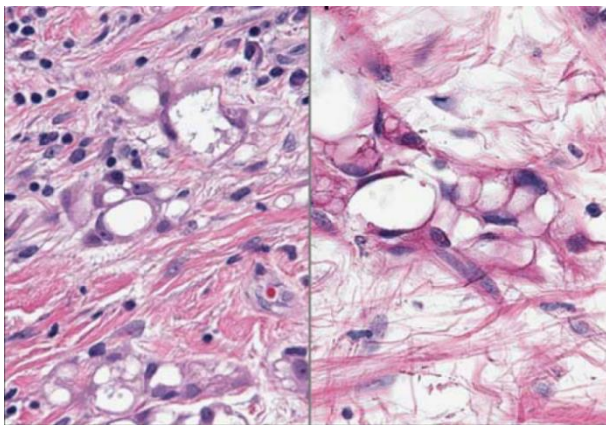


Figura 18: La presencia de células en anillo de sello y tipo lipoblasto no es infrecuente en los tumores adenomatoideos.

A. R. Sangoi, J. K. McKenney, E. J. Schwartz, R. V. Rouse, and T. A. Longacre, "Adenomatoid tumors of the female and male genital tracts: A clinicopathological and immunohistochemical study of 44 cases," *Mod. Pathol.*, vol. 22, no. 9, pp. 1228–1235, 2009.

Dado el amplio diagnóstico diferencial que implica su apariencia microscópica el estudio inmunohistoquímico es requisito para el diagnóstico, característicamente expresan citoqueratina AE1/E3, Héctor Battifora mesotelial 1 (HME-1), WT-1, D2-40 y calretinina (Figuras 19 y 20). El diagnóstico diferencial con el mesotelioma maligno se realiza con base en el patrón de crecimiento, ausencia de atipia, mitosis y altos índices de proliferación con Ki-67 ⁴⁶.

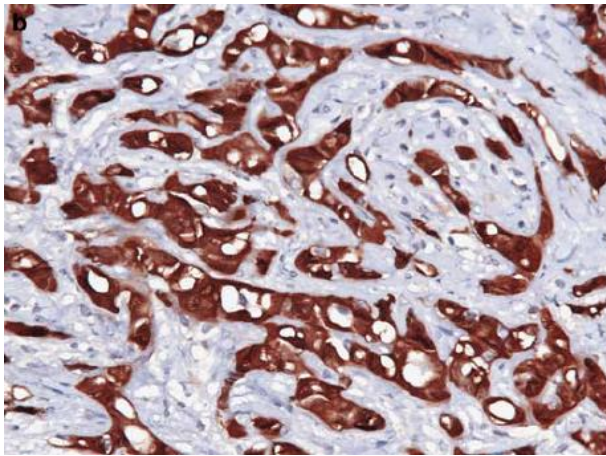


Figura 19: Tumor adenomatoide, tinción de inmunohistoquímica positiva para D2-40.

A. R. Sangoi, J. K. McKenney, E. J. Schwartz, R. V. Rouse, and T. A. Longacre, "Adenomatoid tumors of the female and male genital tracts: A clinicopathological and immunohistochemical study of 44 cases," *Mod. Pathol.*, vol. 22, no. 9, pp. 1228–1235, 2009.

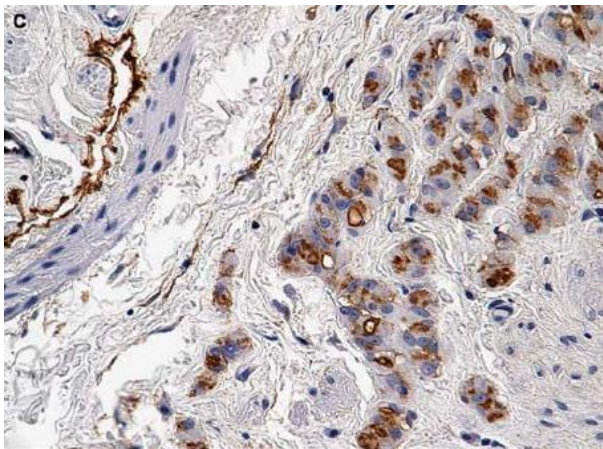


Figura 20: Tumor adenomatoide, tinción de inmunohistoquímica positiva para Calretinina.

A. R. Sangoi, J. K. McKenney, E. J. Schwartz, R. V. Rouse, and T. A. Longacre, "Adenomatoid tumors of the female and male genital tracts: A clinicopathological and immunohistochemical study of 44 cases," *Mod. Pathol.*, vol. 22, no. 9, pp. 1228–1235, 2009.

Quistes de inclusión mesotelial

Los quistes de inclusión mesotelial son tumores poco frecuentes, con escasos casos reportados en la literatura. Por lo general se les encuentra adheridos a la superficie serosa de los órganos. Inicialmente se les clasificó como linfangiomas, sin embargo posteriormente mediante estudios de microscopia electrónica e inmunohistoquímica se pudo comprobar su naturaleza mesotelial^{47 48}. Microscópicamente se les describe con una disposición uni o multiloculada, con paredes fibrosas recubiertas de células redondeadas, regulares con abundante citoplasma ⁴⁹.

Hiperplasia mesotelial reactiva

Es conocido la capacidad que tiene de simular al mesotelioma por presentar alta celularidad, mitosis abundantes, atipia citológica, necrosis, la formación de grupos papilares y atrapamiento de células mesoteliales dentro de fibrosis, que puede simular invasión.²⁸ (Figura 21 y 22)

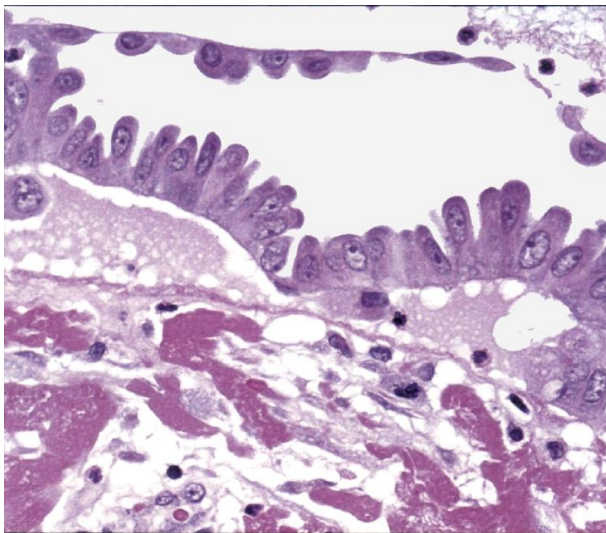


Figura 21. Atipia citológica en un caso de hiperplasia mesotelial reactiva, la tinción con EMA (no mostrada) presento marcaje débil y focal. Dos años después se comprobó la resolución clínica de la enfermedad.

Henderson, D. W., Shilkin, K. B. & Whitaker, D. Reactive mesothelial hyperplasia vs mesothelioma, including mesothelioma in situ: A brief review. *Am. J. Clin. Pathol.* 110, 397–404 (1998).

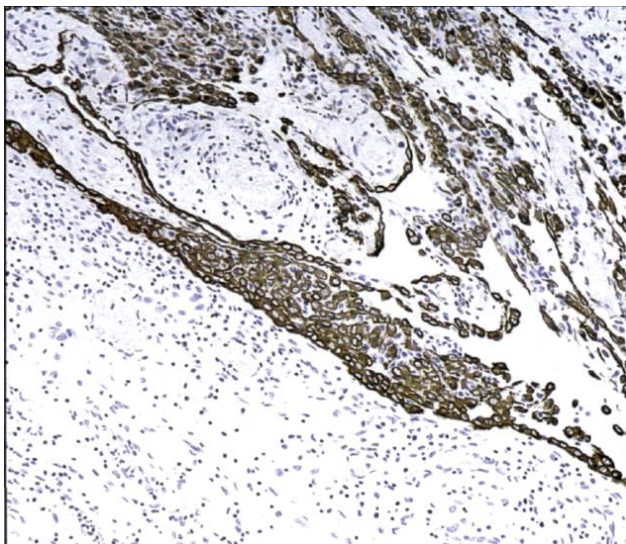
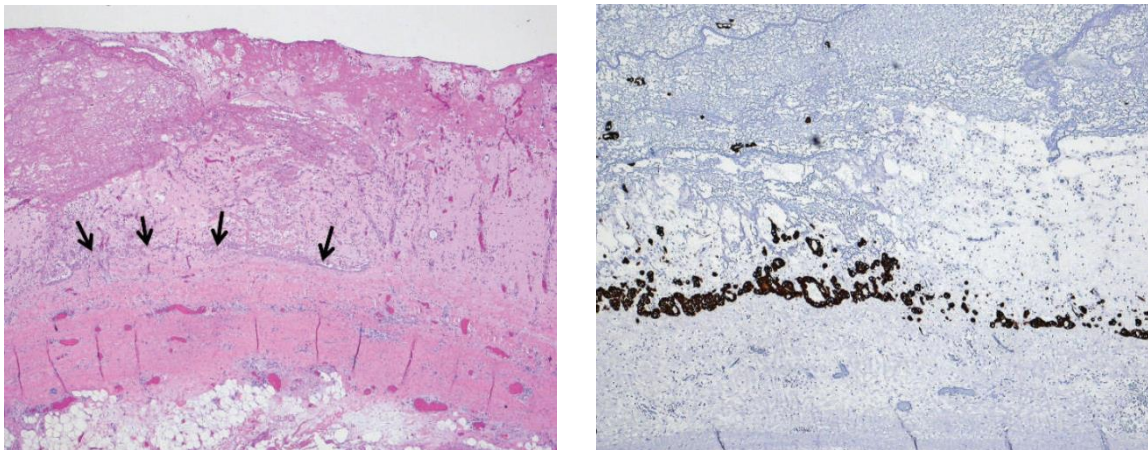


Figura 22. Hiperplasia mesotelial reactiva, tinción con CAM 5.2, proliferación marcadamente delimitada del tejido conectivo submesotelial, sin evidencia de invasión.

Henderson, D. W., Shilkin, K. B. & Whitaker, D. Reactive mesothelial hyperplasia vs mesothelioma, including mesothelioma in situ: A brief review. *Am. J. Clin. Pathol.* 110, 397–404 (1998).

Otro aspecto es el fenómeno conocido como zonaje, que se refiere al aumento en la densidad celular inmediatamente por debajo de la superficie pleural en relación con un derrame y a partir de ahí una disminución progresiva de la celularidad a medida que aumenta la profundidad. Por el contrario, los cuadros malignos muestran gran celularidad aún lejos de la superficie, asociándose también, a una pleura marcadamente engrosada.

La estratificación de las células mesoteliales con fibras de colágeno inmediatamente adyacente al espacio pleural representa etapas de organización secundaria a derrames pleurales previos, lo que también es característico de un proceso benigno ⁶. (Figuras 23 y 24)



Figuras 23 y 24. Pleura marcadamente engrosada, con antecedente de pleuritis, se observa organización lineal de células mesoteliales y formación de glándulas simples (Flechas), la figura 24 (derecha) resalta la disposición lineal con la tinción de pancitoqueratina que es compatible con cambios reparativos. Churg, A. & Galateau-Salle, F. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 136, 1217–1226 (2012).

La presencia de papilas simples, con una capa única de células, sábanas de células en relación con inflamación y un crecimiento uniforme también son características sugestivas de benignidad ²⁸.

En cuanto a la pleuritis fibrosa o en organización se plantea un problema diferente. En este caso se requiere una muestra adecuada, con una generosa cantidad de tejido. El diagnóstico diferencial incluye el mesotelioma sarcomatoide, en el cual, la evaluación de la invasión estromal se vuelve más dificultosa debido a que las células malignas invasoras pueden mostrar una apariencia benigna, simulando fibroblastos. La pleuritis fibrosa tiende a mostrar uniformidad de crecimiento en la cual se observan sabanas regulares y fascículos de células fusiformes con apariencia benigna, las cuales respetan los límites del mesotelio, a diferencia del mesotelioma que muestra un crecimiento desorganizado y proliferaciones celulares dispuestas de manera aleatoria ²⁸.

Es importante recordar que la presencia de necrosis, actividad mitótica y atipia celular no son cambios exclusivos de malignidad ya que también se pueden observar en la hiperplasia mesotelial reactiva ^{24 28}. (Tablas 3 y 4)

Tabla 3. Hiperplasia mesotelial reactiva versus mesotelioma	
Hiperplasia mesotelial	Mesotelioma
<ul style="list-style-type: none"> • Sin invasión estromal (Atención a atrapamiento y cortes tangenciales) • Celularidad puede ser prominente pero esta confinada a la superficie pleural • La necrosis es poco frecuente • Frecuentemente asocian inflamación • Crecimiento uniforme 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasión estromal evidente • Celularidad densa, incluido células rodeadas por estroma • Papilas complejas • Células rodeadas por estroma • Presencia de necrosis • Inflamación suele ser mínima • Nódulos expansivos, crecimiento desorganizado
De poca utilidad:	
<ul style="list-style-type: none"> • Actividad mitótica y atipia citológica de leve a moderada 	

Tabla 4. Pleuritis fibrosa versus mesotelioma desmoplásico	
Pleuritis fibrosa	Mesotelioma desmoplásico
<ul style="list-style-type: none"> • Patrón estoriforme no prominente • Ausencia de invasión estromal • Necrosis ausente/limitada a la superficie mesotelial • Espesor uniforme • Hiper celularidad en la superficie con maduración y disminución con la profundidad (Zonaje) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patrón estoriforme prominente • Invasión estromal presente • Necrosis presente, en relación con tejido colagenizado • Crecimiento desorganizado • Falta de maduración hacia la profundidad del proceso • Escasa vascularidad, sin orientación clara
<p>De poca utilidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celularidad • Atipia (Al menos que sea severa) • Actividad mitótica (al menos que sean numerosas figuras atípicas) 	

Tablas 3 y 4: Comparación del mesotelioma versus hiperplasia reactiva versus pleuritis fibrosa. A. N. Husain *et al.*, "Guidelines for pathologic diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2017 Update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 142, no. 1, pp. 89–108, 2018.

Cuadros imitadores de invasión

Antes de comentar aspectos de la patología mesotelial maligna se debe tener en cuenta que existen casos que pueden aparentar invasión tumoral y confundir el proceso diagnóstico.

El atrapamiento se refiere a las células mesoteliales benignas reactivas que han permanecido en una superficie pleural previa que ahora se encuentra cubierta por un proceso de pleuritis fibrinosa, en organización o fibrosa. De manera que las capas de tejido conectivo se depositan sobre la superficie pleural, las células mesoteliales atrapadas tienden a organizarse de manera lineal, representando el lugar de la superficie previa ². (Figuras 25 y 26)

Figura 25

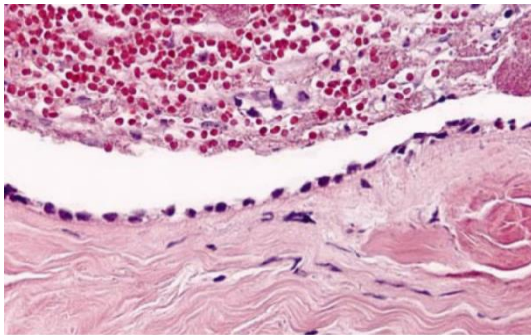


Figura 26

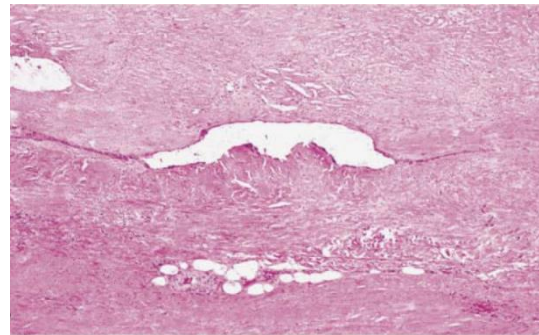


Figura 25: Distribución lineal de las células mesoteliales atrapadas en el tejido fibroso.

Figura 26: Formación de lúmenes por parte de las células atrapadas en las zonas de fibrosis.

P. T. Cagle and A. Churg, "Differential diagnosis of benign and malignant mesothelial proliferations on pleural biopsies," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 129, no. 11, pp. 1421–1427, 2005.

Este es un hallazgo común que puede presentarse con cualquier tipo de reacción inflamatoria, incluso la misma inflamación parece inducir la proliferación de las células mesoteliales, las cuales, pueden ser citológicamente atípicas. Por esta razón hay que tener extrema precaución en establecer un diagnóstico de mesotelioma en medio de un proceso inflamatorio activo ¹³.

Otro aspecto importante son los cortes tangenciales en biopsias indebidamente orientadas lo que puede dar una falsa impresión de invasión. Esto es particularmente difícil de evaluar en biopsias pequeñas. Encontrar células mesoteliales en dos superficies opuestas es una pista de que el espécimen pudo ser cortado de manera tangencial ².

Diagnóstico de procesos pleurales malignos

Como se ha mencionado, la invasión del estroma y de los tejidos adyacentes son las características de mayor importancia en la definición de una lesión mesotelial como maligna ⁵⁰. (Figura 27)

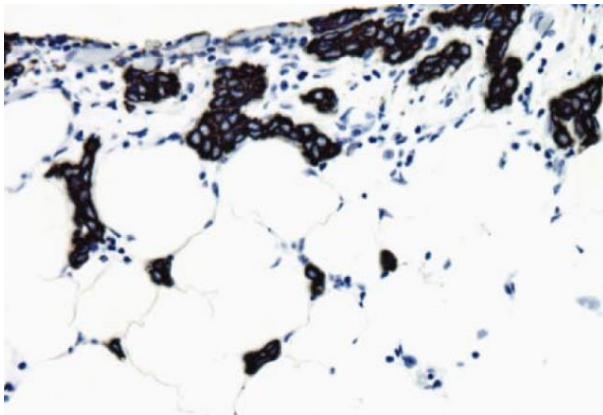


Figura 27: Células invadiendo el tejido adiposo. Tinción de CK 5/6

Cagle, P. T. & Churg, A. Differential diagnosis of benign and malignant mesothelial proliferations on pleural biopsies. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **129**, 1421–1427 (2005).

Otras características son la presencia de estructuras papilares complejas, estructuras tubulares, la atipia celular severa, patrones de crecimiento nodular expansivo y desorganizado ⁵⁰.

Mesotelioma maligno

El mesotelioma maligno es una neoplasia infrecuente, con un curso clínico agresivo, asociado con una muy corta expectativa de vida ³⁰. A pesar de los avances en el estudio de esta enfermedad, sigue siendo uno de los mayores retos diagnósticos y terapéuticos¹¹.

La poca respuesta al tratamiento es debido a su complicada composición genética, ya que las mutaciones se encuentran principalmente en genes supresores tumorales, mientras que los oncogenes más comunes (PI3K, EGFR, VEGFR) rara vez están mutados, lo que limita las opciones terapéuticas dirigidas ³⁰.

Se ha demostrado la exposición a asbestos como uno de las principales causas de esta enfermedad, a través de un mecanismo mediado por un estímulo inflamatorio constante con posterior transformación maligna de las célula mesotelial ^{30 11}. De este modo, las fibras de asbestos deforman el citoesqueleto, interactúan con el huso mitótico y pueden interferir con la segregación de cromosomas, lo cual lleva a aneuploidía. Además, inducen la inflamación crónica y la liberación de radicales de oxígeno que causan daño al ADN. Por otra parte el microambiente hipóxico del mesotelio puede alterar las vías de reparación del ADN y reprogramar el metabolismo mediante un cambio de fosforilación oxidativa a la glicólisis anaeróbica ¹⁷.

La mayoría de los mesoteliomas malignos pueden ser identificados o al menos sospechados con la tinción de hematoxilina-eosina donde se pueden identificar tres subtipos histológicos mayores: epitelioide, sarcomatoide y mixto o bifásico²⁸.

(Tabla 5)

Tabla 5. Subtipos histológicos de mesotelioma maligno	
<p>Tipo Epitelioide</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tubulopapilar • Acinar • Sólido • Células claras • Adenomatoide • Deciduoide • Células en anillo de sello • Células pequeñas • Pleomórfico 	<p>Tipo Sarcomatoide</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarcomatoso (fibrosarcomatoso, osteosarcomatoso, condrosarcomatoso) • Desmoplásico • Linfohistiocitoide
Mesotelioma bifásico	<p>Otros tipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transicional

Tabla 5. Subtipos histológicos del mesotelioma maligno. Cagle, P. T. & Allen, T. C. Pathology of the pleura: What the pulmonologists need to know. *Respirology* **16**, 430–438 (2011).

Mesotelioma epiteliode

Es el tipo más frecuente, se divide en varios subtipos morfológicos, definidos por el patrón arquitectural y características citológicas. Se ha descrito el patrón tubular, tubulopapilar, papilar, trabecular, sólido, microquístico y pleomórfico (Figuras 28, 29, 30, 31). Citológicamente hay de células pequeñas, células grandes, deciduoide, de células claras, células en anillo de sello y rabdoides. Recientes estudios sugieren una importancia pronóstica en relación con estos patrones, siendo el subtipo pleomórfico uno de los que ha demostrado un peor pronóstico, comparativamente similar al de los tipos bifásico y sarcomatoide, mientras que los subtipos tubulopapilar y trabecular han demostrado tener un relativo mejor comportamiento ^{6 24 28 33}.

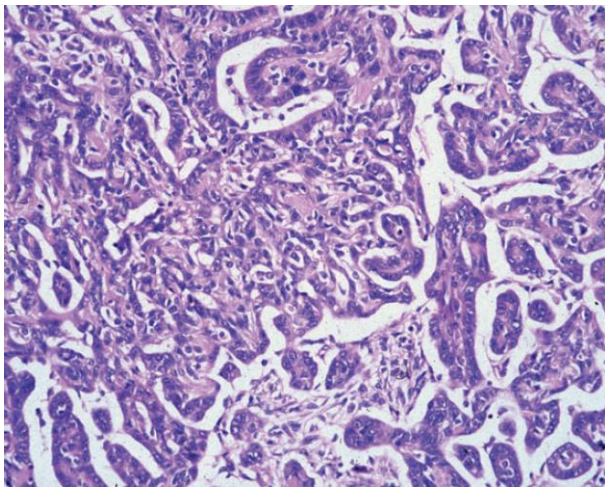


Figura 28: Mesotelioma maligno epiteliode, patrones tubular y papilar.

Cagle, P. T. & Allen, T. C. Pathology of the pleura: What the pulmonologists need to know. *Respirology* 16, 430–438 (2011).

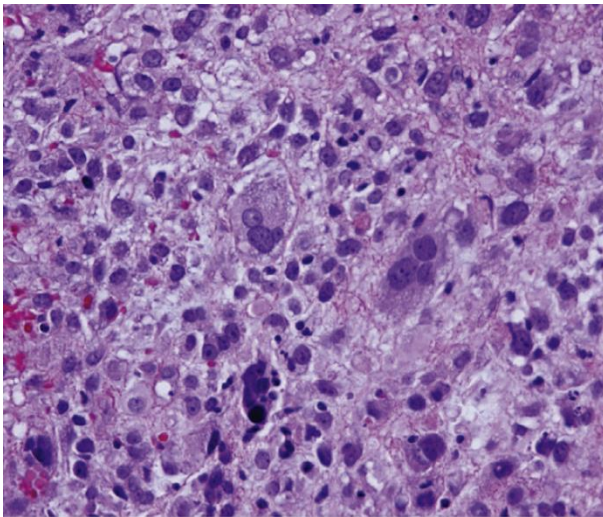


Figura 29. Mesotelioma epitelioide con patrón pleomórfico, compuesto por células grandes con marcada atipia.

Galateau-Salle, F., Churg, A., Roggli, V. & Travis, W. D. The 2015 world health organization classification of tumors of the pleura: Advances since the 2004 Classification. *J. Thorac. Oncol.* **11**, 142–154 (2016).

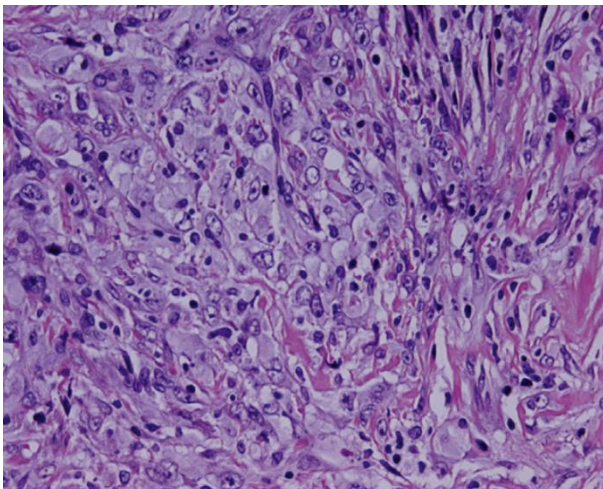


Figura 30. Mesotelioma epitelioide con patrón sólido, formado por células con abundante citoplasma de aspecto epitelioide.

Galateau-Salle, F., Churg, A., Roggli, V. & Travis, W. D. The 2015 world health organization classification of tumors of the pleura: Advances since the 2004 Classification. *J. Thorac. Oncol.* **11**, 142–154 (2016).

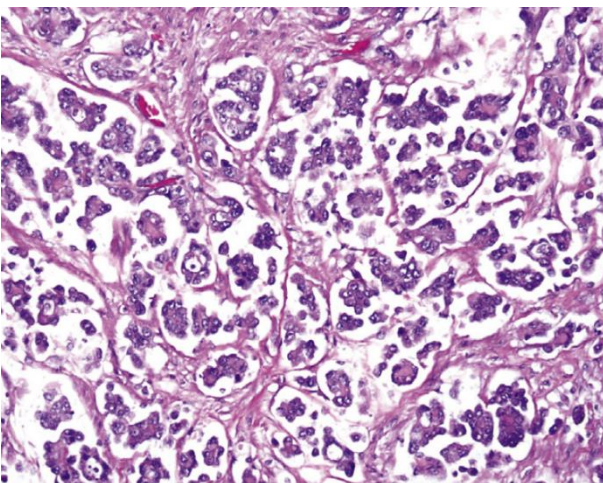


Figura 31. Mesotelioma epitelioide con patrón micropapilar.

Galateau-Salle, F., Churg, A., Roggli, V. & Travis, W. D. The 2015 world health organization classification of tumors of the pleura: Advances since the 2004 Classification. *J. Thorac. Oncol.* **11**, 142–154 (2016).

El principal diagnóstico diferencial del mesotelioma epitelioide es la infiltración metastásica por carcinoma, para lo cual se cuenta con abundancia de marcadores de inmunohistoquímica que facilitan su distinción ²⁸. (Tablas 7, 8 y 9)

Mesotelioma sarcomatoide

Son neoplasias compuestas por sábanas infiltrantes de células fusiformes con grados variables de atipia citológica (Figura 32) que va desde células fusiformes similares a fibroblastos hasta células francamente anaplásicas, por lo tanto, el diagnóstico diferencial incluye tanto lesiones reactivas o tumores benignos como la pleuritis fibrosa o el tumor fibroso solitario, así como otras lesiones sarcomatoides malignas de la pleura. La diferenciación hacia elementos heterólogos (Figura 33) dentro del mesotelioma es una característica poco frecuente pero que ha sido bien establecida en la variante sarcomatoide, sin embargo, también se ha descrito en mesoteliomas bifásicos y epitelioides ^{28 33 50}

51.

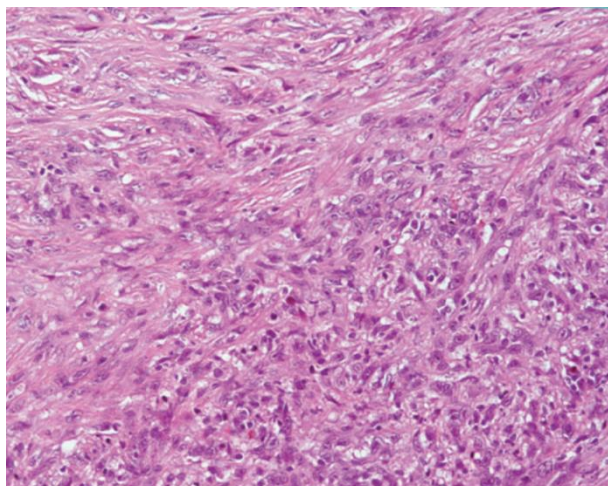


Figura 32: Mesotelioma sarcomatoide, compuesto por células fusiformes con grados variables de atipia.

Cagle, P. T. & Allen, T. C. Pathology of the pleura: What the pulmonologists need to know. *Respirology* 16, 430–438 (2011).

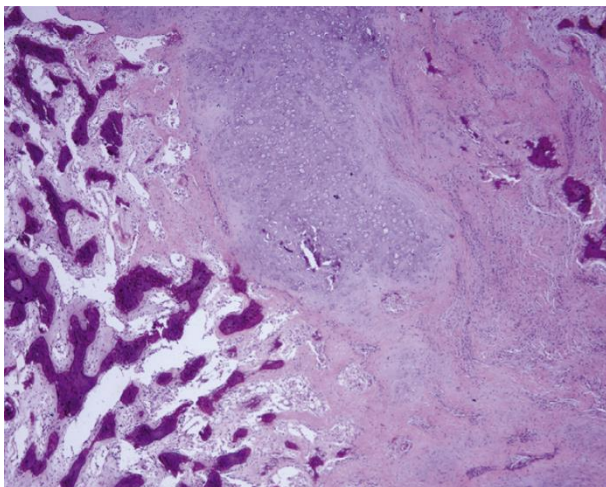


Figura 33. Mesotelioma sarcomatoide con elementos heterólogos, se aprecia formación de hueso y cartílago.

Galateau-Salle, F., Churg, A., Roggli, V. & Travis, W. D. The 2015 world health organization classification of tumors of the pleura: Advances since the 2004 Classification. *J. Thorac. Oncol.* **11**, 142–154 (2016).

La distinción entre el mesotelioma sarcomatoide y carcinomas sarcomatoides, sarcomas y otros tumores de la pared torácica, pulmón y pleura es a menudo problemática ⁵². Por lo tanto la asociación del análisis morfológico con el estudio inmunohistoquímico es de suma utilidad al valorar estas lesiones ⁸. (Tabla 6) Sin embargo, a diferencia del mesotelioma epitelioide, se ha demostrado una menor sensibilidad para marcadores mesoteliales, con un 25% de casos positivos para calretinina y 35% positivos para WT1. El uso del D2-40 (Figura 34) se ha propuesto como un marcador de mayor sensibilidad, presentando expresión en un 75% de casos (Comparativamente se expresa en más del 90% de mesoteliomas epitelioides) ⁵².

Tabla 6. Perfiles de expresión de algunas tinciones inmunohistoquímicas en el estudio de lesiones fusocelulares de la pleura y su interpretación diagnóstica.			
Citoqueratinas (Usar más de un anticuerpo)	Marcadores mesoteliales (Calretinina, WT-1, D2-40)	Marcadores epiteliales (claudina 4, TTF-1, otros)	Diagnóstico
Positivo	Positivo	Negativo	Mesotelioma sarcomatoide.
Positivo	Negativo	Negativo	Probable mesotelioma sarcomatoide.
Positivo	Negativo	Positivo	Carcinoma pleomórfico/de células fusiformes.
Negativo	Positivo	Negativo	Posible mesotelioma sarcomatoide. Excluir otras lesiones.
Negativo	Positivo	Positivo	Posible carcinoma pleomórfico/de células fusiformes o sarcoma. Este perfil es inusual, repetir estudio para descartar errores de laboratorio.
Negativo	Negativo	Positivo	Posible carcinoma pleomórfico/de células fusiformes o sarcoma.
Negativo	Negativo	Negativo	Neoplasia sarcomatoide indeferenciada. Evaluar posible diferenciación sarcomatosa.

Tabla 6. Resumen de algunas tinciones inmunohistoquímicas utilizadas en lesiones fusocelulares de la pleura y su interpretación diagnóstica. Marchevisky, A. M. *et al.* The differential diagnosis between pleural sarcomatoid mesothelioma and spindle cell/pleomorphic (sarcomatoid) carcinomas of the lung: evidence-based guidelines from the International Mesothelioma Panel and the MESOPATH National Reference Center. *Hum. Pathol.* 67, 160–168 (2017).

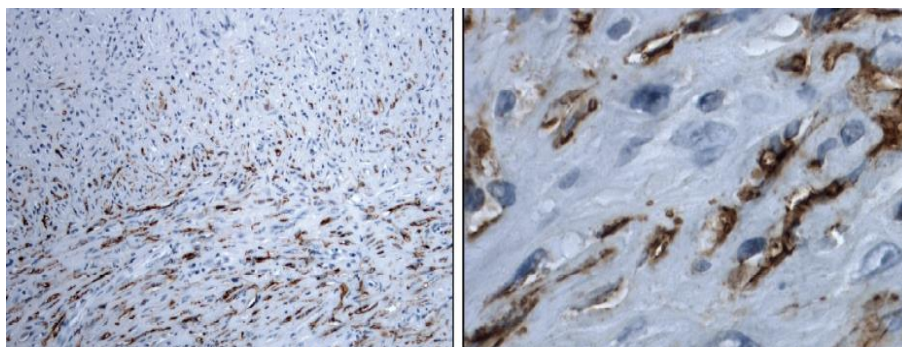


Figura 34. Positividad para D2-40 en células de mesotelioma sarcomatoide. Chirieac, L. R. *et al.* The immunohistochemical characterization of sarcomatoid malignant mesothelioma of the pleura. *Am J Cancer Res* 1, 14–24 (2011).

Mesotelioma bifásico

Por definición el mesotelioma bifásico comprende tanto elementos del mesotelioma epitelioide como sarcomatoide. Por lo tanto, dentro del diagnóstico diferencial se debe tener en cuenta el carcinoma pleomórfico del pulmón, el carcinosarcoma de origen pulmonar y no pulmonar, el sarcoma sinovial entre otros, para esto el uso de tinciones inmunohistoquímicas y técnicas moleculares es indispensable ^{50 33}.

Como es sabido, el mesotelioma se caracteriza por su amplia heterogeneidad, tanto morfológica como genética, así como en la expresión de inmunomarcadores, en el mesotelioma bifásico queda clara esta heterogeneidad, en los que se puede observar distintos patrones de tinción dependiendo del componente estudiado ³⁰. (Figura 35)

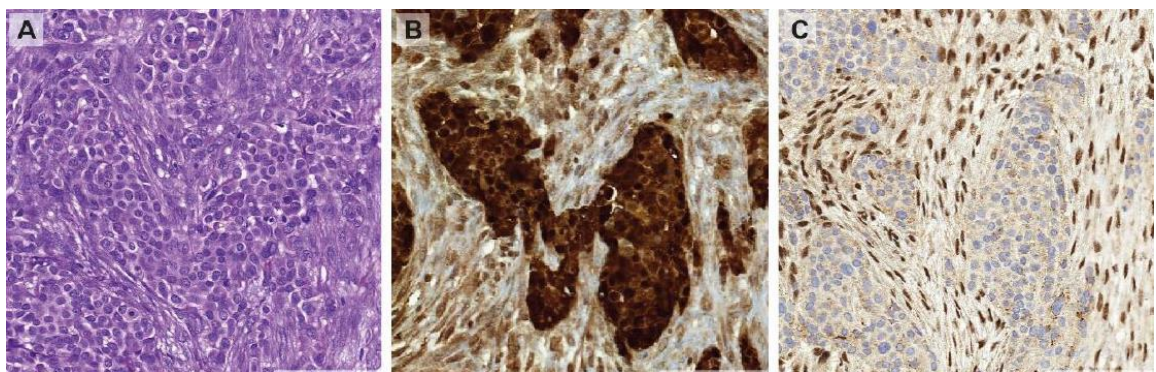


Figura 35: (a) Mesotelioma bifásico, (b) expresión fuerte de calretinina en el componente epitelioide, con expresión débil en el componente sarcomatoide, (c) Expresión heterogénea de BAP-1, positivo en células fusiformes. Oehl, K., Vrugt, B., Opitz, I. & Meerang, M. Heterogeneity in Malignant Pleural Mesothelioma. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 1603 (2018).

Enfermedad metastásica a la pleura

Como ya se mencionó, las metástasis constituyen el grupo de neoplasias malignas que con mayor frecuencia afectan la pleura. Se debe tener en cuenta orígenes primarios en carcinomas del pulmón, la mama y el riñón, así como infiltración por neoplasias de origen mesenquimal, linfoide o melanocítica^{1 53}.

El diagnóstico diferencial con el mesotelioma maligno se basa en el subtipo histológico, de modo que el mesotelioma epitelioide debe diferenciarse de carcinomas mientras que los de morfología sarcomatoide debe ser diferenciados de sarcomas y otras neoplasias de células fusiformes. Los mesoteliomas mixtos deben ser diferenciados de tumores que presentan morfología bifásica, como el sarcoma sinovial o el carcinoma pleomórfico del pulmón²⁸. El subtipo celular también es un factor importante en la determinación de un probable origen primario, por ejemplo, en tumores compuestos por células claras debe tenerse en cuenta sitios donde es probable encontrar esta morfología como el pulmón, el riñón o melanomas. Tumores con células en anillo de sello deben distinguirse de tumores primarios del tracto gastrointestinal principalmente y los que presentan células pequeñas se deben distinguir de carcinomas de células pequeñas del pulmón, linfomas, entre otros^{6 28}. Con base en estos hallazgos morfológicos se realiza el estudio inmunohistoquímico respectivo con el fin de establecer el diagnóstico definitivo^{1 6 28}. (Figuras 36 y 37) (Las tablas 7, 8 y 9 ejemplifican el uso de algunos marcadores en el diagnóstico diferencial)

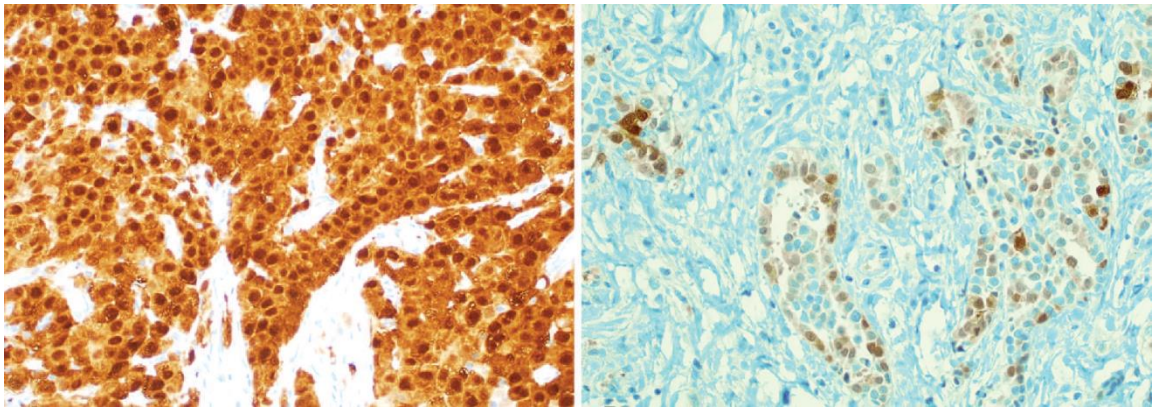


Figura 36. Expresión fuerte y difusa para calretinina en mesotelioma (izquierda) versus expresión débil y focal en infiltración por adenocarcinoma (derecha). Husain, A. N. *et al.* Guidelines for pathologic diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2017 Update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **142**, 89–108 (2018).

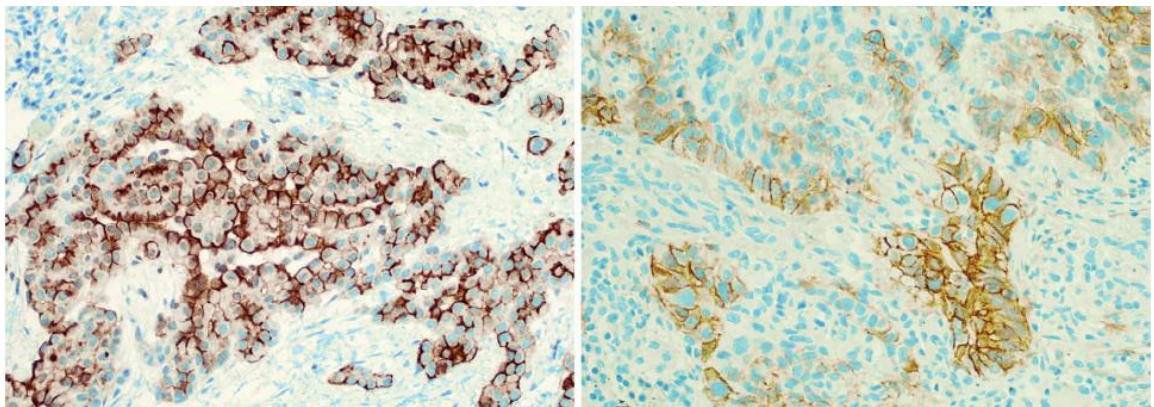


Figura 37. Expresión de D2-40 en el mesotelioma (izquierda) versus carcinoma escamoso (derecha). Husain, A. N. *et al.* Guidelines for pathologic diagnosis of Malignant Mesothelioma. 2017 Update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **142**, 89–108 (2018).

Tabla 7. Marcadores inmunohistoquímicos utilizados en el diagnóstico diferencial entre mesotelioma e invasión pleural por adenocarcinoma pulmonar	
Mesotelioma (Marcadores de mesotelioma positivos)	
Marcador	Utilidad
Calretinina	Prácticamente positiva en todos los mesoteliomas epitelioides, expresión en 5-10% de adenocarcinomas del pulmón, usualmente focal.
Citoqueratina 5/6	Expresado en 75%-100% de mesoteliomas. 2%-20% de adenocarcinomas del pulmón pueden ser positivos.
WT1	Expresado en 70%-95% de mesoteliomas. Adenocarcinomas del pulmón son negativos.
Podoplanina (D2-40)	Expresado en 90%-100% de mesoteliomas. <15% de adenocarcinomas del pulmón focalmente positivos.
Adenocarcinoma del pulmón (Marcadores de carcinoma positivos)	
Claudina 4	Positiva fuerte y difuso en todos los adenocarcinomas. Negativo en mesoteliomas.
CEA	80%-100% de adenocarcinomas son positivos. <5% de mesoteliomas focalmente positivos.
TTF1-1	75%-85% de adenocarcinomas con positividad nuclear. No expresado en mesoteliomas.
Napsin A	80%-90% de adenocarcinomas positivos. No expresado en mesoteliomas.
Abreviaciones: WT1, Wilms tumor-1; BG8, blood group 8; CEA, carcinoembrionic antigen; TTF-1, thyroid transcription factor-1.	

Tabla 8. Marcadores inmunohistoquímicos utilizados en el diagnóstico diferencial entre mesotelioma y carcinoma renal metastásico	
Mesotelioma (Marcadores de mesotelioma positivos)	
Marcador	Utilidad
Calretinina	Prácticamente positiva en todos los mesoteliomas epitelioides, expresión en 5-10% de carcinomas renales focalmente.
Citoqueratina 5/6	Expresado en 75%-100% de mesoteliomas. Negativo en carcinomas de celular renales.
WT1	Expresado en 70%-95% de mesoteliomas. Carcinomas renales negativos.
Podoplanina (D2-40)	Expresado en 90%-100% de mesoteliomas. Carcinomas renales negativos.
Carcinoma de células renales (Marcadores de carcinoma positivos)	
PAX8	85%-100% de carcinomas renales son positivos. Negativo en mesoteliomas.
PAX2	60%-75% de carcinomas renales son positivos. Negativo en mesoteliomas.
Claudina 4	Positivo en 90% de carcinomas renales. Mesoteliomas negativos.
RCC	50%-70% de carcinomas positivos. 28% de mesoteliomas positivos focales.
CD10	(Poca utilidad) Positivo en 80% de carcinomas renales. 50% de mesoteliomas son positivos.

Tabla 9. Marcadores inmunohistoquímicos utilizados en el diagnóstico diferencial entre mesotelioma y carcinoma de células escamosas del pulmón	
Mesotelioma (Marcadores mesoteliales positivos)	
Marcador	Utilidad
Calretinina	Prácticamente positiva en todos los mesoteliomas epitelioides, hasta 40% de carcinomas escamosos del pulmón son positivos, frecuentemente focal.
Citoqueratina 5/6	Ninguna utilidad, expresado frecuentemente tanto en carcinomas como mesoteliomas.
WT1	Expresado en 70%-95% de mesoteliomas. Carcinomas escamosos del pulmón negativos.
Podoplanina (D2-40)	Poca utilidad. Expresado en 90%-100% de mesoteliomas. 50% de carcinomas escamosos son positivos.
Carcinoma escamoso del pulmón (marcadores positivos para carcinoma)	
p40 o p63	Positivo en 100% de carcinomas escamosos del pulmón, entre 2 y 7% de mesoteliomas son focalmente positivos.
Claudina 4	95% de carcinomas son positivos. Negativo en el mesotelioma.
MOC 31	97%-100% de carcinomas positivos. 2%-10% son focalmente positivos.
Citoqueratina 5/6	Poca utilidad, expresado frecuentemente tanto en carcinomas como mesoteliomas.

Tablas 7, 8 y 9. Marcadores de inmunohistoquímica utilizados en el diagnóstico diferencial del mesotelioma epitelial en distintos escenarios. Husain, A. N. *et al.* Guidelines for pathologic diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2017 Update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 142, 89–108 (2018).

Por último, la expresión inmunohistoquímica de claudinas 3 y 4 en las células de adenocarcinoma de distintos orígenes y su nula expresión en células mesoteliales puede utilizarse como una herramienta sensible para diferenciar adenocarcinomas metastásicos de las neoplasias primarias del mesotelio, tanto en muestras de biopsia convencional como material citológico obtenido de sitios de derrame pleural ⁹. (Figura 38)

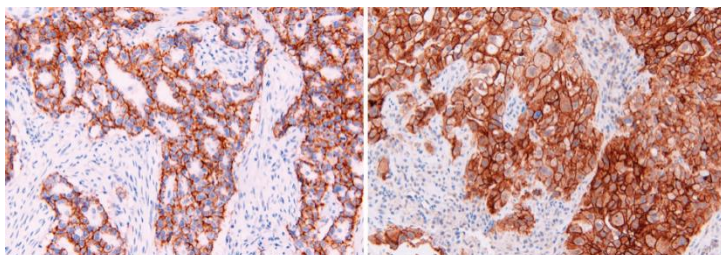


Figura 38. Expresión de claudina 4 en carcinomas bien (izquierda) y pobremente (derecha) diferenciados.

Husain, A. N. *et al.* Guidelines for pathologic diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2017 Update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 142, 89–108 (2018).

Otros tumores pleurales

Se ha descrito la presencia de variedad de tumores sumamente infrecuentes que afectan a la pleura, estos comprenden principalmente tumores mesenquimales con características histológicas e inmunohistoquímicas idénticas a las ya descritas en los observados en tejidos blandos, en este contexto se han reportado tumores benignos como lipomas, schwannomas, neurofibromas; variantes malignas como liposarcoma, tumor maligno de la vaina nerviosa, leiomiomasarcoma, tumor desmoplásico de células redondas, angiosarcoma, sarcoma sinovial, tumores de la familia Ewing/PNET y tumores con características intermedias como el hemangioendotelioma epitelioides. El abordaje diagnóstico en estos casos se realiza según los hallazgos morfológicos asociados con la expresión inmunohistoquímica y/o pruebas moleculares correspondientes ^{3 15}.

Conclusión

El mesotelio es un tejido con gran plasticidad morfológica, característica que convierte la evaluación histológica de lesiones originadas en la pleura en un proceso sumamente complejo. Teniendo esto en cuenta, contar con suficientes datos clínico-radiológicos del paciente, de igual manera, obtener una muestra representativa de tejido y posteriormente una adecuada inclusión de esta va a ser de gran ayuda en el proceso de interpretación.

Usualmente el primer contacto con estos especímenes es a través del estudio citológico obtenido de sitios de derrame pleural, en donde se puede establecer el diagnóstico de malignidad y dependiendo de la cantidad de material, el uso de métodos auxiliares para la determinación de la lesión como primaria o metastásica o bien establecer la naturaleza maligna en casos morfológicamente sospechosos; es importante recordar al momento de evaluar estas muestras, la asociación que tienen los cuadros reactivos con grados importantes de atipia citológica.

Cuando se cuenta con material de biopsia, se valorarán cambios histológicos de importancia, de ellos, la determinación de invasión estromal es el punto central en el ejercicio del diagnóstico diferencial. Asociando otras características, por ejemplo, la presencia de atipia o pleomorfismo nuclear variables, marcada actividad mitótica y presencia de necrosis se puede realizar la separación entre las lesiones benignas o malignas, es importante recordar que algunos procesos

benignos, principalmente aquellos asociados con un proceso inflamatorio activo se asocian con cambios que pueden despertar sospecha de malignidad.

Si la biopsia cumple con las características compatibles con malignidad, se procede a la identificación del origen mesotelial o metastásico de la lesión. Para ello existen paneles de inmunohistoquímica descritos que son compatibles tanto con las lesiones primarias de la pleura como con aquellas originadas en otros sitios y que se deben utilizar según el contexto clínico patológico.

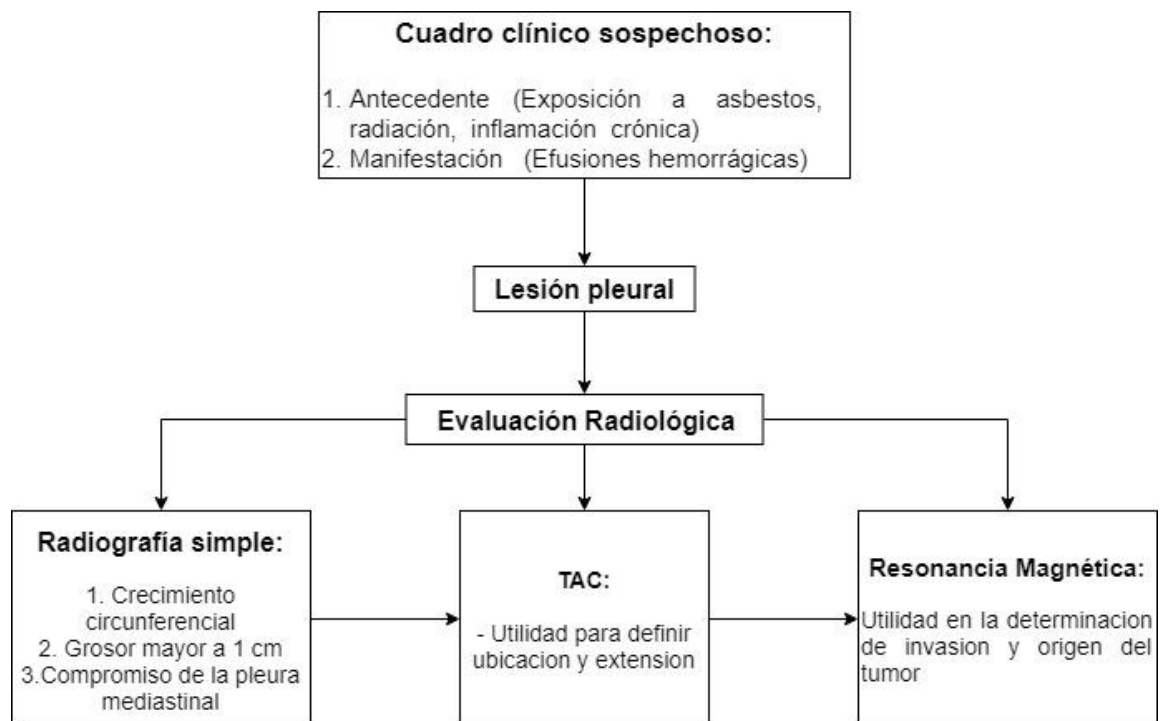
Si los hallazgos son compatibles con un cuadro benigno, se procede a realizar el diagnóstico diferencial con lesiones reactivas y los tumores benignos de la pleura, de igual manera, el empleo de tinciones de inmunohistoquímica es una herramienta muchas veces indispensable en estos casos.

Si la biopsia no cumple con los criterios de malignidad, pero muestra cambios que no permiten del todo descartar un proceso maligno, se puede considerar la revaloración de la biopsia posterior a la toma de más niveles del tejido o de ser necesario la re-inclusión. Nuevamente la inmunohistoquímica surge como una herramienta particularmente útil en este escenario, con la propuesta hecha por numerosos estudios de la aplicación de marcadores asociados con malignidad.

Por último, los estudios moleculares son una herramienta con la cual se puede contar en aquellos casos que persiste la sospecha diagnóstica y los resultados de inmunohistoquímica son inconsistentes.

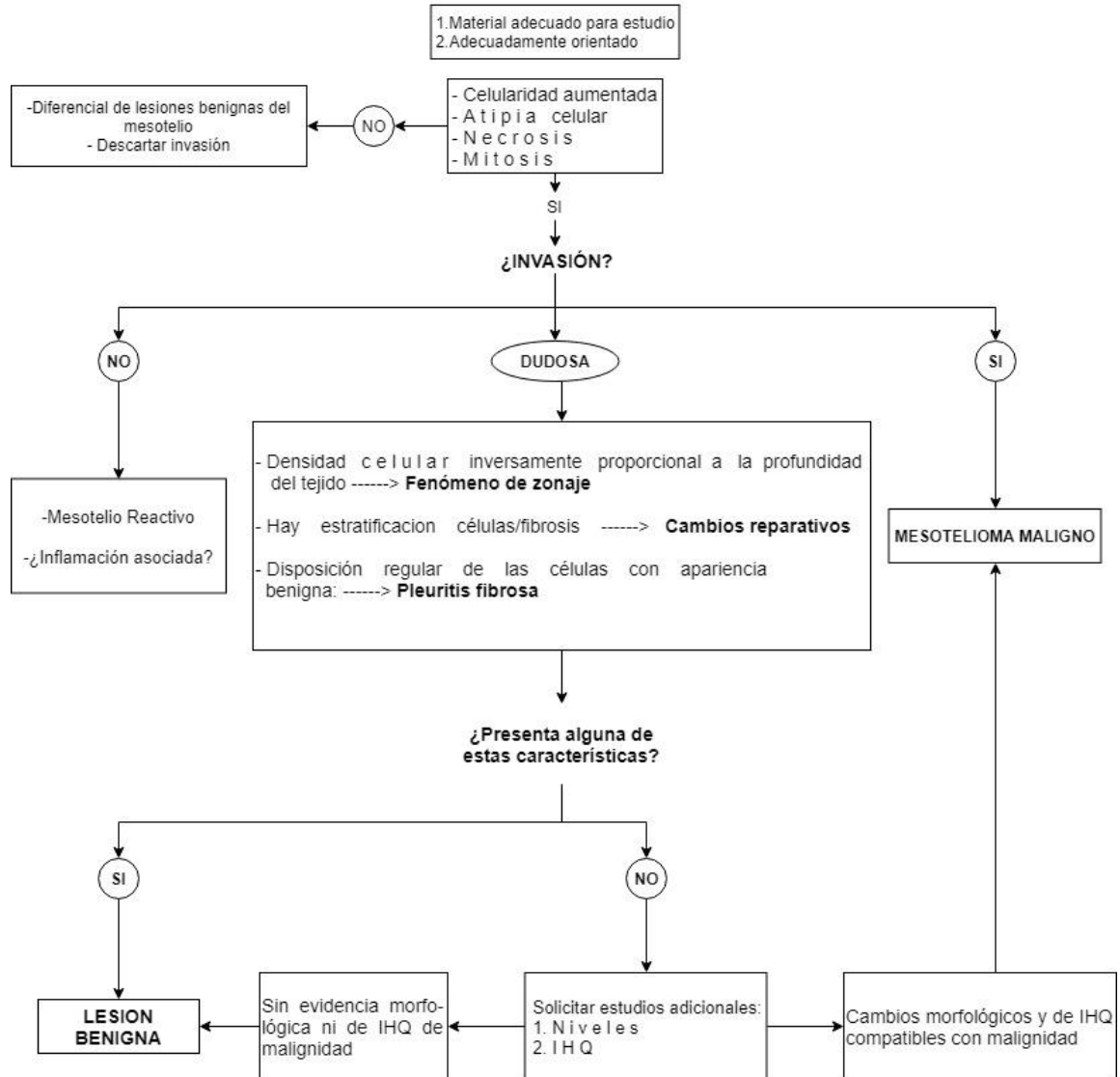
Anexos

Anexo 1: Resumen del proceso de evaluación clínica y radiológica ante una lesión pleural.

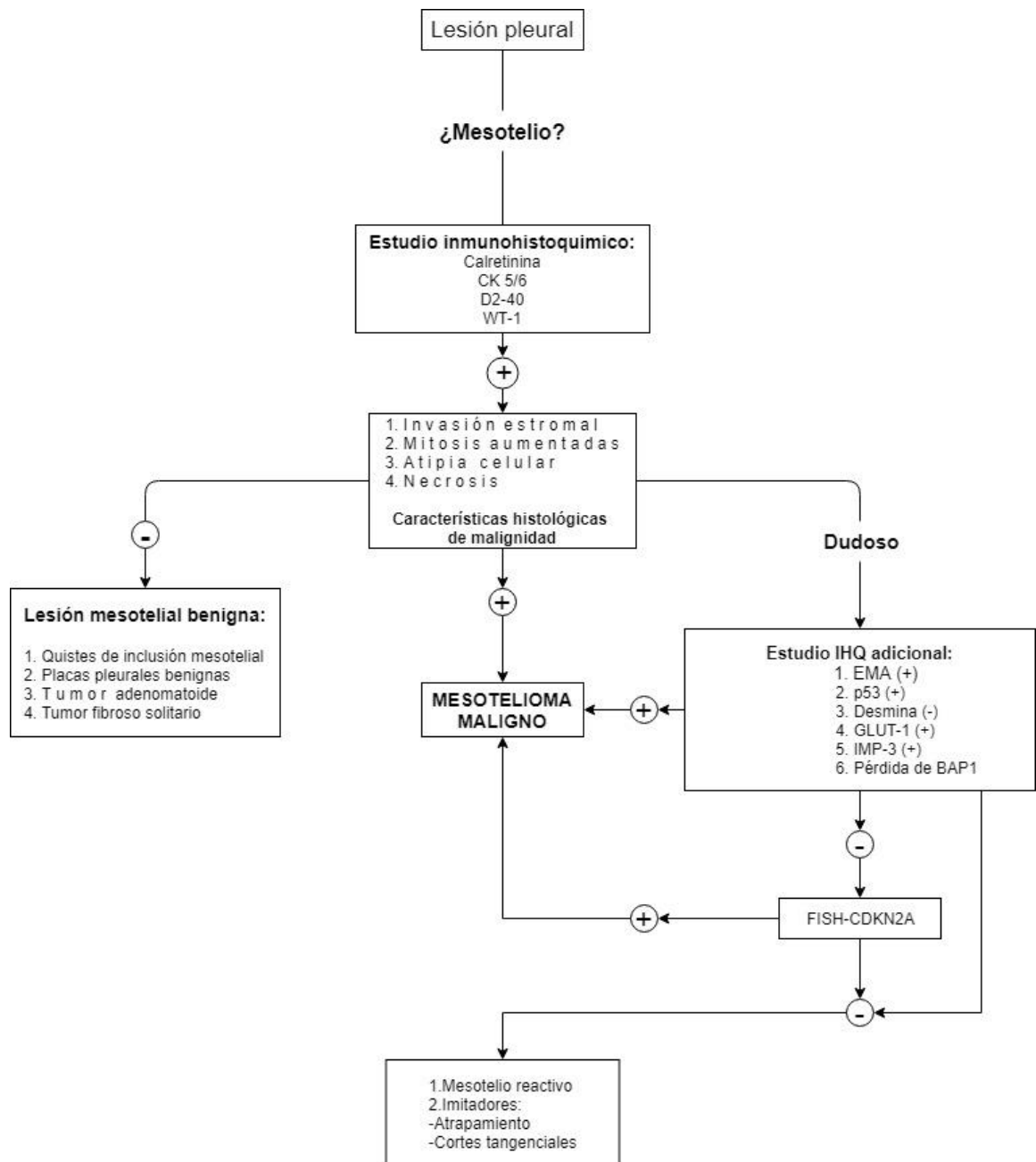


Anexo 2: Abordaje algorítmico de la biopsia mesotelial.

INTERPRETACIÓN DE LOS HALLAZGOS MICROSCÓPICOS



Anexo 3. Uso de la inmunohistoquímica en la evaluación de las lesiones pleurales



Bibliografía

1. Anttila, S. Epithelioid lesions of the serosa. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 136, 241–252 (2012).
2. Cagle, P. T. & Churg, A. Differential diagnosis of benign and malignant mesothelial proliferations on pleural biopsies. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 129, 1421–1427 (2005).
3. Karpathiou, G., Stefanou, D. & Froudarakis, M. E. Pleural neoplastic pathology. *Respir. Med.* 109, 931–943 (2015).
4. Bruno, R. *et al.* Malignant pleural mesothelioma and mesothelial hyperplasia: A new molecular tool for the differential diagnosis. *Oncotarget* 8, 2758–2770 (2017).
5. Churg, A., Sheffield, B. S. & Galateau-Salle, F. New markers for separating benign from malignant mesothelial proliferations: Are we there yet? *Arch. Pathol. Lab. Med.* 140, 318–321 (2016).
6. Galateau-Salle, F., Churg, A., Roggli, V. & Travis, W. D. The 2015 world health organization classification of tumors of the pleura: Advances since the 2004 Classification. *J. Thorac. Oncol.* 11, 142–154 (2016).
7. Churg, A. & Galateau-Salle, F. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 136, 1217–1226 (2012).
8. Marchevsky, A. M. *et al.* The differential diagnosis between pleural sarcomatoid mesothelioma and spindle cell/pleomorphic (sarcomatoid) carcinomas of the lung: evidence-based guidelines from the International Mesothelioma Panel and the MESOPATH National Reference Center. *Hum. Pathol.* 67, 160–168 (2017).
9. Kim, N. I., Kim, G. E. & Lee, J. S. Diagnostic Usefulness of Claudin-3 and Claudin-4 for Immunocytochemical Differentiation between Metastatic Adenocarcinoma Cells and Reactive Mesothelial Cells in Effusion Cell Blocks. *Acta Cytol.* 60, 232–239 (2016).
10. Mutsaers, S. E., Prêle, C. M. A., Pengelly, S. & Herrick, S. E. Mesothelial cells and peritoneal homeostasis. *Fertil. Steril.* 106, 1018–1024 (2016).

11. Mossman, B. T. *et al.* New insights into understanding the mechanisms, pathogenesis, and management of malignant mesotheliomas. *Am. J. Pathol.* 182, 1065–1077 (2013).
12. Sevin, C. M. & Light, R. W. Microscopic Anatomy of the Pleura. *Thorac. Surg. Clin.* 21, 173–175 (2011).
13. Proliferations, M., Churg, A. & Galateau-salle, F. The Separation of Benign and Malignant. 136, 1183–1200 (2012).
14. Bruno, R., Ali, G. & Fontanini, G. Molecular markers and new diagnostic methods to differentiate malignant from benign mesothelial pleural proliferations: A literature review. *J. Thorac. Dis.* 10, S342–S352 (2018).
15. Erb, C. T., Johnson, K. M. & Kim, A. W. Rare Pleural Tumors. *Clin. Chest Med.* 34, 113–136 (2013).
16. Paintal, A. The evolving role of effusion cytology in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Cytopathology* 26, 137–138 (2015).
17. Hjerpe, A., Abd-Own, S. & Dobra, K. Cytopathologic Diagnosis of Epithelioid and Mixed-Type Malignant Mesothelioma: Ten Years of Clinical Experience in Relation to International Guidelines. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 142, 893–901 (2018).
18. Paintal, A., Raparia, K., Zakowski, M. F. & Nayar, R. The diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology: A reappraisal and results of a multi-institution survey. *Cancer Cytopathol.* 121, 703–707 (2013).
19. Schneider, F. CYTOPATHOLOGY OF ASBESTOS-ASSOCIATED DISEASES. 1–13 (2013).
20. Segal, A. *et al.* A diagnosis of malignant pleural mesothelioma can be made by effusion cytology: Results of a 20 year audit. *Pathology* 45, 44–48 (2013).
21. Inamura, K. Update on immunohistochemistry for the diagnosis of lung cancer. *Cancers (Basel)*. 10, 1–15 (2018).

22. Terada, T. Case Report Immunohistochemical profile of normal mesothelium and histiocytic / mesothelial hyperplasia : a case report. *4*, 631–636 (2011).
23. Lee, A. F., Gown, A. M. & Churg, A. IMP3 and GLUT-1 immunohistochemistry for distinguishing benign from malignant mesothelial proliferations. *Am. J. Surg. Pathol.* *37*, 421–426 (2013).
24. Monaco, S., Mehrad, M. & Dacic, S. Recent Advances in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma: Focus on Approach in Challenging Cases and in Limited Tissue and Cytologic Samples. *Adv. Anat. Pathol.* *25*, 24–30 (2018).
25. Bott, M. *et al.* The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat. Genet.* *43*, 668–672 (2011).
26. Nasu, M. *et al.* High incidence of somatic BAP1 alterations in sporadic malignant mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* *10*, 565–576 (2015).
27. Churg, A. *et al.* Highlights of the 14th international mesothelioma interest group meeting: Pathologic separation of benign from malignant mesothelial proliferations and histologic/molecular analysis of malignant mesothelioma subtypes. *Lung Cancer* *124*, 95–101 (2018).
28. Husain, A. N. *et al.* Guidelines for pathologic diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2017 Update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch. Pathol. Lab. Med.* *142*, 89–108 (2018).
29. Pillappa, R. *et al.* Loss of BAP1 expression in atypical mesothelial proliferations helps to predict malignant mesothelioma. *Am. J. Surg. Pathol.* *42*, 256–263 (2018).
30. Oehl, K., Vrugt, B., Opitz, I. & Meerang, M. Heterogeneity in Malignant Pleural Mesothelioma. *Int. J. Mol. Sci.* *19*, 1603 (2018).
31. Churg, A. *et al.* Highlights of the 14th international mesothelioma interest group meeting: Pathologic separation of benign from malignant mesothelial proliferations and histologic/molecular analysis of malignant mesothelioma subtypes. *Lung Cancer* *124*, 95–101 (2018).

32. Cieslik-Wolski, B. *et al.* Solitary fibrous tumor of the pleura - Analysis of 18 cases. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Pol.* 12, 208–215 (2015).
33. Cagle, P. T. & Allen, T. C. Pathology of the pleura: What the pulmonologists need to know. *Respirology* 16, 430–438 (2011).
34. Chu, X. *et al.* Solitary fibrous tumor of the pleura: An analysis of forty patients. *J. Thorac. Dis.* 4, 146–154 (2012).
35. Hohenforst-Schmidt, W. *et al.* Solitary fibrous tumor: A center's experience and an overview of the symptomatology, the diagnostic and therapeutic procedures of this rare tumor. *Respir. Med. Case Reports* 21, 99–104 (2017).
36. Hohenforst-Schmidt, W. *et al.* Solitary fibrous tumor: A center's experience and an overview of the symptomatology, the diagnostic and therapeutic procedures of this rare tumor. *Respir. Med. Case Reports* 21, 99–104 (2017).
37. Roberts, G. H. The pathology of parietal pleural plaques. *J. Clin. Pathol.* 24, 348–353 (1971).
38. Attanoos, R. L. Asbestos-related lung disease. *Surg. Pathol. Clin.* 3, 109–127 (2010).
39. Christen, B., Wegmann, W. & Vogt, P. Clinical pathology and histology of pleural plaques. *Indoor Built Environ.* 6, 79–85 (1997).
40. Roach, H. D., Davies, F. G. J. & Attanoos, F. R. Asbestos : When the Dust Settles — An Imaging Review of Asbestos- related Disease. *Radiographics* 167–184 (2002). doi:10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc10s167
41. Wick, M. R., Allen, T. C., Tazelaar, H. D. & Ritter, J. H. *Pseudoneoplastic Lesions of the Lungs and Pleural Surfaces Chapter Authors. Practical Pulmonary Pathology : A Diagnostic Approach A Volume in the Pattern Recognition Series i*, (Elsevier Inc., 2011).
42. Attanoos, R. L. Asbestos-related lung disease. *Surg. Pathol. Clin.* 3, 109–127 (2010).

43. Al Diffalha, S., Pambuccian, S. E., Farooq, A. V. & Barkan, G. A. Intratesticular adenomatoid tumor: A case report and review of the literature. *Hum. Pathol. Case Reports* 4, 13–17 (2016).
44. Sangoi, A. R., McKenney, J. K., Schwartz, E. J., Rouse, R. V. & Longacre, T. A. Adenomatoid tumors of the female and male genital tracts: A clinicopathological and immunohistochemical study of 44 cases. *Mod. Pathol.* 22, 1228–1235 (2009).
45. Chen, D. *et al.* Adenomatoid tumors of the testis: A report of two cases and review of the literature. *Oncol. Lett.* 7, 1718–1720 (2014).
46. Al Diffalha, S., Pambuccian, S. E., Farooq, A. V. & Barkan, G. A. Intratesticular adenomatoid tumor: A case report and review of the literature. *Hum. Pathol. Case Reports* 4, 13–17 (2016).
47. Soon, D. S., Shilton, H. & Andrabi, A. Mesothelial inclusion cyst: a rare occurrence. *J. Surg. Case Reports* 2016, rjw213 (2016).
48. Smith, V. C. *et al.* Unilocular Retroperitoneal Cyst of Mesothelial Origin Presenting as a Renal Mass A Report of 2 Cases. 2–5 (2000).
49. de Perrot, M., Bründler, M., Tötsch, M., Mentha, G. & Morel, P. Mesenteric cysts. *Dig. Surg.* 17, 323–328 (2000).
50. Zeren, E. H. & Demirag, F. Benign and malignant mesothelial proliferation. *Surg. Pathol. Clin.* 3, 83–107 (2010).
51. Hashimoto, K., Okuma, Y., Hosomi, Y. & Hishima, T. Malignant mesothelioma of the pleura with desmoplastic histology: A case series and literature review. *BMC Cancer* 16, 1–6 (2016).
52. Chirieac, L. R. *et al.* The immunohistochemical characterization of sarcomatoid malignant mesothelioma of the pleura. *Am J Cancer Res* 1, 14–24 (2011).
53. Aluja Jaramillo, F., Gutierrez, F. & Bhalla, S. Pleural tumours and tumour-like lesions. *Clin. Radiol.* 1–11 (2018). doi:10.1016/j.crad.2018.07.093