



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

Facultad de Medicina



.....7° #yQú ) ) - U - ) @@° ..  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CURSO DE POSGRADO  
ESPECIALISTA EN MEDICINA

FUNDACIÓN CLÍNICA MEDICA SUR



“EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS BETA (ER $\beta$ ) Y SU VALOR  
PRONÓSTICO EN EL MESOTELIOMA PLEURAL”

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:  
**DR. GABRIEL ORLANDO GARCÍA ACEVEDO**

TUTOR DE TESIS:  
**DR. JERÓNIMO RAFAEL RODRÍGUEZ CID**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

CIUDAD DE MÉXICO. NOVIEMBRE DE 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue realizado en el Hospital Médica Sur y en el Insituto de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, bajo la Dirección del Dr. Jerónimo Rafael Rodríguez Cid.

# Marco Teórico

## Introducción

El mesotelioma maligno es un tumor muy agresivo es originado en el tejido mesotelial en las cavidades pleural, abdominal, la túnica vaginal o el pericardio. Este tumor se caracteriza por una latencia prolongada desde la exposición al asbesto, su principal factor de riesgo. El diagnóstico es más frecuente en etapas avanzadas y el pronóstico es malo para la mayoría de los pacientes a pesar del tratamiento.

## Epidemiología del mesotelioma pleural

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es tumor raro, el cual no se encuentra siquiera dentro de los 20 tumores malignos más frecuentes a nivel mundial. Las estadísticas de su incidencia y mortalidad a nivel mundial son escasas pero se estima que en 2013 se reportaron aproximadamente 50 400 casos nuevos de MPM y fallecieron 33 700 personas por esta enfermedad [1,2]. De los casos diagnosticados a nivel mundial, alrededor del 60 % corresponden al sexo masculino. La incidencia es altamente variable entre las diversas regiones del mundo, siendo mayor en Europa (Reino Unido, Países Bajos, Bélgica y Malta) y en Oceanía (Australia y Nueva Zelanda). Por otro lado, la incidencia más baja se encuentra en países de Europa Central (Polonia, Lituania, Albania), Irlanda, España y Asia [3]. En Estados Unidos de América la incidencia es intermedia con cerca de 3 300 casos nuevos y 2 700 muertes anuales [4].

En México, las estadísticas son mucho más inciertas, sin tener una cifra general y reportándose principalmente de series de casos de diversos hospitales en el país. Durante el periodo comprendido entre 1979 y 2000, un estudio registró en el país 793 muertes por MPM, de las cuales 62% correspondieron a hombres y 38 % mujeres. Es de resaltar que la cantidad de muertes fue de 487 entre 1979 y 1997 (25.6 muertes por año) mientras que entre 1998 a 2000 murieron 306 pacientes (102 muertes por año). Esto representa un aumento por cuadruplicado. En cuanto a la distribución de género, comparando los periodos mencionados, se observa un cambio de la relación hombre:mujer de 1.5:1 a 2:1,

respectivamente. Un tercio de la mortalidad del país se registró en la Ciudad de México y Área Metropolitana [5].

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER), instituto que representa bien la epidemiología del centro del país, las estadísticas son coincidentes. Se reportaron 247 casos diagnosticados entre 1991 y 2007 (74.7 % hombres) [6] seguido de un aumento importante en la incidencia hasta 149 casos entre 2006 y 2009 (71.1 % hombres) [7]. En ambos estudios la edad de presentación osciló entre los 51 y 70 años y se documentó cualquier tipo de exposición a asbesto en hasta 91 % de los casos [6,7].

## Factores de riesgo

A día de hoy no existe una neoplasia que tenga una relación causal más directa a un carcinógeno definido que el mesotelioma pleural con el asbesto (hasta un 90 %) [8]. El asbesto comprende un grupo de minerales compuestos de silicatos de magnesio hidratados, los cuales se pueden clasificar en dos grandes grupos de acuerdo a su estructura y tamaño de las fibras [9]:

1. Serpentininas: Principalmente el crisotilo, una fibra con menor riesgo carcinogénico y que comprende el 95 % de la producción y uso a nivel mundial [10,11].
2. Anfíboles: Comprenden a los minerales amosita, crocidolita, antofilita, actinolita, y tremolita. Estos son fibras menos solubles y más delgadas [10,11].

La exposición es generalmente ocupacional, principalmente en la industria de la construcción, por su uso en cemento y recubrimientos, en la manufactura de pastillas para frenos, y en industria textil, entre otras. Es característico que existe una latencia prolongada entre la exposición a este mineral y la presentación del mesotelioma. Diversos estudios demuestran una latencia entre 15 y 30 años [8,12] y un estudio británico con un seguimiento de 1978 a 2005 en trabajadores expuestos a asbesto con un seguimiento de 9280 personas-año, demostró un promedio de latencia de 22.5 años.

Los pacientes expuestos al asbesto de manera ocupacional tienen un 50 % de riesgo de por vida de fallecer de una neoplasia maligna y 10 % de desarrollar mesotelioma pleural

[9,12]. Por otro lado, parece ser que la dosis de exposición aumenta el riesgo de manera directamente proporcional, sin embargo no reduce la latencia de la presentación de la enfermedad [12].

La exposición ambiental también es un factor importante como ha sido documentado en diversas áreas del mundo donde este mineral se presenta en abundancia de manera natural. Áreas rurales de Turquía, Grecia y Bulgaria, presentan altas cantidades de tremolita en el suelo y reportan una incidencia aumentada de mesotelioma pleural [13]. Incluso la exposición ambiental a minerales sin asbesto pero de características físicas similares han demostrado aumentar el riesgo de mesotelioma pleural, tal es el caso de la exposición a erionita en Capadocia, Turquía y a fluoroedenita en Sicilia, Italia [9].

Otro factor de riesgo reconocido para el desarrollo de mesotelioma pleural es la exposición a radiación terapéutica previa, como lo demuestran algunos estudios realizados en pacientes con linfoma que fueron tratados con radioterapia a mediastino, en quienes se encontró un aumento en la incidencia de 6.6 veces comparado con los pacientes no radiados [14,15]. Por otro lado no se ha logrado establecer una relación con la radioterapia recibida para el tratamiento del cáncer de mama [16,17]. En los casos asociados a radioterapia previa, se ha descrito un curso menos agresivo y una supervivencia global mayor (mediana de 32.5 vs 22.9 meses) [18].

La presencia de fragmentos de genoma del virus SV-40 en algunos casos de mesotelioma sugiere la participación de éste en la tumorigénesis. Estos datos han sido apoyados con estudios en animales donde se ha descrito que la unión del antígeno mayor T con las proteínas p53 y pRB, produce la inhibición de estas y favorece la supervivencia y proliferación de células mesoteliales [19,20]. Desafortunadamente, no se ha podido comprobar esta teoría en estudios epidemiológicos y, más aún, no se ha encontrado una relación independiente de la exposición a asbesto [21].

Finalmente, en años recientes, se ha descrito la asociación de la mutación en el gen *BAP1* con la génesis de un síndrome de cáncer hereditario que incluye la aparición temprana de melanomas cutáneos y uveales, así como mesotelioma y otros tumores mixtos. Esta mutación se ha encontrado en escasas familias a nivel mundial y se describe su herencia como autosómica dominante [22].

## Fisiopatología y carcinogénesis

De los factores de riesgo y etiología mencionados, por mucho, el más estudiado es la carcinogénesis secundaria a la exposición a asbesto. En este proceso se han descrito cuatro eventos fundamentales [8,23]:

- Irritación de la pleura. Se ha visto que las fibras más delgadas y largas son las que pueden penetrar mejor el epitelio del pulmón y alcanzar el espacio pleural, donde irritan y desgarran de manera repetida el espacio pleural causando ciclos prolongados de daño, reparación e inflamación local, lo cual culmina con la formación de placas (cicatrices) y cáncer.
- Disrupción de la mitosis. Las fibras más delgadas pueden seccionar o destruir el huso mitótico con lo cual producirían las alteraciones cromosómicas y aneuploidía características del mesotelioma.
- Generación de radicales libres de oxígeno. Estos radicales se generan dentro de la célula por mecanismos dependientes de hierro, y producen daño directo al DNA, contribuyendo aún más a la carcinogénesis.
- Activación de cinasas en vías de señalización. El asbesto induce la fosforilación de las cinasas asociadas a proteínas activadas por mitógenos (MAPK) y a las cinasas reguladas por actividad extracelular (ERK). Estas cinasas a su vez activan protooncogenes tempranos de la familia de *FOS*, *JUN* o de la familia de proteínas activadoras tipo 1.

Estos eventos culminan con alteraciones cromosómicas notables, siendo la principal la pérdida del cromosoma 22 pero siendo frecuentes también los rearrreglos en 1p, 3p, 9p y 6q. Esto se traduce en la pérdida de genes supresores de tumores como *p14*, *p16* y *NF2* [8]. Finalmente, ciertas interacciones con los tejidos circundantes y la matriz extracelular aumentan el crecimiento y supervivencia de las células transformadas. Entre estos procesos destacan la inducción de procesos antiapoptóticos, la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformador beta (TGF $\beta$ ) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) [23].

## Presentación clínica y diagnóstico

Clásicamente la presentación clínica del mesotelioma maligno se caracteriza por la aparición de derrame pleural asociado a dolor en la pared torácica [8]. Normalmente el tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico es de 2-3 meses aunque un 25 % de los pacientes tienen síntomas de 6 o más meses de evolución. Hasta un 60 % de los mesoteliomas se presentan en el hemitórax derecho, aparentemente por el mayor volumen de esta cavidad en comparación con el lado izquierdo. Entre un 5 y 25 % de los pacientes tienen enfermedad metastásica al diagnóstico [11].

Cerca del 60% de los pacientes presentan un dolor torácico no pleurítico, clásicamente descrito en la región posterolateral del tórax. La disnea se presenta en hasta 70 % de los casos y un 80 % de los pacientes presentan la combinación de disnea y derrame pleural. Los síntomas constitucionales como pérdida de peso y fatiga aparecen en el contexto de la enfermedad avanzada [8,11].

El diagnóstico por imagen generalmente comienza con una tomografía computada (CT) de tórax donde se observa derrame pleural y una tumoración o engrosamiento pleural difuso. En el 74 % de los casos se observa únicamente derrame pleural [8]. Actualmente el uso de la tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía (PET/CT), con 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG) como radiofármaco, ha tenido un uso más extendido y se ha asociado con una mejor caracterización del tumor primario, ganglios involucrados y descartar enfermedad metastásica [8,11]. Además, el PET/CT ha demostrado ser útil en diferenciar el mesotelioma maligno de enfermedades benignas de la pleura, como lo destacan estudios en los que 37 de 41 pacientes con mesotelioma presentan hipermetabolismo pleural mientras que ninguno de 18 pacientes con enfermedades benignas presentaron este hallazgo [24].

El diagnóstico definitivo mediante biopsia es de suma importancia para el inicio del tratamiento de forma expedita. Las diferentes formas de obtener el tejido para el diagnóstico ofrecen diversos rendimientos que van desde 26-84 % en citologías de líquido obtenido de derrame pleural hasta 98 % en biopsias obtenidas por videotoracoscopia [8,25].



Existe un dilema diagnóstico común al tratar de diferenciar un mesotelioma maligno de un probable adenocarcinoma pulmonar que invade la pleura. Para ello, el estudio histológico e inmunohistoquímico son fundamentales, como se verá adelante.

## Patología

El mesotelioma maligno se clasifica en tres variedades histológicas [26]:

- Epiteliode: Es la variedad más común, representando cerca del 60 % de los mesoteliomas pleurales. Éste incluye las variedades papilar, túbulopapilar, acinar, adenomatoso y sólido.
- Sarcomatoide: Estos se componen de células ahusadas que pueden confundirse con tumores de origen mesenquimatoso, principalmente leiomiomas o sarcomas sinoviales.
- Mixtos o bifásicos: Tienen características de los dos componentes anteriores y debe realizarse un examen extenso del tejido para demostrar la presencia de ambos subtipos.

La inmunohistoquímica tiene un papel esencial para determinar que el tejido es de origen mesotelial. La calretinina es el marcador más comúnmente usado para este efecto. Las citoqueratinas son usadas para diferenciar el mesotelioma de sarcomas o melanomas y para confirmar la invasión. Más del 85 % de los mesoteliomas epitelioides tiñen positivamente para el antígeno epitelial de membrana, calretinina, tumor de Wilms 1 (WT1), citoqueratina 5/6 y mesotelina. Por otro lado, es importante tomar en cuenta para la diferenciación con el adenocarcinoma que el antígeno carcinoembrionario (CEA), el clúster de diferenciación 15 (CD15), el factor de transcripción tiroideo (TTF-1) y la positividad para el anticuerpo B72.3 casi nunca se expresan en el mesotelioma [8,27].

## Estadificación

El sistema de estadificación usado con más frecuencia es el de la Unión Internacional contra el Cáncer (International Union Against Cancer, UICC) y el de la Junta del Comité Americano en Cáncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC) en su séptima edición, el cual

consiste en el sistema TNM (tumor, ganglios, metástasis). En esta clasificación, los estadios I y II tienen involucro pleural pero sin involucro de ganglios linfáticos, metástasis a distancia o enfermedad irreseccable. El estadio III incluye a los casos con involucro ganglionar regional. El estadio IV incluye a aquellos con enfermedad irreseccable, involucro ganglionar contralateral, supraclavicular o metástasis a distancia. A continuación se expone detalladamente el sistema de estadificación TNM [28]:

#### Tumor primario (T)

TX: No se puede evaluar el tumor primario

T0: Sin evidencia de tumor primario

T1: Tumor limitado a la pleura parietal ipsilateral con o sin involucro de la pleura mediastinal y sin involucro de la pleura diafragmática

T1a: Sin involucro de la pleura visceral

T1b: El tumor involucra la pleura visceral

T2: El tumor invade cada una de las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastinal, diafragmática y visceral, con al menos una de las siguientes características: involucro del diafragma o extensión a través de la pleura visceral al parénquima pulmonar subyacente.

T3: El tumor invade cada una de las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastinal, diafragmática y visceral, con al menos una de las siguientes características: involucro de la fascia endotorácica, extensión a la grasa mediastinal, extensión reseccable solitaria a los tejidos blandos de la pared torácica, o involucro no transmural del pericardio.

T4: El tumor invade cada una de las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastinal, diafragmática y visceral, con al menos una de las siguientes características: extensión difusa o multifocal en la pared torácica con o sin destrucción de la costilla, extensión directa transdiafragmática al peritoneo, extensión directa a la pleura contralateral, órganos del mediastino, columna vertebral, o a la superficie interna del pericardio con o sin involucro del miocardio.

#### Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: No se pueden evaluar los ganglios regionales

N0: Sin metástasis en ganglios regionales

N1: Metástasis en ganglios broncopulmonares o hiliares ipsilaterales

N2: Metástasis en ganglios mediastinales ipsilaterales o subcarinales incluyendo la cadena mamaria interna ipsilateral y ganglios peridiafragmáticos

N3: Metástasis en ganglios mediastinales contralaterales, cadena mamaria interna contralateral o ganglios supraclaviculares ipsilaterales

Metástasis distantes (M)

M0: Sin metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

Esto nos lleva a la siguiente estadificación anatómica, que se traduce en grupos pronósticos, como se menciona adelante.

<b>Tabla 1. Estadio anatómico / grupo pronóstico</b>			
Estadio IA	T1a	N0	M0
Estadio IB	T1b	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1-2	N1	M0
	T1-2	N2	M0
	T3	N0-2	M0
Estadio IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Pronóstico

Receptores estrogénicos alfa y beta

Papel del receptor estrogénico beta en el cáncer

Expresión de receptor estrogénico beta en mesotelioma

## Planteamiento del problema y justificación

El pronóstico de los pacientes con mesotelioma pleural es pobre aun en estadios tempranos y la única posibilidad de curación yace en el tratamiento quirúrgico con resección completa. Desafortunadamente la mayoría de pacientes no son candidatos a un tratamiento curativo debido al diagnóstico en etapas tardías e irresecables.

Actualmente tratamiento multimodal parece ser el que ofrece una mejor supervivencia, sin embargo ha habido pocos avances significativos en el tratamiento durante los últimos años, siendo éstos concretamente la demostración de superioridad de un esquema de quimioterapia y la inclusión de un anticuerpo monoclonal al tratamiento.

Es por ello que surge la necesidad de encontrar nuevas formas de predecir la respuesta a quimioterapia o valorar la probabilidad de éxito al recibir un tratamiento multimodal y que ello nos permita seleccionar los pacientes adecuados para un tratamiento más personalizado.

Existen marcadores moleculares cuya expresión en células tumorales se ha relacionado a supervivencia y respuesta al tratamiento en pacientes seleccionados con mesotelioma pleural. Específicamente se ha estudiado la expresión de receptores estrogénicos beta como marcadores tisulares de pronóstico en el tumor. En México no existe un estudio que combine la expresión de este receptor y su asociación con respuesta a tratamiento, pronóstico o supervivencia.

# Hipótesis

Hipótesis alterna:

- La expresión de receptores de estrógenos beta (ER $\beta$ ) medidos por inmunohistoquímica aumenta la posibilidad de respuesta al tratamiento con quimioterapia, resecabilidad y los valores pronósticos medidos como supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con mesotelioma pleural.

Hipótesis nula:

- La expresión de receptores de estrógenos beta (ER $\beta$ ) medidos por inmunohistoquímica no modifican la respuesta al tratamiento, resecabilidad, ni los valores pronósticos medidos como supervivencia libre de progresión y supervivencia global, en pacientes con mesotelioma pleural.

# Objetivos

Objetivo primario:

- Tasa de respuesta a quimioterapia de primera línea en los primeros seis meses

Objetivos secundarios:

- Porcentaje de resecabilidad
- Supervivencia libre de progresión
- Supervivencia global

# Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en los departamentos de Oncología Torácica y Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". Se incluyeron los casos de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de mesotelioma pleural maligno, diagnosticados de diciembre de 2013 a junio de 2016 que tuvieran al menos un estudio de imagen de tórax posterior al inicio de tratamiento con quimioterapia. Se excluyeron a aquellos pacientes menores de 18 años, pacientes que

tuvieran resección o radioterapia con intento curativo previo a la administración de quimioterapia y a aquellos que no contaran con información completa en el expediente médico o con bloques de parafina suficientes para realizar estudios de inmunohistoquímica.

Se determinaron las siguientes variables clínicas y patológicas:

- Género
  - Masculino
  - Femenino
- Edad al diagnóstico
- Antecedentes exposicionales:
  - Tabaquismo medido en índice tabáquico (paquetes/año)
  - Exposición a asbesto
- Patrón de mesotelioma pleural
  - Epitelioide
  - Sarcomatoide
  - Mixto
- Estadio clínico de acuerdo al sistema TNM (AJCC séptima edición)
- Esquema de quimioterapia utilizada en primera línea
- Duración de la quimioterapia de primera línea (ciclos administrados)
- Respuesta evaluada por RECIST versión 1.1
- Supervivencia libre de progresión
- Supervivencia global
- Administración de radioterapia definitiva
- Resección de tumor residual

Asimismo, se realizó inmunohistoquímica en tejido de las biopsias recabadas para determinar la expresión de receptores estrogénicos beta (ER $\beta$ ) en los tejidos obtenidos.

## Técnica de inmunohistoquímica

Se utilizó un ensayo de inmunohistoquímica con un anticuerpo monoclonal de origen murino dirigido contra la región C-terminal de la isoforma 1 del receptor de estrógenos beta humano (ER $\beta$ ) (GTX47720, PPG5/10, GeneTex Inc., Indio, CA, EUA). Se utilizó un sistema automatizado de inmunohistoquímica estandarizado VENTANA Benchmark XT (Ventana Medical Systems, Roche Inc., Tucson, AZ, EUA).

Para determinar el resultado se usó un sistema cualitativo de positividad de la tinción determinado por la observación directa. Se utilizó una escala de 1+ para una tinción débil hasta 3+ para una tinción muy intensa, junto con el porcentaje de células que se tiñeron con el anticuerpo.

## Análisis estadístico

Las variables se expresan como media y desviación estándar, así como valores totales y porcentajes. Las variables continuas se compararon con T de Student y las variables categóricas con prueba de Chi cuadrada. Se utilizó el software SPSS versión 21, determinando significancia estadística con una  $p < 0.05$ .



# Resultados

## Características generales

Se detectaron 55 pacientes con diagnóstico de mesotelioma pleural maligno diagnosticados a partir de diciembre de 2013. De éstos, 37 pacientes fueron hombres (67.27 %) y 18 fueron mujeres (32.72 %). La edad promedio en años fue de 64.1 (DE 9.94) con un rango de 41 hasta 84 años.

De estos pacientes detectados, únicamente 44 pacientes (80 %) tuvieron información suficiente en los expedientes electrónico y físico del INER para poder ser evaluados en el análisis estadístico.

En cuanto a las características histopatológicas del tumor, 42 de los 44 casos tuvieron una histología epitelioide (95.5 %), siendo el resto de histología mixta (4.5 %).

De estos 44 casos, sólo se pudo obtener material para realizar la inmunohistoquímica para determinar la expresión de receptores estrogénicos beta (ER $\beta$ ) en 22 pacientes (50 %), de los cuales 19 fueron positivos (86.4 %) y, a su vez, 15 de ellos lo fueron en el 100 % de las células con diferentes grados de intensidad (68.2 %).

## Referencias

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743–800.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117–71.
3. Bianchi C, Bianchi T. Global mesothelioma epidemic: Trend and features. *Indian J Occup Environ Med.* 2014; 18(2): 82–88.
4. Teta MJ, Mink PJ, Lau E, et al. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17:525.
5. Aguilar-Madrid G, Juárez-Pérez C, Markowitz S, et al. Globalization and the Transfer of Hazardous Industry: Asbestos in Mexico, 1979–2000, *Int J Occup Env Health* 2003; 9(3): 272-279.
6. Barrera R, Chavarría J, Morales J. Mesotelioma Maligno: Experiencia clínico-patológica en 247 casos. *Rev Chil Enf Respir* 2010; 26: 134-140.
7. Echegoyen-Carmona R. Epidemiología clínica del mesotelioma pleural maligno en el INER. *Neumol Cir Torax* 2012; 71(3): 219-225.
8. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant Mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-408.
9. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 2-17.
10. <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/intheworkplace/asbestos>.
11. Pass HI, Carbone M, Krug LM. Benign and Malignant Mesothelioma, in: DeVita, Hellman and Rosenberg's Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Wolters Kluwer Health. 2015.
12. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer* 1980; 46:2736.
13. Senyi. it A, Babayiğit C, Gökirmak M, et al. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos fiber exposure in the southeast of Turkey. *Respiration* 2000; 67:610.
14. Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC, et al. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006; 107:108.
15. Teta MJ, Lau E, Scurman BK, Wagner ME. Therapeutic radiation for lymphoma: risk of malignant mesothelioma. *Cancer* 2007; 109: 1432-1438.
16. Deutsch M, Land SR, Begovic M, et al. An association between postoperative radiotherapy for primary breast cancer in 11 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) studies and the subsequent appearance of pleural mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 294-297.

17. Neugut AI, Ahsan H, Antman KH. Incidence of malignant pleural mesothelioma after thoracic radiotherapy. *Cancer* 1997; 80: 948.
18. Chirieac LR, Barletta JA, Yeap BY, et al. Clinicopathologic Characteristics of Malignant Mesotheliomas Arising in Patients With a History of Radiation for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4544-4549.
19. Bocchetta M, Elias S, De Marco MA, et al. The SV40 large T antigen-p53 complexes bind and activate the insulin-like growth factor-I promoter stimulating cell growth. *Cancer Res* 2008; 68:1022.
20. Gazdar AF, Butel JS, Carbone M. SV40 and human tumours: myth, association or causality? *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 957-964.
21. Manfredi JJ, Dong J, Liu WJ, et al. Evidence against a role for SV40 in human mesothelioma. *Cancer Res* 2005; 65: 2602.
22. Carbone M, Yang H, Pass HI, et al. BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 153-159.
23. Robinson BWS, Lake RA. Advances in Malignant Mesothelioma. *N Eng J Med*. 2005; 353: 1591-603.
24. Yildirim H, Metintas M, Entok E, et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1480.
25. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, et al. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer* 1993; 72: 394.
26. Pathology and Genetics: Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart, IARC, 2004.
27. Segal A, Whitaker D, Henderson D. Pathology of mesothelioma. In Robinson BWS, Chahinian AP. *Mesothelioma*. Martin Dunitz, 2002.
28. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Pleural Mesothelioma. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition. 2010. Springer.