



Actualización sobre la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del mesotelioma maligno pleural

Rodrigo Gopar-Nieto,^a Alejandro Cabello-López,^b Cuauhtémoc Arturo Juárez-Pérez,^b Luis Cuauhtémoc Haro-García,^b Carmina Jiménez-Ramírez,^c Guadalupe Aguilar-Madrid^b

Update on epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma

Malignant pleural mesothelioma is an occupational tumor caused by asbestos exposure. In Mexico, as asbestos usage is not prohibited, an increase in the number of cases is expected. Asbestos exposure is ubiquitous due to the great amount of products in which it is present. Its carcinogenicity is caused as the inhaled asbestos fibers cannot be eliminated by macrophages and, thus, they travel to the pleura through lymphatic pathways, producing a persistent inflammatory response. Diagnosis approach includes occupational history, along with clinical signs and symptoms, and paraclinical studies, such as pleural fluid cytology, chest x-rays, computed tomography, magnetic resonance imaging, and biopsy with immunohistochemistry. The main differential diagnosis is lung adenocarcinoma. Regarding the treatment of this tumor, it mainly comprises palliative care, even though chemotherapy, radiotherapy, and, in selected cases, surgical treatments have been used. There is an urgent need for general physicians and specialists to identify asbestos exposure, in order to make a timely diagnosis. Research is necessary to develop screening and prompt diagnostic tools, along with an epidemiological surveillance program for the workers and the general population exposed to asbestos.

El mesotelioma maligno pleural (MMP) es un tumor de origen ocupacional, atribuido en el 85 % de los casos a la exposición a cualquier tipo de fibra de asbesto. Se presenta con mayor frecuencia en hombres y su pronóstico es sombrío y fatal a corto plazo. Su periodo de latencia, es decir el tiempo entre la exposición a la fibra y el desarrollo del tumor, ocurre en un lapso que va de los 15 a los 40 años, lo que complica establecer el lugar y el momento de exposición, y su calificación como enfermedad de trabajo. Al no encontrarse prohibido el uso del asbesto en México, se espera que la incidencia siga en aumento y que el número de casos se prolongue por muchos años más.¹⁻⁵

Antecedentes históricos

El MMP fue descrito por primera vez en 1870 por E. Wagner; sin embargo, fue hasta 1931 cuando Klempener y Rabin describieron las características y denominaron mesotelioma a lo que anteriormente era conocido como tumor coloide.⁶ Por otra parte, Wagner *et al.* reportaron en 1960 la primera serie de casos de MMP en Sudáfrica, en la cual se reportaron 33 personas con esta neoplasia, dando así los primeros indicios acerca de la asociación entre el asbesto y esta enfermedad.⁷ Posteriormente, entre 1972 y 1977 todos los tipos de asbestos fueron declarados como carcinógenos demostrados en humanos, tanto por la Environmental Protection Agency (EPA) de los Estados Unidos, como por la International Agency for Research on Cancer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud.^{4,5} En el contexto mundial, gracias al movimiento de los trabajadores y de los habitantes de la región de Casale Monferrato, Italia, pudieron lograrse reformas para la prohibición del asbesto en dicho país y en toda Europa. Ante el cierre de las empresas en lugares como Canadá y Europa, las compañías han migrado a países en vías de desarrollo para poder continuar con la producción

Keywords Palabras clave

Occupational health	Salud laboral
Mesothelioma	Mesotelioma
Asbestos	Asbesto

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

^bUnidad de Investigación de Salud en el Trabajo, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

^cLaboratorio de Análisis Clínicos, Hospital de Traumatología "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Instituto Mexicano del Seguro Social

Ciudad de México, México

Comunicación con: Guadalupe Aguilar Madrid

Teléfono: 55 5761 0725

Correo electrónico: gpeaguilar@gmail.com

El mesotelioma maligno pleural es un tumor ocupacional ocasionado por la exposición a cualquier tipo de fibra de asbestos. Y dado que en México el uso del asbestos no está prohibido, se espera que la incidencia de este tumor siga aumentando. La exposición al asbestos es ubicua, debido a la gran diversidad de productos en los que se encuentra. Su carcinogenicidad está dada porque las fibras de asbestos inhaladas no pueden ser eliminadas por los macrófagos y viajan hacia la pleura por vía linfática, donde producen una reacción inflamatoria persistente. Para su diagnóstico se precisa de una historia clínica laboral, además de que hay que orientarse con base en el cuadro clínico y los estudios

paraclínicos, como la citología de líquido pleural, radiografía de tórax, tomografía axial computarizada, resonancia magnética y biopsia con inmunohistoquímica. El principal diagnóstico diferencial es el adenocarcinoma de pulmón. El tratamiento es principalmente paliativo, aunque se ha utilizado quimioterapia, radioterapia y, en seleccionados casos, cirugía. Para lograr un diagnóstico oportuno y certero es de vital importancia identificar las exposiciones al asbestos. Por otra parte, es necesaria la investigación para desarrollar pruebas de diagnóstico temprano y tamizaje, además de un programa de vigilancia epidemiológica para los trabajadores y la población general expuesta al asbestos.

Resumen

y manufactura sin restricción alguna; uno de estos países es México.^{8,9}

Epidemiología del mesotelioma maligno pleural

Prácticamente cualquier persona puede considerarse expuesta al asbestos debido al uso tan difundido que tuvo globalmente, que llegó a sumar hasta 3000 productos en su máximo auge, ya que se empleaba en objetos tan diversos como tuberías, pastas de frenos y embragues, cableado, láminas onduladas, guantes de cocina e, inclusive, en laboratorios escolares.

En el panorama mundial de esta enfermedad, en Reino Unido se estima que ocurren aproximadamente 1700 muertes al año a causa del MMP; sin embargo, se espera que el pico de mortalidad ocurra entre 2011 y 2015 con un promedio de 1950 a 2450 muertes por año.¹⁰ Por otra parte, en Francia se espera que la mortalidad siga incrementando hasta alcanzar un pico anual de 1140-1300 muertes entre los años 2030 y 2040.^{8,9}

En México durante el periodo de 1979 a 2010 se han contabilizado 2663 muertes por MMP, según cifras oficiales. De estas, 62 % correspondieron a hombres y 38 % a mujeres, y la edad promedio de muerte fue de 49 años, con un rango de 33 a 85 años. A partir de 1998 se documentó la epidemia de MMP con 81 casos por año, mientras que para el año 2010 se presentaron 231 casos anuales, es decir, de 1998 al 2010 hubo 165 casos en promedio por año, a diferencia de 1979 a 1987, lapso en el que se registraron 26 casos en promedio. Sin embargo, existen estimaciones referentes a un subregistro de la mortalidad por MMP del 71 %, a lo que se sumarían 4502 muertes de 1979 al 2010.^{8,9} Además, se ha estimado que existen de dos a ocho casos de cáncer pulmonar asociados a la exposición al asbestos por cada caso de MMP (independientemente del hábito tabáquico), por lo que en el mejor escenario, el de dos casos, se han producido

9445 muertes por este cáncer (figura 1). En cuanto a la duración del MMP, se debe mencionar que el periodo de latencia entre la exposición al asbestos y la aparición del MMP es de 40 años en promedio, con un rango de 15 a 40 años.^{7,11} Cabe resaltar que la sobrevida después del diagnóstico es de seis a nueve meses y menos del 5 % de los enfermos continúa con vida a los cinco años de haber aparecido el tumor.¹² Los factores de mal pronóstico más relevantes son el tipo histológico no epitelial, el sexo masculino, una etapa avanzada acompañada de baja reserva cardiopulmonar, leucocitosis y trombocitosis.^{12,13}

Etiología y patogenia del mesotelioma maligno pleural

El principal factor de riesgo para desarrollar MMP es la exposición a cualquier fibra de asbestos. Los tipos más comunes son el crisotilo (el más utilizado) y las anfibolas, las cuales incluyen la crocidolita, la amosita, la tremolita, la actinolita y la antofilita. Asimismo, la aparición de MMP tras el contacto con cualquier tipo de asbestos aumenta exponencialmente con la intensidad de la exposición y con el tiempo de contacto.

Existen varias hipótesis explicativas de la capacidad genotóxica y carcinogénica del asbestos, entre las cuales destacan las siguientes:

1. Las fibras generan especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, lo cual produce daño oxidativo al ácido desoxirribonucléico (ADN), debido a la gran cantidad de hierro que contienen las células mesoteliales de la pleura.
2. Las fibras provocan inflamación crónica acompañada de liberación de citocinas y factores de crecimiento que pueden alterar el ciclo celular y generar la aparición de células cancerosas. Este proceso inflamatorio provoca una sobreexpresión del factor nuclear kappa B (NF-kappa B) en las

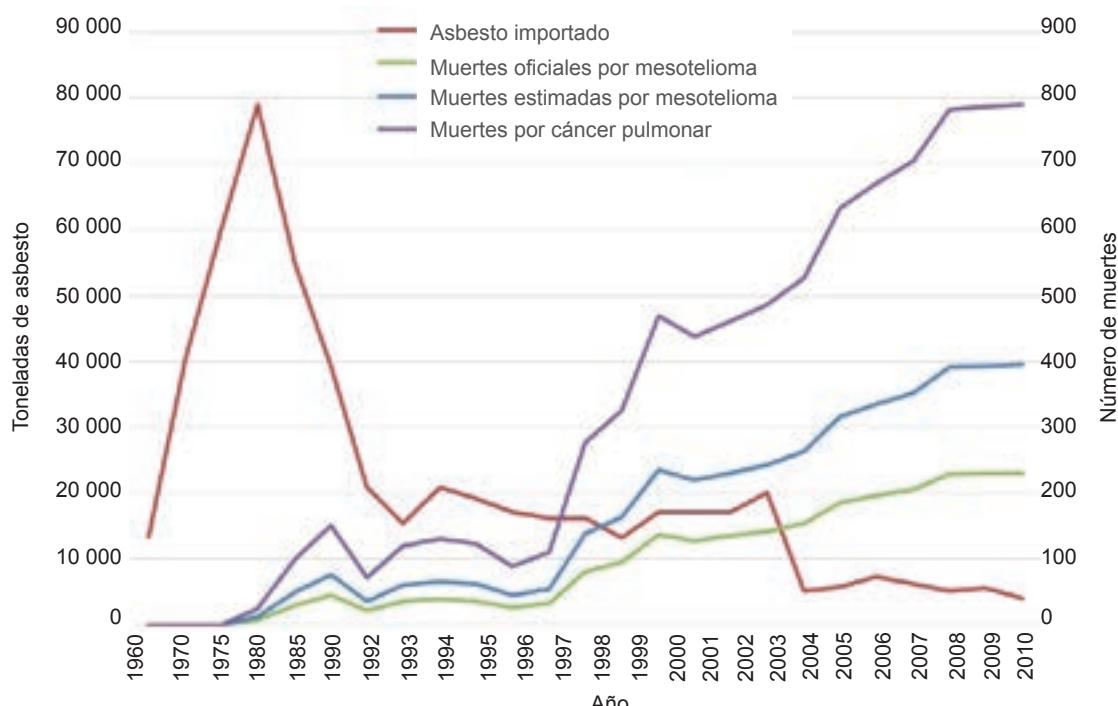


Figura 1 Importación de asbesto 1960-2010 (toneladas), muertes oficiales y estimadas por mesotelioma maligno pleural en México (casos), 1979-2010.

Fuentes: en cuanto a la importación asbesto: Virta 1960-2010, SECOFI México 1992-2000; en cuanto a la mortalidad por mesotelioma pleural: INEGI y Secretaría de Salud, 1979-2010. Estimaciones: Aguilar-Madrid *et al.* 2010⁹

células mesoteliales y, a su vez, la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y las proteínas de alta movilidad de caja 1 (HMGB-1), con lo que se adquiere un fenotipo antiapoptótico, además de que el proceso provoca angiogénesis y fibrogénesis en el tejido circundante.¹⁴⁻¹⁶

3. La acción mecánica de las fibras de asbesto interfiere con la segregación de cromosomas al interactuar con el huso mitótico, provocando aberraciones en la migración de los cromosomas durante la mitosis. Por otra parte, pueden generarse delecciones cromosómicas, de las cuales las más frecuentes son la pérdida de *BaP1* en 3p21, *CDKN2A* en 9p21.3 y *NF2* en 22q.¹⁷
4. Las fibras estimulan la proliferación de las células mesoteliales, además de que algunas alteraciones somáticas afectan regiones críticas de genes supresores de tumores, tales como *p16/CDKN2A* en 9p21 y *NF2* en 22q12.¹⁸
5. Las fibras de asbesto inducen la transducción de señales intra y extracelulares, como la vía de NF-kappa B, además de la transformación maligna de células mesoteliales al inducir una reacción inflamatoria. Por otro lado, los monocitos al fagocitar

las fibras de asbesto sufren una diferenciación a macrófagos, con la subsecuente liberación de citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, las cuales activan la vía de señalización de NF-kappa B,¹⁹ misma que constituye un componente importante durante la invasión del tumor. Es importante señalar que la sobreexpresión de NF-kappa B en cultivos de células de MMP ocasiona resistencia al tratamiento con quimioterapia.¹⁹

6. Las fibras de asbesto no pueden ser fagocitadas por los macrófagos y son capaces de transportarse hacia la pleura por la vía linfática, produciendo una reacción inflamatoria persistente que genera fibrosis con un alto potencial cancerígeno. En este sentido, se han demostrado mutaciones en el gen *NF2*, inactivación de *p16*, *p14* y *RASSF1A*, junto con alteraciones en *WNT1* y *WNT2*. Por otra parte, se encuentra elevada la proteína Bcl-xL, que promueve la inactivación de la apoptosis. Lo anterior, sumado a la alta expresión de telomerasa, favorece la inmortalización de las células.⁷

Otra de las etiologías documentadas del MMP es la radioterapia utilizada para el tratamiento de cáncer de mama, pulmón y linfoma. Además, en la región turca de Capadocia y en Guanajuato, México, se ha encontrado un patrón autosómico dominante para el

desarrollo de este tumor en las personas expuestas a la erionita. Por último, el virus SV40 ha sido propuesto como agente causal; sin embargo, aún existe controversia al respecto.^{7,12}

Diagnóstico del mesotelioma maligno pleural

El diagnóstico de esta enfermedad es un reto, ya que las herramientas de laboratorio y gabinete con las que se cuenta hasta el momento no son lo suficientemente sensibles ni específicas.

El primer paso es la elaboración de una historia clínica ocupacional en la cual se abarquen todos los trabajos y posibles exposiciones que ha tenido el enfermo. En la aparición de casos de MMP ha ocurrido una transición epidemiológica, debido a que hace algunos años eran afectados principalmente los trabajadores primarios que manejaban directamente las fibras y presentaban exposiciones a concentraciones mayores de asbestos; sin embargo, ahora la población ocupacional afectada es la que utiliza los productos finales del asbestos, como los albañiles, los carpinteros, los soldados, los soldadores, los electricistas, los plomeros, los mecánicos y los trabajadores de limpieza en seco. Asimismo, se han reportado casos en la población que vive aledaña a las fábricas que manejan asbestos y a depósitos de desechos.¹⁶

La presentación del cuadro clínico es muy similar a la de otras enfermedades pulmonares y el promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de dos a tres meses. Los síntomas más comunes son disnea y dolor de tipo pleurítico, el cual se genera debido a la compresión de raíces nerviosas en su trayecto por debajo de las costillas, lo cual puede progresar e involucrar las raíces nerviosas simpáticas y del plexo braquial, dando lugar a un síndrome costopleural. Por otra parte, algunos pacientes inician con derrame pleural, debido a la obstrucción del flujo linfático por compresión extrínseca del tumor. Aunado a ello, puede existir malestar general, escalofríos, anorexia, fiebre y disfagia, la cual ocurre cuando el esófago es comprimido por el tumor. Cuando el pericardio se ve involucrado puede aparecer parálisis hemidiafragmática, taponamiento cardíaco y arritmias, mientras que si el peritoneo es invadido, se presenta ascitis y obstrucción intestinal. Además, puede existir síndrome de vena cava superior, caracterizado por enrojecimiento facial, plétora yugular y disnea. Algunos síntomas menos frecuentes son disfonía, afonía, hemoptisis, neumotórax y empiema.^{6,11,20,21}

El diagnóstico diferencial del MMP se hace principalmente con metástasis de adenocarcinoma (36 %), mama (25 %), linfoma, tumores gastrointestinales, genitourinarios, timomas e infecciones como la tuberculosis.²²

En cuanto al abordaje inicial, el primer estudio de imagen es la radiografía de tórax, en la que se puede observar derrame pleural, frecuentemente del lado derecho. Además, es posible encontrar desplazamiento del mediastino, engrosamiento pleural, ya sea en forma de nódulos o rodeando completamente al pulmón, y destrucción de las partes óseas de la caja torácica, principalmente las costillas.²¹

Las pruebas invasivas tienen un papel muy importante, ya que inician un abordaje más riguroso. La citología de líquido pleural solo es positiva del 30 al 50 % de las veces; sin embargo, sigue practicándose por ser la primera maniobra indicada al presentarse un paciente con derrame pleural.^{11,23}

En tanto, la biopsia puede ser guiada por ultrasonido o por tomografía, pero el estándar de oro es la toracoscopía, la cual ayuda en el diagnóstico en el 98 % de los casos.⁷ Las características histológicas más comunes son la invasión del estroma, un aumento de la densidad celular, la presencia de papilas complejas, la estratificación celular y la necrosis, mientras que los tipos histológicos que existen son el epitelial (60 %), el sarcomatoide (10 %) y el bifásico (30 %).^{7,24}

Para el diagnóstico definitivo no existe una tinción inmunohistoquímica en especial sino que se requiere contar con una combinación de pruebas positivas para MMP y negativas para cáncer broncogénico. El MMP epitelial se caracteriza por ser positivo para calretinina, citoqueratinas 5/6, vimentina, mesotelina, WT1, trombomodulina, GLUT-1, p53, EMA y D2-40, y es negativo para el antígeno carcinoembrionario, Napsin A, Ber-EP4, MOC31 y el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1). Debe mencionarse que las tinciones negativas adquieren relevancia ya que sirven para realizar el diagnóstico diferencial con adenocarcinoma e hiperplasia mesotelial.²⁴⁻²⁶ Por otro lado, el MMP produce varios factores angiogénicos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el PDGF, el factor de crecimiento transformante beta (TGF beta) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).²⁶

La tomografía axial computarizada (TAC) cuenta con una sensibilidad de 96.8 % y una especificidad de 85.7 %, ya que permite valorar la extensión de la enfermedad, principalmente en la parte superior del tórax, y se utiliza para evaluar la respuesta al tratamiento.^{23,27,28} En este sentido, se ha desarrollado una guía para diagnosticar MMP por medio de la TAC que incluye las diez características más frecuentes de este tumor, tales como derrame pleural unilateral, engrosamiento pleural nodular, engrosamiento de la cisura interlobar, engrosamiento pleural mediastinal, encapsulamiento del pulmón, atrapamiento de placa calcificada, invasión, disminución de campo

pulmonar, hemitórax contraído y aspecto de masa pleural.^{25,27,28,29}

La resonancia magnética cuenta con una sensibilidad de 100 % y una especificidad de 87 % y es útil para evaluar la invasión subdiafragmática y hacia la pared torácica.^{23,30,31} Por lo general, se pueden observar imágenes isointensas o ligeramente hiperintensas en T1, mientras que en T2 son moderadamente hiperintensas, resaltando aún más cuando se utiliza gadolinio. Este estudio es particularmente útil ya que puede encontrar alteraciones como engrosamiento de la cisura interlobar y engrosamiento focal, las cuales aparecen tempranamente en la historia natural de esta enfermedad, además de que puede aplicarse en pacientes en los que se contraindique la utilización de medio de contraste intravenoso con yodo.¹⁰

La creciente necesidad de encontrar herramientas diagnósticas ha llevado a los investigadores alrededor del mundo a buscar biomarcadores serológicos, tales como la mesotelina, el factor de potenciación de megacariocitos y la osteopontina.^{7,12,13}

Tratamiento del mesotelioma maligno pleural

Desafortunadamente, casi todo el tratamiento de esta enfermedad se basa en paliar el dolor y aliviar los síntomas, sin que se tengan curas definitivas hasta el momento. Para la disnea ocasionada por el derrame pleural se ha utilizado la aspiración del líquido pleural y en derrames complicados se realizan pleurodesis con talco y vincristina por medio de toracoscopía, con lo que se previenen futuros derrames, aunque en algunos casos se utiliza sonda endopleural. También se han utilizado opioides a dosis bajas para reducir la sensación de falta de aire y disminuir la ansiedad, mientras que para la disfagia se ha utilizado el *stent* esofágico.⁵ En cuanto al dolor, se usan opioides para el componente nociceptivo, antiinflamatorios no esteroideos para la parte inflamatoria, y anticonvulsivantes, corticoesteroides, antidepresivos tricíclicos y agonistas alfa-2 para el componente neuropático.³²

El esquema de quimioterapia recomendado como primera línea es la combinación de derivados del platino, como el cisplatino. Para la segunda línea se ha añadido permetrexed en los pacientes que no lo hayan recibido previamente.³² Sin embargo, el cisplatino puede causar nefrotoxicidad y neurotoxicidad en personas de edad avanzada, por lo que puede sustituirse con carboplatino.⁷

Para evaluar el cambio que tiene el tumor según el tratamiento se han utilizado los Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST),³³ sin embargo, este método es poco adecuado para la medición de

la respuesta en MMP, ya que el crecimiento de este tumor tiende a envolver el pulmón como si fuera una cáscara o a crecer entre las cisuras interlobares, es decir, no crece de manera concéntrica como los demás tumores,³⁴ por lo que para obtener mediciones confiables se ha propuesto una modificación a los criterios del año 2000, la cual consiste en realizar una medición unidimensional del grosor tumoral, perpendicular al mediastino o a la pared costal, en dos sitios y en tres niveles distintos de la TAC, con cortes separados al menos 1 cm, relacionados con referencias anatómicas, de preferencia encima de la bifurcación de los bronquios principales.³⁵

El uso de radioterapia como método curativo se ve limitado por el tamaño del tumor y por el riesgo potencial de toxicidad. Principalmente, se ha utilizado como adyuvante después de la neumonectomía extrapleural y se ha observado que una dosis de 54 Gy da lugar a 13 % de recurrencia local.¹¹

Cabe resaltar que los procedimientos quirúrgicos deben realizarse solamente en pacientes seleccionados y deben ser llevados a cabo por cirujanos experimentados y en el contexto de ensayos clínicos. Los procedimientos que pueden realizarse son la pleurectomía con decorticación, la cual consiste en retirar macroscópicamente la mayor cantidad de tumor en conjunto con la pleura visceral, la pleura parietal y el pericardio, y la neumonectomía extrapleural, en la cual se escinde la pleura, parte del pulmón, los nódulos linfáticos, además de una parte del diafragma y del pericardio del hemitórax afectado; cabe mencionar que estas intervenciones generan una mortalidad del 5 al 15 % y no previenen la reaparición del tumor, además de presentar complicaciones como fibrilación atrial, trombosis venosa, tamponade cardiaca, empiema, embolismo pulmonar y fistula broncopleural.³²

El tratamiento multimodal consiste en la aplicación de radioterapia postquirúrgica con o sin quimioterapia. En este sentido, van Meerbeeck *et al.* trataron a 183 pacientes con neumonectomía extrapleural seguida de quimioterapia y radioterapia adyuvante; reportaron una sobrevida media de 19 meses y lograron que el 38 % de los pacientes sobrevivieran a los dos años y el 15 % a los cinco años.^{11,32}

Debido al nuevo conocimiento generado en cuanto a la expresión de factores de crecimiento por parte del MMP, se ha desarrollado o encontrado uso a medicamentos como el erlotinib, que es un inhibidor de EGFR; el bevacizumab, un inhibidor del VEGF; el sorafenib, que interfiere con Ras/Raf/MEK/ERK, p38, el VEGFR2, el VEGFR3 y el PDGF; la talidomida, la cual bloquea el VEGF y el TGF alfa; la rapamicina, que inhibe la cinasa de serina/treonina; el vorinostat, que inhibe la deacetilasa de histonas, y el bortezomib, que bloquea el NF-kappa B.¹¹

Conclusión

La presente revisión permite conocer diversos aspectos del MMP. Desafortunadamente en la práctica clínica se conoce poco sobre la relación entre MMP y la exposición al asbestos, lo que genera un gran retraso en el diagnóstico y ocasiona que los enfermos lleguen a los centros oncológicos del país en etapas muy avanzadas. Bajo este escenario, urge un llamado enfático a los médicos generales y a los especialistas para que hagan hincapié en la importancia de llevar a cabo una historia laboral y ambiental, como parte fundamental de la práctica médica en México, para así poder identificar exposiciones al asbestos y lograr un diagnóstico más oportuno. Por otra parte, es necesario alentar la investigación sobre biomarcadores serológicos y genéticos que permitan desarrollar pruebas de diagnóstico temprano y tamizaje del MMP, con el objetivo de ofrecer a los pacientes un mejor tratamiento, aunado a una mayor esperanza y calidad de vida. En este mismo marco, consideramos igualmente relevante la imperiosa necesidad de implementar un programa de vigilancia epidemiológica para los trabajadores y la población general expuesta al asbestos.

Existen otros aspectos relacionados con el MMP que deben ser analizados, por ejemplo, el impacto económico a los afectados y a las instituciones de salud, los efectos emocionales y de sufrimiento de los pacientes y sus familias, entre otros.

La presente revisión cobra sentido en la medida en que los trabajadores mexicanos continúan manejando el asbestos, además de la existencia de poblaciones expuestas de manera ambiental y paraocupacional, aun con la existencia de sustitutos para esta fibra, a pesar de su prohibición en más de 50 países desde hace más de 50 años, y de que la Organización Mundial de la Salud ha declarado que se debe eliminar su uso en el mundo, debido a que no existe un nivel seguro de exposición.

Por último, es necesario que se elimine el uso del asbestos en México, ya que es la única medida de prevención para detener la epidemia de enfermedades relacionadas con la exposición ocupacional y ambiental a este agente.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Selikoff IJ, Hammond EC, Churg J. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943-1968. In: Shapiro HA. Pneumoniosis. Proceeding of the International Conference. Johannesburg, Cape Town, South Africa: Oxford University Press;1969. pp. 180-186.
2. Selikoff IJ, Hammond EC, Churg J. Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA*.1964;188:22-6.
3. Selikoff IJ. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943-1947. *Ann NY Acad Sci*. 1979;330:91-116.
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol. 14. Lyon, France: IARC; 1977.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Suppl. 7. Lyon, France: IARC;1987. pp. 106-116.
6. Ribak J, Lillis R, Suzuki Y, Penner L, Selikoff J. Malignant mesothelioma in a cohort of asbestos insulation workers: clinical presentation, diagnosis and causes of death. *Br J Ind Med*.1988;45:182-7.
7. Ray M, Kindler HL. Malignant Pleural Mesothelioma: An update on biomarkers and treatment. *Chest*. 2009;136:888-96.
8. Aguilar-Madrid G, Juárez-Pérez C, Markowitz S, Hernández-Ávila M, Sánchez Román F, Vázquez Grámez J. Globalization and the transfer of hazardous industry: Asbestos in Mexico, 1979-2000. *Int J Occup Environ Health*. 2003;9:272-9.
9. Aguilar-Madrid G, Robles-Pérez E, Juárez-Pérez CA, Alvarado-Cabrero I, Rico-Méndez FG, Kelly-García J. Case-control study of pleural mesothelioma in workers with social security in Mexico. *Am J Ind Med*. 2010;53:241-51.
10. Benamore RE, O'Doherty MJ, Entwistle JJ. Use of imaging in the management of malignant pleural mesothelioma. *Clin Radiol*. 2005;60:1237-47.
11. Van Meerbeeck JP, Scherpereel A, Surmont VF, Baas P. Malignant pleural mesothelioma: The standard of care and challenges for the future. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78:92-111.
12. Hasegawa S. Early mesothelioma revisited. *Int J Clin Oncol*. 2012;17:30-2.
13. Hasegawa S, Tanaka F. Malignant mesothelioma: current status and perspective in Japan and in the world. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56:317-23.
14. Kamp DW, Weitzman SA. The molecular basis of asbestos induced lung injury. *Thorax*.1999;54(7):638-52.
15. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, Pagano I, Morris PT, Dogan UA, et al. Malignant Mesothelioma: Facts, Myths and Hypotheses. *J Cell Physiol*. 2011;227:44-58.
16. Fuhrer G, Lazarus AA. Mesothelioma. *Dis Mon*. 2011;57(1):40-54.
17. Bott M, Brevet M, Taylor BS, Shimizu S, Ito T, Wang L, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet*. 2011;43(7):668-72.
18. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetic of bone and soft

- tissue tumor. Mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2001;127(2):93-110.
19. Goparaju CM, Blasberg JD, Volinia S, Palatini J, Ivanov S, Donington JS, et al. Onconase mediated NFKb downregulation in malignant pleural Mesothelioma. *Oncogene.* 2011;30(24):2767-77.
 20. Dou J, Yu S, Bian C. [Clinical analysis of 19 patients with pleural mesothelioma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 1998;20(5):387-8.
 21. Rusch VW. Clinical features and current treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 1995;12(S2):S127-46.
 22. Cardinale L, Ardissono F, Asteggiano F, Laugelli EM, Penna D, Fava C. Diffuse neoplasms of the pleural serosa. *Radiol Med.* 2012;118(3):366-78.
 23. Haberkorn U. Positron emission tomography in the diagnosis of mesothelioma. *Lung Cancer.* 2004;45(S1):S73-6.
 24. Husain A, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley M, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 Update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:1-21.
 25. Zhou H, Tamura T, Kusaka Y, Suganuma N, Subhan-nachart P, Vijitsanguan C, et al. Development of a guideline on reading CT images of malignant pleural mesothelioma and selection of the reference CT films. *Eur J Radiol.* 2012; 81(12):4203-10.
 26. Yamamoto M, Gerbaudo VH, Gill RR, Jacobson FL, Sugarbaker DJ, Hatabu H. Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol.* 2007;64:356-66.
 27. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginol S, Metintas S, Kolsuz M, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol.* 2002;41:1-9.
 28. Gopar-Nieto R, Aguilar-Madrid G, Sotelo-Martínez L, Juárez-Pérez CA, Kelly-García J, Argote-Greene L, et al. Malignant Pleural Mesothelioma: Accuracy of CT Against Immunohistochemical Test Among the Mexican Population. *Arch Med Res.* 2015;46:107-11.
 29. Zhou H, Tamura T, Kusaka Y, Suganuma N, Subhan-nachart P, Vijitsanguan, et al. Evaluation of the efficacy of the guideline on reading CT images of malignant pleural mesothelioma with reference CT films for improving the proficiency of radiologists. *Eur J Radiol.* 2012;82(1):169-76.
 30. Fiore D, Baggio V, Sotti G, Muzzio PC. Imaging before and after multimodal treatment for malignant pleural mesothelioma. *Radiol Med.* 2006;111:355-64.
 31. Dimarakis I, Rehman S, Machaal A, Shah R. PET-CT in the diagnosis of localized malignant pleural mesothelioma. *Clin Imaging.* 2011;35(6):476-7.
 32. Van Thiel E, van Meerbeeck JP. European guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Pol Arch Med Wewn.* 2010;120(12):503-10.
 33. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
 34. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2004;15(2): 257-60.
 35. Nowak AK. CT, RECIST, and malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2005;49(S1):S37-40.