

Συσχέτιση Κακοήθους Μεσοθηλιώματος και Αμιάντου

Αικατερίνη Μπασδέκη,¹ Δημήτριος Παπαγεωργίου²

Correlation of Malignant Mesothelioma and Asbestos

Abstract at the end of the article

Το μεσοθηλίωμα είναι ιδιαίτερα κακοήθης όγκος. Η ανάπτυξή του οδηγεί στον θάνατο και οι θεραπείες που υπάρχουν είναι αναποτελεσματικές. Η έκθεση στον Αμιάντο είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξή του. Η συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση στις ίνες αμιάντου και την καρκινογένεση διαπιστώθηκε για πρώτη φορά το 1955. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει αρκετή ευαισθητοποίηση του κόσμου για την παρουσία αμιάντου σε κτήρια και σε διάφορες κατασκευές. Ο κίνδυνος προκύπτει από την καταστροφή του αμιάντου και την παραγωγή σκόνης. Ακόμα όμως και αν εφαρμοσθούν σχολαστικά οι κανόνες ασφαλείας, το πρόβλημα θα παραμένει και θα περάσουν 20–30 χρόνια μέχρι να παύσουν να διαγιγνώσκονται μεσοθηλιώματα. Οι νοσηλευτές παίζουν σημαντικό ρόλο στην ευαισθητοποίηση του κοινού και στην έγκαιρη και ορθή διάγνωση του κακοήθους μεσοθηλιώματος.

Λέξεις-ευρετηρίου: Κακοήθης μεσοθηλίωμα, αμιάντος.

¹RN, MSc, Ογκολογική Κλινική,
Ευρωκλινική Αθηνών,

²RN, MSc, PhD,
Προϊστάμενος, Ογκολογικής Κλινικής,
Ευρωκλινική Αθηνών, Αθήνα

Υποβλήθηκε: 13/05/2018
Επανυποβλήθηκε: 15/06/2018
Εγκρίθηκε: 09/07/2018

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Δημήτριος Παπαγεωργίου
Σκουφά 2, 122 43 Αιγάλεω, Αθήνα
Τηλ: (+30) 6972 903 879, 211-72 08 242
e-mail: dimrapa75@yahoo.gr

Εισαγωγή

Το κακοήθης μεσοθηλίωμα είναι ένας επιθετικός και ανθεκτικός στη θεραπεία όγκος που αναπτύσσεται σε κοιλότητες επενδυμένες με μεσοθηλιακά κύτταρα. Οι μεσοθηλιακοί ιστοί προέρχονται από το μεσόδερμα και καλύπτουν τις κοιλότητες κατά όμοιο τρόπο με τα επιθηλιακά κύτταρα εξ ου και ο όρος μεσοθήλιο. Τα κακοήθη μεσοθηλιώματα εντοπίζονται συνήθως στον υπεζωκότα και στο περιτόναιο ενώ σπανιότερα εμφανίζονται στην περικαρδιακή κοιλότητα και στον χιτώνα των όρχεων.¹

Το 80% των περιπτώσεων κακοήθους μεσοθηλιώματος του υπεζωκότα παρουσιάζει αιτιολογική συσχέτιση με τη χρόνια έκθεση σε αμιάντο, γεγονός το οποίο εξηγεί και την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου μετά το 1960. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια αύξηση των επιπτώσεων σε παγκόσμιο επίπεδο, τόσο λόγω της μεγάλης λανθάνουσας περιόδου μεταξύ έκθεσης σε αμιάντο και του θανάτου από τη νόσο (κατά μέσον όρο 41 έτη, με διακύμανση μεταξύ 15 και 67 έτη), όσο και λόγω της καθυστέρησης της απαγόρευσης του αμιάντου.

Το κακόηθες μεσοθηλίωμα αντιμετωπίζεται με τη βοήθεια των κλασικών μορφών θεραπείας (χειρουργική, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία) αλλά με μικρή ανταπόκριση, με αποτέλεσμα οι ασθενείς, συνήθως, να παρουσιάζουν δύσπνοια, πόνο που εντοπίζεται στο πάσχιον ημιθωράκιο και συσσωρευση πλευριτικού υγρού. Η διάγνωση συνήθως γίνεται σε προχωρημένο στάδιο με αποτέλεσμα σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία η επιβίωση να είναι μικρότερη του ενός έτους.²

Επιδημιολογικά στοιχεία

Η επίπτωση καθώς και η θνησιμότητα από κακόηθες μεσοθηλίωμα έχει αυξηθεί κατακόρυφα στις βιομηχανικές χώρες τα τελευταία χρόνια. Σήμερα, στις Ηνωμένες Πολιτείες διαγιγνώσκονται 2.000–3.000 νέα περιστατικά ανά έτος και υπολογίζεται ότι τα επόμενα είκοσι χρόνια ο αριθμός τους θα φτάσει τις 70.000. Στην Ευρώπη, αναμένεται αύξηση του αριθμού των θανάτων από 5.000 που ήταν το 1998 σε περίπου 9.000 το 2018. Τα περιστατικά που προβλέπεται να υπάρξουν τα επόμενα τριάντα χρόνια ανέρχονται στις 250.000.³ Επιπλέον, λόγω της δυσκολίας στη διάγνωση του μεσοθηλιώματος, παραβλέπεται το ένα, στα τέσσερα με πέντε νέα περιστατικά που καταγράφονται, επομένως, η πραγματική επίπτωση της νόσου είναι μεγαλύτερη της υπολογιζομένης.¹

Στην Ελλάδα, ο ειδικός δείκτης θνησιμότητας από κακόηθες μεσοθηλίωμα σχεδόν τριπλασιάστηκε τη δεκαετία 1994–2003, σε σχέση με τη χρονική περίοδο 1983–1993,¹ με την Ήπειρο να κατέχει τον μεγαλύτερο δείκτη και τη Θεσσαλία τον μικρότερο.⁴

Η περιγραφική ανάλυση των θανάτων από μεσοθηλίωμα που καταγράφηκαν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στο χρονικό διάστημα 1994–2008, έδειξε ότι η μέση ηλικία θανάτου από τη νόσο είναι τα 70 έτη, με αναλογία ανδρών γυναικών 6:1. Η κατανομή ανά ανατομική θέση, ήταν 41,3% στον υπεζωκότα, 4,5% στο περιτόναιο, 0,3% στο περικάρδιο και 43,1% σε μη ειδικές ανατομικές περιοχές.⁵

Αμύαντος και Μεσοθηλίωμα

Η αιτιολογική σύνδεση μεταξύ της έκθεσης σε αμύαντο και της ανάπτυξης μεσοθηλιώματος περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1960 από τους Wagner et al που παρατήρησαν την εμφάνιση του όγκου σε ανθρώπους που δούλευαν ή ζούσαν κοντά σε ορυχεία κροκιδολίτη στην επαρχία Cape της Νοτίου Αφρικής.⁴ Έκτοτε, πλήθος μελετών επιβεβαίωσε την παραπάνω σχέση και σήμερα ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κατατάσσει τον αμύαντο στα σημαντικότερα επαγγελματικά καρκινογόνα.^{3,6}

Ο όρος αμύαντος αναφέρεται σε πολυάριθμα, φυσικά απαντώμενα ινώδη πυριτικά ορυκτά, που χαρακτηρίζονται από μεγάλη αντοχή στον εφελκυσμό, στη θερμότητα και στις περισσότερες χημικές ουσίες.⁷ Απαντάται σε δύο μορφές, τον σερπεντινικό και τον αμφιβολιτικό ενώ στη χημική του δομή μπορεί να συμμετέχουν το μαγνήσιο, το ασβέστιο, ο σίδηρος και το νάτριο. Ο χρυσοσίλης, είναι ο μοναδικός της κατηγορίας των σερπεντινικών και υφίσταται ως μακριά, σγουρή, εύπλαστη ίνα, διαλυτή σε ιστούς.⁸

Λόγω των ιδιοτήτων του, αποτέλεσε τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη μορφή αμύαντου (περίπου 95% της παγκόσμιας παραγωγής και χρήσης),⁸ ειδικά στην υφαντουργία. Οι αμφιβολιτικοί (κροκιδολίτης, αμοσίτης, τρεμολίτης, ακτινολίτης και ανθοφυλλίτης) υφίστανται ως κοντές, ίσιες, άκαμπτες ίνες με εξαιρετική αντίσταση στα χημικά και βιολογικά διαλύματα. Έχουν χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή σωλήνων και πλακιδίων. Μείγματα των δύο μορφών, σερπεντινικού και αμφιβολιτικού έχουν χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή υλικών στέγασης, μόνωσης και πυρασφάλειας.⁸ Κατά τη διάρκεια του 20ού αιώνα ο αμύαντος αποτέλεσε αναπόσπαστο μέρος της διαδικασίας εκβιομηχάνισης. Έχει υπολογιστεί ότι κατά το χρονικό διάστημα 1900–2003 εξορύχθηκαν 182,2 εκατομμύρια μετρικοί τόνοι (Mt) αμύαντου ενώ η παγκόσμια παραγωγή κορυφώθηκε το 1975 με την εξόρυξη 5 Mt. Στα τέλη του 20ού αιώνα οι κυβερνήσεις των ανεπτυγμένων χωρών, απαγόρευσαν ή περιόρισαν σημαντικά τη χρήση αμύαντου. Αντιθέτως, η κατανάλωσή του εξακολουθεί να αυξάνεται στην Ασία, τη Λατινική Αμερική και τη Κοινοπολιτεία των ανεξαρτήτων κρατών.⁹ Η έκθεση στον αμύαντο μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε άμεση-επαγγελματική και έμμεση.¹⁰ Η τελευταία προκύπτει: (α) κατά τη διαμονή σε περιοχές που γειτνιάζουν με ορυχεία αμύαντου ή με εργοστάσια που τον χρησιμοποιούν στην παραγωγική τους διαδικασία, (β) μέσω της επαφής των συζύγων και παιδιών με τα ρούχα του εκτεθειμένου –λόγω εργασίας– στον αμύαντο γονέα¹¹ και (γ) μέσω του περιβάλλοντος, καθώς ο αμύαντος μπορεί να απελευθερωθεί στην ατμόσφαιρα μέσω της φυσικής διαδικασίας της διάβρωσης αλλά και μέσω της ανθρωπογενούς δραστηριότητας σε περιοχές με φυσικά κοιτάσματα αμύαντου.¹² Η τοξικότητα των ινών αμύαντου εξαρτάται από πολλαπλούς παράγοντες όπως η δόση, οι διαστάσεις των ινών, η ταχύτητα απομάκρυνσής τους από τους πνεύμονες και το γενετικό υπόστρωμα του εκτεθειμένου ξενιστή. Γενικά, οι ίνες με μήκος μεγαλύτερο των 10 μm θεωρούνται οι πιο καρκινογόνες, ενώ οι ίνες με μήκος μεγαλύτερο των 20 μm σχετίζονται με

το φαινόμενο της ασβέστωσης. Υπάρχουν ωστόσο και ενδείξεις ότι ίνες με μήκος μικρότερο των 5 μm μπορούν να προκαλέσουν πνευμονική ίνωση και κακοήθεια, ιδιαίτερα σε καταστάσεις υπερφόρτωσης του πνεύμονα, όπως μπορεί να συμβεί κατά την έκθεση σε σύννεφα σκόνης.⁷ Η παραγωγή και η κατανάλωση, σε εθνικό επίπεδο, του αμιάντου συσχετίζεται άμεσα με την επίπτωση του μεσοθηλιώματος.¹²

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων ο αμιάντος επάγει την ανάπτυξη μεσοθηλιώματος περιλαμβάνουν:

1. Τον ερεθισμό του υπεζωκότα. Οι φυσικές ιδιότητες των ινών, κυρίως το σχήμα τους αλλά και η αναλογία μήκους/πλάτους καθορίζουν το βάθος εισπνοής αλλά και την ικανότητα των ινών να διεισδύσουν στο πνευμονικό επιθήλιο και να ερεθίσουν τον υπεζωκότα. Οι μακρές και λεπτές ίνες είναι οι πιο επικίνδυνες καθώς μπορούν να διεισδύσουν στον πνεύμονα ερεθίζοντας επανειλημμένα την επιφάνεια του μεσοθηλίου και προκαλώντας παρατεταμένους κύκλους βλάβης, επιδιόρθωσης και φλεγμονής που τελικά οδηγούν στον σχηματισμό πλακών ή στην ανάπτυξη μεσοθηλιώματος.⁴
2. Την παρεμβολή στη μίτωση. Οι ίνες μπορούν να τραυματίσουν ή να τρυπήσουν τη μιτωτική άτρακτο διαταράσσοντας τη διαδικασία της μίτωσης με αποτέλεσμα την πρόκληση χρωμοσωμικών βλαβών και παθολογικών καρυοτύπων. Η απώλεια του χρωμοσώματος 22 αποτελεί τη συνηθέστερη βλάβη, αλλά συχνά παρατηρούνται και δομικές ανακατατάξεις των χρωμοσωμικών περιοχών 1p, 3p, 9p και 6p. Η απώλεια του γονιδίου της νευροϊνωμάτωσης τύπου 2 (NF2), το οποίο εδράζει στη περιοχή 22q12, έχει παρατηρηθεί στο σύνολο (100%) των κυτταρικών σειρών μεσοθηλιώματος και μαζί με την απώλεια των P16^{INK4A} και P14^{ARF} που εδράζουν στον γενετικό τόπο CDKN2A της χρωμοσωμικής περιοχής 9p21, αποτελούν τις πιο κοινές μεταβολές.⁴
3. Τη δημιουργία τοξικών ριζών οξυγόνου. Κατά τη φαγοκυττάρωση των ινών αμιάντου από τα μακροφάγα οι τελευταίες καλύπτονται από πρωτεΐνες πλούσιες σε σίδηρο. Οι νέοι σχηματισμοί που προκύπτουν (ferruginous bodies) ευθύνονται για την αύξηση των τοξικών ριζών οξυγόνου που με τη σειρά τους προκαλούν μεταλλάξεις στο DNA και άρα προάγουν την καρκινογένεση. Τα μακροφάγα τελικά αποτυγχάνουν να επιτελέσουν τη φαγοκυττάρωση των ινών αμιάντου, ενώ στον εξωκυτταρικό χώρο απελευθερώνεται η δεσμευμένη στο DNA κυτοκίνη HMGB1 και ξεκινάει μία χρόνια φλεγμονώδης απόκριση. Τα μακροφάγα συσσωρεύονται, απελευθερώνουν IL1β και TNFα που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τον μεταγραφικό παράγοντα NFκB. Αποτέλεσμα της

παραπάνω διαδικασίας είναι να επιβιώνουν τα μεσοθηλιακά κύτταρα που συσσωρεύσαν γενετικές βλάβες λόγω της έκθεσης στον αμιάντο.⁴

4. Τη συνεχή, διαμεσολαβούμενη από τις κινάσες σηματοδότηση. Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), υπερεκφράζεται σε πολλούς επιθηλιακούς όγκους, συμπεριλαμβανομένου και του μεσοθηλιώματος. Η ενεργοποίηση αυτού του υποδοχέα πυροδοτεί σηματοδοτικά μονοπάτια που προωθούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και μετασχηματισμό ενώ ταυτόχρονα αυξάνουν την έκφραση πρωτοογκογονιδίων όπως τα FOS και JUN.⁴

Ενώ το 80% των ασθενών με κακώθες μεσοθηλιώμα έχει αποδεδειγμένα εκτεθεί στον αμιάντο, ποσοστό μικρότερο του 5% των εκτεθειμένων ατόμων τελικά εκδηλώνουν το νόσημα. Ως εκ τούτου και άλλοι παράγοντες συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου, είτε μόνοι τους είτε σε συνδυασμό με τον αμιάντο.¹²

Τα τελευταία χρόνια έχουν παρατηρηθεί μεσοθηλιώματα που αναπτύσσονται στο περιτόναιο. Παλαιότερα είχε θεωρηθεί ότι οι πολύ σπάνιες αυτές περιπτώσεις οφείλονταν σε κατάποση πτυέλων από πνεύμονες που είχαν εισπνεύσει αμιάντο, σήμερα όμως λόγω της αναγνώρισης περισσότερων περιπτώσεων, υπάρχει έντονη η υποψία ότι οφείλονται σε κατευθείαν κατάποση των ινών που τρυπούν το τοίχωμα του εντέρου καταλήγοντας στην εξωτερική του επιφάνεια – το περιτόναιο.¹³

Ένας πιθανός τρόπος είναι η πόση νερού από δίκτυα που χρησιμοποιούν σωλήνες αμιαντοτσιμέντου. Στους σωλήνες αυτούς δημιουργείται ένα στρώμα αλάτων από το νερό στην εσωτερική τους επιφάνεια, δηλαδή ένας εσωτερικός μονωτικός μανδύας που καθιστά τον σωλήνα ακίνδυνο. Κίνδυνος υπάρχει μόνον όταν προκληθεί φθορά στην εσωτερική επιφάνεια και ο αμιάντος κυκλοφορήσει στο πόσιμο νερό.

Συμπερασματικά

Το μεσοθηλιώμα είναι ένας πολύ κακοήθης όγκος. Οι περιπτώσεις δυστυχώς που καταγράφονται είναι γενικά πολύ λίγες. Αυτό οφείλεται σε δύο λόγους: (α) στο ότι από την έκθεση σε σκόνη έως την ανάπτυξη του όγκου απαιτούνται 20–30 χρόνια, έτσι είναι πιθανό αν ένα άτομο μέσης ηλικίας εισπνεύσει αμιάντο να πεθάνει από άλλη αιτία πριν εκδηλωθεί ο συγκεκριμένος καρκίνος και (β) στο ότι η διάγνωση του μεσοθηλιώματος απαιτεί ιδιαίτερα έμπειρο παθολογοανατόμο. Τις περισσότερες φορές το νεόπλασμα διαγιγνώσκεται ως καρκίνος του πνεύμονα χωρίς να χαρακτηρίζεται μεσοθηλιώμα. Το ιστορικό της έκθεσης σε αμιάντο βοηθά ιδιαίτερα στη διάγνωση.^{14,15}

Ο χαρακτηρισμός του όγκου ως μεσοθηλίωμα δεν έχει ιδιαίτερη σημασία για τον άρρωστο, επειδή η θεραπεία πρακτικά δεν οδηγεί στην ίαση. Έχει όμως σημασία για τις χώρες εκείνες που ο χαρακτηρισμός του ως επαγγελματική νόσο, προσφέρει συντάξεις ή αποζημιώσεις. Στις ΗΠΑ δόθηκαν μετά από αγωγές πολύ μεγάλες αποζημιώσεις σε ναυτικούς που υπηρετούσαν σε πλοία με σημαία ΗΠΑ όπου επισκεύαζαν εν πλω μονώσεις αμιάντου και παρουσίασαν μεσοθηλίωμα.¹⁶

Σύμφωνα με την «Οδηγία» της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η εξόρυξη αμιάντου έπρεπε να έχει σταματήσει στην Ευρώπη από το 1990. Στην «Οδηγία» αυτή περιλαμβάνονται και αυστηρές προϋποθέσεις για την ασφάλεια των εργαζομένων σε διαλυτήρια πλοίων ή σε κατεδαφίσεις κτηρίων.¹⁷ Στις ΗΠΑ η εισαγωγή, κατασκευή και χρήση οποιουδήποτε προϊόντος που περιέχει αμιάντο απαγορεύτηκε από το 1997.

Το κοινό έχει ιδιαίτερα ευαισθητοποιηθεί για την παρουσία αμιάντου σε δημόσια κτήρια όπως για παράδειγμα στα σχολεία. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος προκύπτει από την καταστροφή του αμιάντου και την παραγωγή σκόνης με οποιονδήποτε τρόπο και όχι από την «ήσυχη» παραμονή του. Ο κίνδυνος αφορά επίσης και τις οικιακές κατασκευές όπου έχει χρησιμοποιηθεί αμιάντος (π.χ. αμιαντοτσιμέντο).

Οι κανόνες ασφαλείας που αναφέρονται στην «οδηγία» της ΕΟΚ θα πρέπει να τηρούνται σχολαστικά, αλλά ακόμα και αν εφαρμοσθούν το πρόβλημα θα παραμένει. Θα περάσουν τουλάχιστον 20–30 χρόνια πριν παύσουν να διαγιγνώσκονται μεσοθηλιώματα.¹⁸

Οι νοσηλευτές παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενημέρωση του κοινού, ώστε να υπάρξει γρήγορη αναγνώριση του προβλήματος και βεβαίως σε περιοχές που υπάρχουν ακόμη υλικά που περιέχουν αμιάντο, να προληφθεί η επαφή με τη σκόνη, εφόσον προκύψει καταστροφή των υλικών.

ABSTRACT

Correlation of Malignant Mesothelioma and Asbestos

Aekaterini Mpasdeki,¹ Dimitrios Papageorgiou²

¹RN, MSc, Euroclinic Athens,

²RN, MSc, PhD, Head Nurse Oncology Department, Euroclinic Athens, Athens, Greece

Mesothelioma is a very malignant tumor. Its development leads to death and the treatments that exist are ineffective. The exposure to the Asbestos is the main factor for its development. The correlation between exposure to asbestos and carcinogenicity was first established in 1955. In recent years, people have been sensitized to the presence of asbestos in buildings and constructions. The risk arises from the destruction of asbestos and the production of dust. Even if the safety rules are applied meticulously, the problem will remain and it will take 20-30 years to stop mesothelioma diagnosis. Nurses play an important role in sensitizing the public and in early and proper diagnosis of malignant mesothelioma.

Key-words: Malignant mesothelioma, asbestos.

✉ **Corresponding Author:** Dimitrios Papageorgiou, 2 Skoufa street, GR-122 43 Egaleo, Athens, Greece, Tel: (+30) 6972 903 879, 211-72 08 242, e-mail: dimpapa75@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Stermann DH, Albelda SM. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology* 2005, 10:266–283
2. Milano MT, Zhang H. Malignant pleural mesothelioma: a population-based study of survival. *Journal of Thoracic Oncology: Official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2010, 5:1841–1848
3. Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Ann Cardiothorac Surg* 2012, 1:491–496
4. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Industr Med* 1960, 17:260–271
5. Scherpereel A, Astoul P, Baas P et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respirat J* 2010, 35:479–495

6. Gibbs GW, Berry G. Mesothelioma and asbestos. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008, 52:223–231
7. British Thoracic Society Standards of Care C. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007, 62(Suppl 2):ii1–ii19
8. West SD, Lee YC. Management of malignant pleural mesothelioma. *Clin Chest Med* 2006, 27:335–354
9. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992, 232: 155–160
10. Gogou E, Kerenidi Th, Chamos V, Zintzaras E, Gourgoulialis KI. Mesothelioma mortality in Greece from 1983 to 2003. *Int J Clin Pract* 2009, 63:944–948
11. Granieri A, Tamburello S, Tamburello A, Casale S, Cont C, Guglielmucci F et al. Quality of life and personality traits in patients with malignant pleural mesothelioma and their first-degree caregivers. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013, 9:1193–1202
12. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real – world population: The Q-VTE Study Cohort. *Am J Med* 2013, 126: 832.e13–21
13. Connors JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2014, 370:2515–2519
14. Carbone M, Pass HI, Miele L, Bocchetta M. New developments about the association of SV40 with human mesothelioma. *Oncogene* 2003, 22:5173–5180
15. Peterson JT, Greenberg D, Buffler PA. Non-Asbestos-Related Malignant Mesothelioma. *Cancer* 1984, 54:951–960
16. Mundt F. Malignant Pleural Mesothelioma: Novel Biomarkers and related pathways. Διαθέσιμο: https://publications.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/41389/Thesis_Filip_Mundt.pdf?sequence=1
17. Pilarski R, Cebulla CM, Massenkil JB, Rai K, Rich T, Strong L et al. Expanding the clinical phenotype of hereditary BAP1 cancer predisposition syndrome, reporting three new cases. *Gen Chromosom Cancer* 2014, 53:177–182
18. Kanarek MS. Mesothelioma from Chrysotile Asbestos: Update. *Ann Epidemiol* 2011, 21:688–697