

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.381-006.32.04:577.21.083

*Абдуллаев А.Г., Шахпазян Н.К., Полоцкий Б. Е., Мехеда Л.В., Давыдов М.И.***МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕЗОТЕЛИОМЫ БРЮШИНЫ**

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, г. Москва

*В статье проведен анализ молекулярно-генетических особенностей мезотелиомы брюшины с целью выявления дифференциально-диагностических признаков этого заболевания, определения основных факторов опухолевого роста, а также выявления путей улучшения современных методов лечения.***Ключевые слова:** мезотелиома брюшины; мезотелиома плевры; гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия; иммуногистохимическое исследование.

MOLECULAR GENETIC FEATURES OF PERITONEAL MESOTHELIOMA

*Abdullaev A.G., Shakhpazyan N.K., Polotskiy B. E., Mekheda L.V., Davydov M.I.*

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

*The article analyzes the molecular genetic features of peritoneal mesothelioma in order to identify differential diagnostic signs of the disease, to identify the factors of tumor growth, as well as identifying ways to improve current treatments.***Key words:** peritoneal mesothelioma; pleural mesothelioma; hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion; immunohistochemical study.

В 1908 г. Miller и Wynn впервые описали «...злокачественную опухоль, исходящую из эндотелия брюшины и продуцирующую мукоидную асцитическую жидкость». Исходя из этого, под мезотелиомой брюшины следует понимать первичную опухоль из клеток мезотелиального происхождения, входящих в состав серозных оболочек. По данным литературы, мезотелиома, является редкой опухолью с частотой 1–2 случая на миллион в мире с предполагаемым уровнем заболеваемости 200–400 пациентов ежегодно, при этом поражение плевры встречается примерно в три раза чаще, чем брюшины (рис. 1–3, см. 3-ю полосу обложки).

**«Место происхождения важно»**

В связи с относительно большей частотой встречаемости основная часть данных литературы о молекулярных особенностях мезотелиомы относится к мезотелиоме плевры. Тем не менее анализ этих данных показывает, что мезотелиома брюшины имеет молекулярные особенности и не всегда с молекулярно-генетической точки зрения сравнима с мезотелиомой плевры. В частности, анализ данных из каталога мутаций COSMIC (<http://cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/projects/cosmic/>) для мезотелиом разного происхождения показывает значительные различия в мутационных профилях (рис. 4 и 5).

Несмотря на небольшое количество образцов мезотелиом брюшины, сведения о которых попали в базу данных, обращает на себя внимание, что основное генетически значимое различие между мезотелиомой плевры и брюшины – частота мутаций гена *EGFR*, кодирующего рецептор эпидермального фактора роста. Частота выявленных, активирующих киназный домен *EGFR* мутаций при мезотелиоме плевры достигает 2% [3], в то время как J. Foster и соавт. [4] провели анализ 29 образцов мезотелиомы брюшины и у 9 (31%) пациентов найдены активирующие мутации гена *EGFR*.

Активирующие мутации гена *EGFR* не имеют достоверной связи с экспрессией *EGFR* и амплификацией участка хромосомы, несущей ген *EGFR*. Так, Y. Enomoto и соавт. [5] проанализировали 22 случая мезотелиомы плевры и 16 – мезотелиомы брюшины, не выявив прямой связи между происхождением мезотелиом и экспрессией *EGFR* (иммуногистохимически), так же как не установлено связи между амплификацией гена *EGFR* (методом флуоресцентной *in-situ* гибридизации (FISH)) и экспрессией белка *EGFR*.

Вопрос о мутационном статусе *EGFR* при мезотелиоме брюшины остается открытым, и мнения ученых по этому поводу в достаточной мере противоречивы [6], возможно, из-за затрудненности широкомасштабных исследований в связи с редкостью данного вида опухоли.

Касаясь вопроса генетических особенностей разных видов мезотелиомы, следует сказать, что в литературе описаны случаи наследственно обусловленных опухолей, связанных с герминогенными мутациями гена *BAP1* (BRCA-ассоциированный протеин 1) [7]. Мутации выявляются приблизительно в 10% случаев спорадической мезотелиомы [8], хотя,

Для корреспонденции: Абдуллаев Амир Гусейнович – научн. сотр. отд-ния хирургического торакального НИИ клинической онкологии; 115448, г. Москва, Каширское шоссе, д.24, e-mail: agulsky@rambler.ru.

Correspondence to: Amir Abdullaev – MD; e-mail: agulsky@rambler.ru.

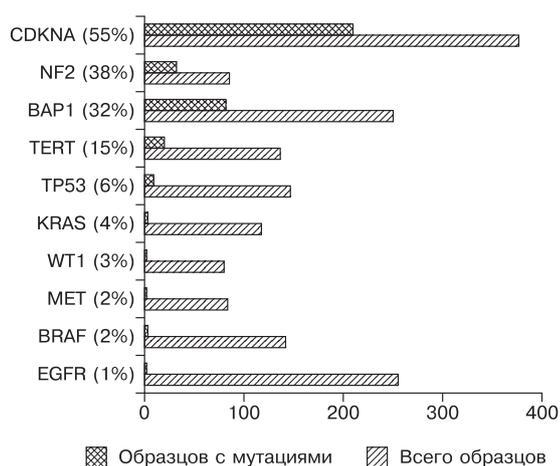


Рис. 4. Мутационный профиль мезотелиомы плевры [1].

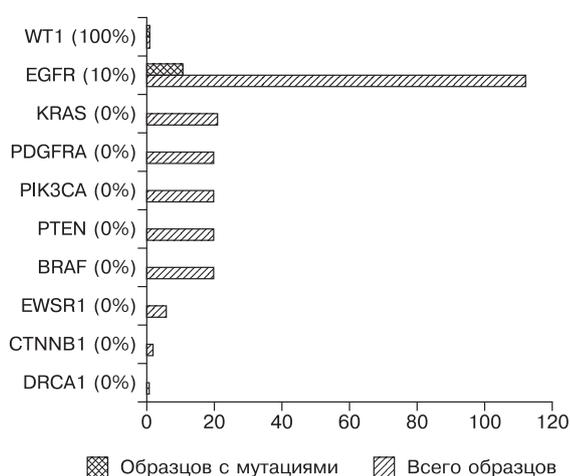


Рис. 5. Мутационный профиль мезотелиомы брюшины [2].

безусловно, частота герминогенных мутаций зависит от популяции. Герминогенные мутации *BAP1* известны как ассоциированные, кроме мезотелиомы, также с ювенильной меланомой и почечно-клеточным раком [9, 10]. Описан случай развития мезотелиомы брюшины у пациентки с синдромом Ли-Фраумени, характеризующимся мутациями в гене *TP53*, кодирующем основной онкосупрессорный белок Р53 (в данном клиническом случае герминогенная мутация *TP53* с.473GA) [11].

#### Дифференциальная диагностика мезотелиомы брюшины молекулярными методами

Качественные и количественные различия экспрессии различных видов белков составляют характерный для каждого вида клеток и тканей портрет. Иммуногистохимия (ИГХ) и иммуноцитохимия (ИЦХ) в настоящее время являются рутинными методами, позволяющими прояснить ряд диагностически важных вопросов. Считается, однако, что нет ни одного патогномоничного для мезотелиомы ИГХ-или ИЦХ-маркера [12, 13]. Также считается, что требуется минимум 2 позитивных и 2 негативных маркера для подтверждения диагноза [12]. Позитивными маркерами мезотелиомы обычно считают кальретицин, D2-40, CK5/6, WT1, ЕМА, мезотелин,

#### Дифференциально-диагностические ИГХ-панели

Дифференциально-диагностический случай	Панель антител
Доброкачественная мезотелиальная пролиферация/мезотелиома	Десмин(+)/ p53 (+); ЕМА(+)[12, 21]
Метастатические карциномы ЖКТ/ мезотелиома	СЕА, МОС-31, CDX-2* [22, 23]
Серозный рак яичников/ мезотелиома	ER, Вег-EP4, PAX8, PAX2, B72.3* [24, 25]
Метастатические карциномы почек/ мезотелиома	клаудин 4, PAX2, PAX8* [26, 27]
Крупноклеточная лимфома/ мезотелиома	CD45 (LCA), CD20 or CD30* [12]
Меланома/мезотелиома	S100; HMB-45* [12]
Ангиосаркома, эпителиоидная гемангиоэндотелиома/ мезотелиома	CD31; CD34* [12]

\* Вместе с положительными маркерами мезотелиомы – кальретицин, D2-40, CK5/6, WT1, ЕМА, мезотелин, тромбомодулин h-CD (h-кальдесмон), HMBE-1.

тромбомодулин, h-CD (h-кальдесмон), HMBE-1. Отрицательными маркерами считают МОС-31, PAX8, PAX2, B72.3, Вег-EP4, B72.3, СЕА и CDX-2, клаудин 4 [13–20]. Таким образом, подбор панели антител зависит от конкретной дифференциально-диагностической задачи. Примеры выборочно используемых антител приведены в табл. 1. Особенностью мезотелиомы брюшины в отличие от мезотелиомы плевры является большая актуальность дифференциальной диагностики с метастатическими опухолями, происходящими из брюшной полости (см. таблицу).

Считается, что ИГХ методы сложно стандартизировать и наблюдается значительная межлабораторная вариабельность, вызванная различием в клонх используемых антител и особенностями обработки биоматериала, что вынуждает каждую отдельную лабораторию валидизировать ИГХ-панели под свои условия. Рекомендуемая чувствительность маркеров мезотелиомы с учетом используемых антител должна быть не менее 80% [12].

ИЦХ потенциально может применяться аналогично ИГХ, но следует учитывать, что возможности жидкостной цитологии в диагностике мезотелиомы ограничены из-за низкой чувствительности (32–76%) [14] и из-за невозможности определить степень инвазии, лучшие результаты достигаются при получении игольного пунктата под контролем ультразвука или компьютерной томографии [14].

Одним из редких примеров дифференциально-диагностической полезности молекулярно-генетического признака является возможность дифференцировать мезотелиому от синовиальной саркомы, так как для синовиальной саркомы характерна транслокация между X и 18-й хромосомами, что может быть выявлено методом FISH [12].

Делеция *CDKN2A* (ген белка-онкосупрессора Р16), по данным Н. Hwang и соавт., является самостоятельным маркером с высокой диагностической значимостью в плане дифференцировки доброкачественных или злокачественных мезотелиальных пролифераций [28].

## Прогноз общей и безрецидивной выживаемости

Прогноз при мезотелиоме зависит от многих факторов, наиболее существенными из которых, как и при большинстве других злокачественных опухолей, являются особенности пролиферации, инвазии и способности к метастазированию опухолевых клеток. В большой степени эти свойства определяются уже гистотипом мезотелиомы. Известно, что при мезотелиоме брюшины чаще, чем при мезотелиоме плевры, встречаются формы с пограничной злокачественностью – высококодифференцированная папиллярная мезотелиома и доброкачественная мультикистозная мезотелиома [29, 30]. Для мезотелиомы брюшины, отличающиеся более неблагоприятным прогнозом смешанные и саркоматоидные типы более редки [14], так что в целом мезотелиома брюшины по сравнению с мезотелиомой плевры более благоприятна.

К молекулярным маркерам прогноза относятся определяемые методом ИГХ маркер пролиферации Ki-67 и противоапоптотический белок BCL-2. К. Pillai и соавт. [32] провели исследование образцов опухоли 42 пациентов с мезотелиомой брюшины и сделали вывод, что Ki-67-BCL2-индекс является значимым прогностическим фактором [31]. Другое исследование, включающее 44 случая мезотелиомы, позволило заключить, что высокая экспрессия BCL2 – благоприятный прогностический признак.

Известно, что патогенез большинства злокачественных опухолей связан с нарушениями регуляции клеточного цикла и апоптоза. Мезотелиома брюшины не является исключением. Самой распространенной мутацией являются мутации гена *CDKN2A*, известного также как *p16*, который кодирует соответствующий белок, активно участвующий в регуляции клеточного цикла, и является, как и p53, ключевым онкосупрессором. Известно, что мутации и различные генетические нарушения, затрагивающие ген *CDKN2A* и экспрессию белка p16, не менее часты и при мезотелиоме брюшины [33, 34]. Так, на 26 образцах мезотелиомы брюшины показано, что делеция *CDKN2A* (делеция сегмента хромосомы 9p21) выявлена в 35% образцов и во всех случаях сопровождается также делецией другого онкосупрессорного гена *MTAP* (метилтиоаденозинфосфорилаза) и утратой экспрессии соответствующих белков, что является неблагоприятным признаком в плане выживаемости больных [35]. Отмечено также, что делеция не единственный механизм утраты способности клеток к экспрессии *p16*, так как авторы отмечают значительно большее количество p16-негативных (по данным ИГХ) опухолей (54%) [35]. Если сравнивать мезотелиому брюшины и плевры, при которой не менее часты нарушения экспрессии *p16*, то очевидна роль метилирования генов онкосупрессоров, таких как *CDKN2A*, *CDKN2B (p15)*, *RASSF1A* [36], что приводит к их инактивации. Также имеется единичное наблюдение гиперметилирования гена *KAZALD1* в клетках саркоматоидной мезотелиомы брюшины [37].

Еще один частый механизм канцерогенеза и им-мортализации клеток – повышение активности теломеразы и альтернативные механизмы восстановления теломерных регионов хромосом [38]. R. Villa и соавт. [39] показали в своей работе, что прогноз

при мезотелиоме брюшины, в клетках которой реализован механизм восстановления длины теломер, достоверно хуже по сравнению с теми опухолями, активность теломеразы в которых не повышена. Авторы использовали в своей работе методики определения уровня мРНК гена теломеразы *TERT*, метод TRAP и оценку длины теломер методом FISH.

Обращает на себя внимание относительно невысокий процент мутаций при мезотелиоме гена *TP53* – одного из главнейших онкосупрессоров (кодирует белок p53). Тем не менее, частые повреждения и нарушения экспрессии гена *CDKN2A*, данные о возможных альтернативных блоках экспрессии *TP53*, в частности микроРНК-34b/c [40], сведения о гиперэкспрессии сурвивина (антиапоптотический белок) [41] в клетках мезотелиомы брюшины говорят о значительных нарушениях в системе контроля пролиферации и апоптоза.

Маркерами неблагоприятного прогноза также могут являться выявляемые методом ИГХ рецептор эфрина EPHB2 [33], цитоплазматическая экспрессия эстрогенового рецептора бета (*ER-β*) [42] и муцин (MUC1) [43].

## Персонализированный подход к лечению

Показанная J. Foster и соавт. [4] высокая частота (31%) активирующих *EGFR*-мутаций у пациентов с мезотелиомой брюшины ставит вопрос о возможности применения EGFR-таргетных препаратов. Те же авторы провели *in vitro* исследование на культуре клеток с трансфекцией мутантного *EGFR* и показали возможную эффективность эрлотиниба для лечения пациентов при наличии активирующих *EGFR*-мутаций [4]. Следует отметить, что виды и частота обнаруженных мутаций [4] значительно отличаются от спектра мутаций гена *EGFR*, характерных для аденокарциномы легкого, для которых лабораторный молекулярно-генетический анализ на *EGFR*-мутации уже стал клиническим стандартом.

Несмотря на эти обнадеживающие данные, группа других исследователей, N. Kalra и соавт. [6], пришла к противоположному выводу – в образцах клеточных культур из 33 мезотелиом брюшины не найдено активирующих *EGFR*-мутаций, и авторами ставится под вопрос оправданность анти-EGFR-терапии.

Возможно, что таргетный подход к лечению мезотелиом может быть аналогичен таковому при других опухолях эпителиального происхождения в связи с частой активацией в клетках типичных для эпителиальных опухолей сигнальных путей MAPK и PI3K/AKT [44, 45], в том числе по аутокринному механизму [46]. В частности, для активации PI3K/AKT пути требуется инактивация онкосупрессора *PTEN*, например делецией во втором экзоне соответствующего гена [44]. Вопрос об эффективности PI3K/AKT-таргетных препаратов остается открытым.

Известные при мезотелиоме мутации гена *NF2* (кодирует белок цитоскелета Мерлин, онкосупрессор), в частности гомозиготные делеции хромосомы 22q12 [34, 47, 48], могут привести к активации mTOR1-пути, что делает опухолевые клетки чувствительными к рапамицину [44].

Как мишень для таргетной терапии на экспериментальных моделях предлагается также ERK5 – одна из ключевых киназ MAPK-клеточного сигналь-

ного пути [49], мезотелин [50], NF2 [51]. Как потенциальная мишень в литературе упомянута карбангидраза 9 [52], участвующая в опухолевом ангиогенезе.

Очевидно, что маркеры эффективности химиотерапии, применяемые при планировании лечения пациентов с другими видами опухолей, применимы и для мезотелиомы. Например, у 54 пациентов с мезотелиомой плевры показана эффективность использования ИГХ маркеров ERCC1, MLH1, MSH2, MSH6 и b3-тубулина при планировании химиотерапии препаратами платины и винорельбином [53, 54]. Вообще, подход к выбору молекулярных предикторов эффективности препаратов платины базируется на большей уязвимости опухолевых клеток из-за массивных нарушений в системе репарации ДНК и регуляции апоптоза, в частности, кроме ERCC1 предлагается в качестве такого маркера сурвивин [41].

Сведения, касающиеся лечения мезотелиомы брюшины пеметрекседом, очень скудны. Ориентируясь на данные, касающиеся мезотелиомы плевры, можно сказать, что активация Р13К/АКТ-пути в том или ином виде через стимуляцию тирозинкиназных рецепторов или мутацией генов, кодирующих белки данного сигнального пути, негативно сказывается на эффективности терапии [46, 55]. Отмечено, что высокая экспрессия остеопонтина (SPP1/OPN) ассоциирована с эффективностью пеметрекседа [55], причем в этом случае анализ экспрессии методом количественной ПЦР оказался чувствительнее ИГХ.

## Заключение

Мезотелиома брюшины – редкая опухоль, происходящая из мезотелия, которая имеет ряд отличий от мезотелиомы плевры, в том числе и на молекулярном уровне, что позволяет рассматривать ее как отдельный вид мезотелиомы. Локализация мезотелиомы брюшины ставит ряд актуальных дифференциально-диагностических задач. Молекулярные особенности опухоли позволяют проводить дифференциальную диагностику с вторичным поражением брюшины и с доброкачественными или реактивными изменениями мезотелия. Прогноз течения мезотелиомы брюшины определяется комплексом клинических, морфологических и молекулярно-генетических факторов. Молекулярный портрет опухоли в силу ее редкости изучен недостаточно, но нарушение экспрессии белка p16 является одним из ключевых механизмов в патогенезе по крайней мере части мезотелиом брюшины. В целом описанные в литературе молекулярные изменения неспецифичны и характерны для многих видов эпителиальных опухолей, тем не менее они могут стать опорной точкой для планирования таргетной терапии, в частности препаратами против EGFR.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue#sn=pleura&ss=all&hn=mesothelioma&sh=all&in=t&src=tissue>
2. <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue#sn=peritoneum&ss=all&hn=mesothelioma&sh=all&in=t&src=tissue>
3. Jänne P.A., Wozniak A.J., Belani C.P., Keohan M.L., Ross H.J., Polikoff J.A. et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. *Clin. Lung. Cancer*. 2005; 7(1): 40–6.
4. Foster J.M., Radhakrishna U., Govindarajan V., Carreau J.H., Gatalica Z., Sharma P. et al. Clinical implications of novel activating EGFR mutations in malignant peritoneal mesothelioma. *World J. Surg. Oncol.* 2010; 8: 88.
5. Enomoto Y., Kasai T., Takeda M., Takano M., Morita K., Kadota E. et al. A comparison of epidermal growth factor receptor expression in malignant peritoneal and pleural mesothelioma. *Pathol. Int.* 2012; 62(4): 226–31.
6. Kalra N., Ashai A., Xi L., Zhang J., Avital I., Raffeld M., Hassan R. Patients with peritoneal mesothelioma lack epidermal growth factor receptor tyrosine kinase mutations that would make them sensitive to tyrosine kinase inhibitors. *Oncol. Rep.* 2012; 27(6): 1794–800.
7. Ribeiro C., Campelos S., Moura C.S., Machado J.C., Justino A., Parente B. Well-differentiated papillary mesothelioma: clustering in a Portuguese family with a germline BAP1 mutation. *Ann. Oncol.* 2013; 24(8): 2147–50.
8. Testa J.R., Cheung M., Pei J., Below J.E., Tan Y., Sementino E. et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet.* 2011; 43(10): 1022–5.
9. Langlais S., Velazquez-Martin J.P., Dubé P., Simpson E.R. et al. Ocular melanoma in a patient successfully treated for diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a case report. *World. J. Surg. Oncol.* 2012; 10: 90.
10. Pilarski R., Cebulla C.M., Massengill J.B., Rai K., Rich T., Strong L. et al. Expanding the clinical phenotype of hereditary BAP1 cancer predisposition syndrome, reporting three new cases. *Genes Chromosom. Cancer*. 2014; 53(2): 177–82.
11. Ceelen W.P., Van Dalen T., Van Bockstal M., Libbrecht L., Sijmons R.H. Malignant peritoneal mesothelioma in a patient with Li-Fraumeni syndrome. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(17): e503–5.
12. Husain A.N., Colby T.V., Ordóñez N.G., Krausz T., Borczuk A., Cagle P.T. et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133(8): 1317–31.
13. Marchevsky A.M. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008; 132(3): 397–401.
14. Husain A.N. Colby T., Ordóñez N., Krausz T., Attanoos R., Beasley M.B. 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.* 2013; 137(5): 647–67.
15. Kindler H.L. Peritoneal mesothelioma: the site of origin matters. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2013: 182–8.
16. Yaziji H., Battifora H., Barry T.S., Hwang H.C., Bacchi C.E., McIntosh M.W. et al. Evaluation of 12 antibodies for distinguishing epithelioid mesothelioma from adenocarcinoma: identification of a three-antibody immunohistochemical panel with maximal sensitivity and specificity. *Mod. Pathol.* 2006; 19(4): 514–23.
17. Gao F.F., Krasinskas A.M., Chivukula M. Is PAX2 a reliable marker in differentiating diffuse malignant mesotheliomas of peritoneum from serous carcinomas of müllerian origin? *Appl. Immunohistochem Mol. Morphol.* 2012; 20(3): 272–6.
18. Taşkın S., Gümüş Y., Kiremitçi S., Kahraman K., Sertçelik A., Ortaç F. Malignant peritoneal mesothelioma presented as peritoneal adenocarcinoma or primary ovarian cancer: case series and review of the clinical and immunohistochemical features. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2012; 5(5): 472–8.
19. Ordóñez N.G. Value of claudin-4 immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2013 May; 139(5): 611–9.
20. Sandeck H.P., Røe O.D., Kjærheim K., Willén H., Larsson E. Reevaluation of histological diagnoses of malignant mesothelioma by immunohistochemistry. *Diagn Pathol.* 2010; 5: 47.
21. Attanoos R.L., Griffin A., Gibbs A.R. The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium: a novel use for desmin and comparative evaluation with

- epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, P-glycoprotein and Bcl-2. *Histopathology*. 2003; 43: 231–8.
22. Shih C.A., Ho S.P., Tsay F.W., Lai K.H., Hsu P.I. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2013; 29(11): 642–5.
  23. Vyas D., Pihl K., Kavuturu S., Vyas A. Mesothelioma as a rapidly developing Giant Abdominal Cyst. *World J. Surg. Oncol.* 2012; 10: 277.
  24. Comin C.E., Saieva C., Messerini L. h-caldesmon, calretinin, estrogen receptor, and Ber-EP4: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating epithelioid peritoneal mesothelioma from serous papillary carcinoma of the ovary. *Am J. Surg Pathol.* 2007; 31(8): 1139–48.
  25. Ordóñez N.G. Value of PAX8, PAX2, claudin-4, and h-caldesmon immunostaining in distinguishing peritoneal epithelioid mesotheliomas from serous carcinomas. *Mod Pathol.* 2013; 26(4): 553–62.
  26. Ordóñez N.G. Value of PAX8, PAX2, napsin A, carbonic anhydrase IX, and claudin-4 immunostaining in distinguishing pleural epithelioid mesothelioma from metastatic renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2013; 26(8): 1132–43.
  27. Ordóñez N.G. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a review and update. *Hum. Pathol.* 2013; 44(1): 1–19.
  28. Hwang H., Tse C., Rodriguez S., Gown A., Chung A. p16 FISH Deletion in Surface Epithelial Mesothelial Proliferations Is Predictive of Underlying Invasive Mesothelioma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2014 May; 38(5): 681–8.
  29. Malpica A., Sant'Ambrogio S., Deavers M.T., Silva E.G. Well-differentiated papillary mesothelioma of the female peritoneum: a clinicopathologic study of 26 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012; 36(1): 117–27.
  30. Baratti D., Vaira M., Kusamura S., D'Amico S., Balestra MR., Cioppa T. et al. Multicystic peritoneal mesothelioma: outcomes and patho-biological features in a multi-institutional series treated by cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010; 36(11): 1047–53.
  31. Pillai K., Pourgholami M.H., Chua T.C., Morris D.L. Ki67-BCL2 index in prognosis of malignant peritoneal mesothelioma. *Am. J. Cancer Res.* 2013; 3(4): 411–23.
  32. Pillai K., Pourgholami M.H., Chua T.C., Morris D.L. Does the expression of BCL2 have prognostic significance in malignant peritoneal mesothelioma? *Am. J. Cancer Res.* 2013; 3(3): 312–22.
  33. Goparaju C., Donington J.S., Hsu T., Harrington R., Hirsch N., Pass H.I. Overexpression of EPH receptor B2 in malignant mesothelioma correlates with oncogenic behavior. *J. Thorac. Oncol.* 2013; 8(9): 1203–11.
  34. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis*. 2013; 34(7): 1413–9.
  35. Krasinskas A.M., Bartlett D.L., Cieply K., Dacic S. CDKN2A and MTAP deletions in peritoneal mesotheliomas are correlated with loss of p16 protein expression and poor survival. *Mod. Pathol.* 2010; 23(4): 531–8.
  36. Destro A., Ceresoli G.L., Baryshnikova E., Garassino I., Zucali P.A., De Vincenzo F. et al. Gene methylation in pleural mesothelioma: correlations with clinico-pathological features and patient's follow-up. *Lung Cancer*. 2008; 59(3): 369–76.
  37. Hama R., Watanabe Y., Shinada K., Yamada Y., Ogata Y., Yoshida Y. et al. Characterization of DNA hypermethylation in two cases of peritoneal mesothelioma. *Tumour Biol.* 2012; 33(6): 2031–40.
  38. Kusamura S., Baratti D., Zaffaroni N., Villa R., Laterza B., Balestra M.R., Deraco M. Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010; 2(1): 12–8.
  39. Villa R., Daidone M.G., Motta R., Venturini L., De Marco C., Vannelli A. et al. N. Multiple mechanisms of telomere maintenance exist and differentially affect clinical outcome in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14(13): 4134–40.
  40. Ueno T., Toyooka S., Fukazawa T., Kubo T., Soh J., Asano H. et al. Preclinical evaluation of microRNA-34b/c delivery for malignant pleural mesothelioma. *Acta Med. Okayama.* 2014; 68(1): 23–6.
  41. Zaffaroni N., Costa A., Pennati M., De Marco C., Affini E., Madeco M. et al. Survivin is highly expressed and promotes cell survival in malignant peritoneal mesothelioma. *Cell Oncol.* 2007; 29: 453–66.
  42. Pillai K., Pourgholami M.H., Chua T.C., Morris D.L. Oestrogen receptors are prognostic factors in malignant peritoneal mesothelioma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2013; 139(6): 987–94.
  43. Pillai K., Pourgholami M.H., Chua T.C., Morris D.L. MUC1 has prognostic significance in malignant peritoneal mesothelioma. *Int. J. Biol. Markers.* 2013; 28(3): 303–12.
  44. López-Lago M.A., Okada T., Murillo M.M., Socci N., Giancotti F.G. Loss of the tumor suppressor gene NF2, encoding merlin, constitutively activates integrin-dependent mTORC1 signaling. *Mol. Cell. Biol.* 2009; 29(15): 4235–49.
  45. Turner K., Varghese S., Alexander H.R. Jr. Current concepts in the evaluation and treatment of patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J. Natl Compr. Canc. Netw.* 2012; 10(1): 49–57.
  46. Cioce M., Canino C., Goparaju C., Yang H., Carbone M., Pass H.I. Autocrine CSF-1R signaling drives mesothelioma chemoresistance via AKT activation. *Cell Death Dis.* 2014; 5:e1167. doi: 10.1038/cddis.2014.136.
  47. Sekido Y. Genomic abnormalities and signal transduction dysregulation in malignant mesothelioma cells. *Cancer Sci.* 2010; 101(1): 1–6.
  48. Izzi V., Masuelli L., Tresoldi I., Foti C., Modesti A., Bei R. Immunity and malignant mesothelioma: from mesothelial cell damage to tumor development and immune response-based therapies. *Cancer Lett.* 2012; 322(1): 18–34.
  49. Shukla A., Miller J.M., Cason C., Sayan M., MacPherson M.B., Beuschel S.L. et al. Extracellular signal-regulated kinase 5: a potential therapeutic target for malignant mesotheliomas. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19(8): 2071–83.
  50. Tang Z., Qian M., Ho M. The role of mesothelin in tumor progression and targeted therapy. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2013; 13(2): 276–80.
  51. Sekido Y. Inactivation of Merlin in malignant mesothelioma cells and the Hippo signaling cascade dysregulation. *Pathol Int.* 2011; 61(6): 331–44.
  52. Capkova L., Koubkova L., Kodet R. Expression of carbonic anhydrase IX (CAIX) in malignant mesothelioma. An immunohistochemical and immunocytochemical study. *Neoplasma.* 2014; 61(2): 161–9.
  53. Zimling Z.G., Sørensen J.B., Gerds T.A., Bech C., Andersen C.B., Santoni-Rugiu E. A biomarker profile for predicting efficacy of cisplatin-vinorelbine therapy in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012; 70(5): 743–54.
  54. Ting S., Mairinger F.D., Hager T., Welter S., Eberhardt W.E., Wohlschlaeger J. et al. ERCC1, MLH1, MSH2, MSH6, and  $\beta$ III-tubulin: resistance proteins associated with response and outcome to platinum-based chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Clin. Lung Cancer.* 2013; 14(5): 558–67.
  55. Takeuchi S., Seike M., Noro R., Soeno C., Sugano T., Zou F. et al. Significance of osteopontin in the sensitivity of malignant pleural mesothelioma to pemetrexed. *Int. J. Oncol.* 2014; 44(6): 1886–94.

Поступила 22.05.14  
Received 22.05.14