

11

Classification histologique et pathologie moléculaire

Dans la littérature, on trouve les termes synonymes couramment utilisés de « mésothéliome malin » ou « mésothéliome ». Le mésothéliome est une tumeur primitive maligne qui se développe localement dans la plèvre, le péritoine, le péricarde ou la vaginale testiculaire, puis diffuse et envahit massivement les cavités. On distingue classiquement le mésothéliome malin diffus, le mésothéliome malin localisé et les autres tumeurs d'origine mésothéliale. Le mésothéliome malin diffus est une tumeur issue de la transformation néoplasique des cellules mésothéliales, cellules qui tapissent les séreuses. La plèvre constitue la localisation initiale la plus fréquente du mésothéliome, avec environ 90 % des cas, la localisation péricardique étant rare. Le mésothéliome péritonéal représente environ 10 % des cas de mésothéliome. Les données présentées dans ce chapitre concernent principalement la localisation pleurale de cette maladie, sauf indication contraire.

Histologie

Sur le plan histologique, selon la classification de l'OMS, le mésothéliome malin diffus se présente sous une forme épithélioïde, sarcomatoïde, desmoplastique ou biphasique, cette dernière présentant une association des deux types, épithélioïde et sarcomatoïde (tableau 11.1) (Churg et coll., 2004). Il est à noter que la terminologie utilisée dans la classification de l'OMS n'est pas universellement employée, et les termes de mésothéliome épithélial, sarcomateux ou mixte, plus appropriés sur la base des données histologiques et embryologiques, sont fréquemment utilisés à la place, respectivement, de épithélioïde, sarcomatoïde et biphasique (Churg et coll., 2006). À côté de ces mésothéliomes malins diffus, on définit le mésothéliome malin localisé et les autres tumeurs d'origine mésothéliale : mésothéliome papillaire bien différencié (*Well Differentiated Papillary Mesothelioma*, WDPM) et les

tumeurs adénomatoïdes (tableau 11.I). La plupart des mésothéliomes sont de type épithélial (environ 60 %), le reste se répartissant dans des proportions voisines entre les phénotypes sarcomatoïde et biphasique. Récemment, une conférence d'experts sur le mésothéliome a recommandé d'utiliser la classification de l'OMS 2004 des tumeurs mésothéliales comme référence pour le diagnostic de cette tumeur (Churg et coll., 2004 ; Scherpereel, 2007). C'est la plasticité des cellules mésothéliales qui, s'exprimant dans ces différents phénotypes, rend difficile le diagnostic de mésothéliome, ainsi que la confusion possible avec des métastases pleurales. En France, il existe une procédure de certification des mésothéliomes par la structure « Mésopath » (groupe d'anatomopathologistes spécialisés) pour l'identification des cas difficiles.

Le mésothéliome épithélioïde est une prolifération de cellules de type épithélial ; son architecture est tubulo-papillaire ou adénomatoïde, mais peut aussi réaliser des travées ou nappes de cellules larges non cohésives (Galateau-Sallé et coll., 2006). Ce type de mésothéliome est très pléiomorphe, y compris au sein d'une même tumeur, et peut revêtir des formes anaplasiques. Les mitoses sont rares, sauf dans les formes peu différenciées. Le stroma fibreux des mésothéliomes épithélioïdes peut être plus ou moins dense et de degré de cellularité variable. Ces différentes variantes rendent le diagnostic histologique difficile, nécessitant des analyses immunohistochimiques complémentaires (Galateau-Sallé et coll., 2006). La forme épithéliale de mésothéliome est parfois difficile à différencier de l'adénocarcinome métastatique, en particulier d'origine mammaire chez la femme, ou de l'extension d'un adénocarcinome pulmonaire.

Tableau 11.I : Classification des tumeurs mésothéliales

Type de tumeur	Code ICD-O ^a	% ^b
Mésothéliome malin diffus	9050/3	
Mésothéliome épithélioïde	9052/3	50-70
Mésothéliome sarcomatoïde	9051/3	10-20
Mésothéliome desmoplastique	9051/3	≈ 2
Mésothéliome biphasique	9053/3	10-20
Mésothéliome malin localisé	9050/3	ND ^c
Autres tumeurs d'origine mésothéliale		
Mésothéliome papillaire bien différencié	9052/1	ND
Tumeur adénomatoïde	9054/0	ND

^a Code morphologie de l'ICD-O (*International Classification of Diseases for Oncology*) et de SNOMED International (*Systematized Nomenclature of Medicine* ; <http://snomed.org>). Le codage « /0 » s'applique aux tumeurs bénignes, « /3 » aux tumeurs malignes et « /1 » pour les formes incertaines ou limites

^b Pourcentage parmi les cas de mésothéliome malin diffus

^c Non déterminé

Le mésothéliome sarcomatoïde est constitué de la prolifération de cellules fusiformes à orientation ordonnée en faisceaux ou aléatoire ; leur aspect, en microscopie optique, ressemble au fibrosarcome ou à l'histiofibrosarcome. Ce type de mésothéliome présente également de nombreuses formes variantes, telles que des formes à différenciation osseuse ou cartilagineuse (Churg et coll., 2004).

Le mésothéliome desmoplastique est un sous-type très agressif de mésothéliome sarcomatoïde. Cette variante est rare et ne représente qu'environ 2 % des mésothéliomes validés par le groupe Mésopath (Galateau-Sallé et coll., 2006). Ce type de mésothéliome montre une prédominance de tissu conjonctif et des cellules éparées, présentes dans plus de 50 % de la tumeur. La forme desmoplastique de mésothéliome peut être prise pour une pleurésie organisée ou une pachypleurite. La difficulté de diagnostic se situe, en outre, au niveau de la distinction du caractère malin de la lésion. Les arguments en faveur d'une malignité sont la présence de cellules sarcomatoïdes dans le tissu pleural adipeux, de foyers de nécrose en dehors d'un contexte inflammatoire et la présence de cellules situées entre les cellules du tissu adipeux, positives pour les cytokératines (Galateau-Sallé et coll., 2006).

Pour considérer qu'un mésothéliome est de type biphasique, il faut que le pourcentage de cellules épithéliales ou fusiformes dans la tumeur soit environ de 10 %.

Il existe d'autres tumeurs d'origine mésothéliale, plus récemment décrites, comme le WDPM. Ce dernier type se distingue des autres mésothéliomes par la longue survie des patients (Galateau-Sallé et coll., 2004). Dans ce type de mésothéliome, les cellules mésothéliales se développent à la surface de la plèvre, sans envahir le tissu sous-jacent. Il s'agit d'une prolifération de cellules sans atypie cytonucléaire, ce qui rend le diagnostic difficile par rapport à une hyperplasie mésothéliale atypique (Galateau-Sallé et coll., 2006).

Par ailleurs, des tumeurs plus rares localisées à la plèvre, peuvent être confondues avec le mésothéliome, comme l'hémangioendothéliome épithélioïde, le sarcome synovial, le thymome intrapleurale, le mélanome métastatique envahissant la plèvre, le lymphome malin à grandes cellules et divers carcinomes (rein, vessie) (Galateau-Sallé et coll., 2006).

L'immunohistochimie est indispensable au diagnostic. Les cellules de mésothéliome sont positives pour plusieurs cytokératines, incluant les cytokératines 5/6, la vimentine, la calrétinine, l'EMA (*Epithelial Membrane Antigen*), la mésothéline et WT1. L'utilisation d'anticorps dirigés contre les cytokératines est utile pour l'identification des mésothéliomes. Les anticorps reconnaissant un large spectre de cytokératines (AE1/AE3, KL1) sont nécessaires pour l'identification de mésothéliomes sarcomatoïdes mais ne permettent pas la distinction entre mésothéliome épithélioïde et adénocarcinome. En revanche, les cytokératines 5/6, habituellement absentes des adénocarcinomes d'origine broncho-pulmonaire, sont l'un des marqueurs différentiels entre ce

type de tumeur et le mésothéliome épithélioïde. Selon le groupe Mésopath, 20 % des cas de mésothéliomes sarcomatoïdes expriment ces types de filaments intermédiaires (Galateau-Sallé et coll., 2006). La vimentine est exprimée dans les mésothéliomes sarcomatoïdes et la coexpression de cyto-kératines et de vimentine est un élément en faveur du mésothéliome. La vimentine n'est toutefois pas un marqueur différentiel de l'adénocarcinome car cette protéine peut s'exprimer à la fois dans les cellules de mésothéliome et d'adénocarcinome, avec une positivité variable d'un mésothéliome à l'autre. La calrétinine est un bon marqueur du mésothéliome épithélioïde et est exprimée dans 30 % des mésothéliomes sarcomatoïdes (Galateau-Sallé et coll., 2006). Des marqueurs membranaires sont également utiles pour identifier le mésothéliome. Un marquage membranaire au moyen d'anticorps dirigés contre l'EMA ou contre la mésothéline est en faveur d'un mésothéliome. À ce jour, la forme WDPM possède les mêmes caractéristiques immunohisto-chimiques que le mésothéliome épithélioïde. Le diagnostic différentiel repose essentiellement sur des critères morphologiques d'invasion du tissu adipeux (plèvre pariétale) ou de la limitante élastique (plèvre viscérale) (Churg et coll., 2004).

En revanche, ces cellules n'expriment pas l'antigène carcinoembryonnaire (ACE), ce qui permet de différencier les cellules mésothéliales et les cellules d'adénocarcinomes métastatiques. D'autres antigènes membranaires, LeuM1, B72.3 ou Ber-EP4 ainsi que TTF1 (*Thyroid Transcription Factor 1*) ne sont pas présents dans les cellules de mésothéliome. En général, on considère que 2 marqueurs positifs et 2 marqueurs négatifs, clairement déterminés, sont suffisants pour une identification correcte du mésothéliome. Une étude effectuée par le groupe Mésopath, portant sur 880 cas, a conclu à une spécificité de 98,7 % et une sensibilité de 91,3 % pour le diagnostic de mésothéliome épithélioïde, par l'association de 2 anticorps négatifs (ACE monoclonal et Ber-EP4) et de 2 anticorps positifs (calrétinine et EMA) (Galateau-Sallé et coll., 2006).

À titre complémentaire, les tumeurs peuvent être analysées en microscopie électronique à transmission. Cette analyse est très utile lorsque les critères immunohistochimiques sont peu contributifs pour le diagnostic. Les cellules mésothéliales reposent sur une lame basale ; leurs caractéristiques de différenciation ultrastructurale sont la présence de microvillosités longues, flexueuses et branchées, de filaments intermédiaires souvent périnucléaires, de cyto-kératines et de jonctions intercellulaires (desmosomes et autres types de jonctions) (Wang, 1996). Les microvillosités des cellules mésothéliales sont distinctes des villosités, plus courtes et non branchées, des adénocarcinomes. En microscopie électronique, les mésothéliomes sarcomatoïdes peuvent présenter des villosités, mais ce critère de différenciation est peu fréquent ; des jonctions intercellulaires ou des desmosomes sont parfois identifiés. Lorsque des caractéristiques mésothéliales sont trouvées dans des tumeurs fusiformes, cela est en faveur d'un mésothéliome sarcomatoïde. Si

la présence de caractères relatifs à la cellule mésothéliale est une aide précieuse au diagnostic, l'absence de ces critères ne permet pas d'exclure le diagnostic de mésothéliome, sauf mise en évidence de caractéristiques d'autres tumeurs.

Parmi les autres tumeurs mésothéliales, le mésothéliome malin localisé présente les mêmes aspects morphologiques que les 3 types majeurs de mésothéliome malin diffus. Il doit être distingué de la tumeur pleurale bénigne fibreuse solitaire de la plèvre et de la forme localisée d'une métastase de sarcome. L'expression de cytokératines est un élément en faveur du diagnostic de mésothéliome.

Pathologie moléculaire

Les analyses cytogénétiques et de perte d'hétérozygotie dans les mésothéliomes ont montré l'existence de multiples remaniements, et des délétions fréquentes. Les altérations, numériques et structurales, affectent en particulier les chromosomes 1, 3, 4, 6, 9, 13, 15 et 22 (Murthy et Testa, 1999 ; Sandberg et Bridge, 2001). Des anomalies récurrentes concernent particulièrement une monosomie des chromosomes 4 et 22, une polysomie des chromosomes 5, 7 et 20, et des pertes de régions 1p21-p22, 3p21, 6q15-q21, 9p21-p22, et 22q12 (Sandberg et Bridge, 2001). En général, plusieurs anomalies cytogénétiques sont présentes dans les mésothéliomes, suggérant qu'elles participent aux différentes étapes de l'initiation et/ou de la progression tumorale.

Des gènes suppresseurs de tumeur sont susceptibles d'être localisés dans les régions délétées. Les analyses moléculaires des mésothéliomes ont confirmé la perte de gènes localisés dans les régions présentant des délétions. Une codélétion des gènes suppresseurs de tumeurs *P16/CDKN2A* et *P15/CDKN2B*, situés au locus *INK4*, a été mise en évidence. Ces gènes codent pour des protéines inhibitrices de la progression du cycle cellulaire, respectivement $p16^{INK4A}$ et $p15^{INK4B}$. Le locus *INK4A* code également pour un produit d'épissage alternatif $p14^{ARF}$ qui joue un rôle dans le contrôle du niveau de stabilisation de la protéine *p53*, protéine régulatrice de nombreuses fonctions cellulaires, comme le contrôle du cycle cellulaire en réponse à des lésions de l'ADN et à l'apoptose. Ces résultats montrent que les cellules de mésothéliome présentent une altération du contrôle de la prolifération cellulaire, ce qui est un élément favorisant l'instabilité génétique des cellules et leur évolution tumorale.

Le gène *NF2* suppresseur de tumeur, est localisé dans la région remaniée du chromosome 22. Des mutations germinales de ce gène prédisposent à la neurofibromatose de type 2, mais ne prédisposent pas au développement de mésothéliome chez les sujets affectés par cette pathologie (De Rienzo et

Testa, 2000). Ce gène code pour une protéine de liaison entre la membrane et des protéines du cytosquelette ; cette protéine régule la prolifération de certains types cellulaires, ainsi que la stabilité des jonctions cellulaires. *NF2* n'est pas connu pour être fréquemment muté dans les cancers (Arakawa et coll., 1994 ; Bianchi et coll., 1994 ; Yaegashi et coll., 1995). À présent, on ignore le rôle joué par ce gène dans la tumorigenèse mésothéliale mais son inactivation fréquente dans le mésothéliome suggère une fonction spécifique dans ces cellules.

Contrairement à ce qui est observé dans de nombreuses tumeurs, le gène *TP53* présente plus rarement des mutations dans le mésothéliome (Metcalf et coll., 1992 ; Mor et coll., 1997 ; Vivo et coll., 2003). Toutefois, la protéine p53 peut être inactivée par son association avec la protéine Tag du virus SV40 dans les tumeurs qui expriment cette protéine virale (Murthy et Testa, 1999).

Un certain nombre de travaux ont suggéré que plusieurs voies de signalisation étaient susceptibles d'activer la prolifération des cellules de mésothéliome de manière paracrine ou autocrine. Les facteurs de croissance concernés sont le PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*), l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*), le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) et le HGF/SF (*Hepatocyte Growth Factor/Scattering Factor*) (Masood et coll., 2003 ; Whitson et Kratzke, 2006). Le PDGF et l'IGF-I stimulent la production, par les cellules mésothéliales normales, d'acide hyaluronique, facteur de croissance pour les cellules tumorales (Heldin et coll., 1992 ; Honda et coll., 1991). HGF/SF stimule la mobilité et la croissance des cellules de mésothéliome par l'intermédiaire du récepteur c-met (Harvey et coll., 1998 ; Klominek et coll., 1998 ; Harvey et coll., 2000 ; Jagadeeswaran et coll., 2006). Par ailleurs, une activité élevée de la voie de signalisation passant par AKT/PKB a été observée dans les cellules de mésothéliome (Altomare et coll., 2005). Ces différentes voies sont des cibles potentielles pour des molécules pharmacologiques destinées à inhiber la croissance tumorale.

Les cellules de mésothéliome montrent une résistance à l'apoptose, mais les mécanismes de cette résistance ne sont pas élucidés dans ce type de tumeur. Certains mécanismes peuvent être suggérés, tels que l'augmentation de l'expression de facteurs anti-apoptotiques ou l'inactivation de la protéine p53 (cf. ci-dessus). Dans le mésothéliome, il semble qu'il y ait un déséquilibre entre l'expression de facteurs pro- et anti-apoptiques. Le facteur anti-apoptotique Bcl-x présente une expression élevée (Ozvaran et coll., 2004), et la diminution de son expression, au moyen d'inhibiteurs spécifiques, rend ces cellules plus sensibles à l'apoptose (Cao et coll., 2002 ; Hopkins-Donaldson et coll., 2003). Pour un autre facteur anti-apoptotique, Bcl-2, son niveau d'expression par rapport au facteur pro-apoptotique, Bax, ne peut expliquer la résistance à l'apoptose (Narasimhan et coll., 1998). En revanche, une augmentation de l'expression de Bax est associée à une augmentation de

mort cellulaire par apoptose (Cao et coll., 2002). Récemment, un rôle de la voie de signalisation Wnt a été rapporté par plusieurs auteurs qui ont montré que l'inhibition de cette voie était susceptible d'induire l'apoptose dans les cellules de mésothéliome (He et coll., 2004 ; You et coll., 2004).

Il n'y a pas actuellement de données permettant de proposer un schéma résumant les étapes de l'évolution tumorale des cellules mésothéliales, depuis un stade pré-néoplasique jusqu'à un stade métastatique. Toutefois Sandberg et Bridge (2001) ont proposé une séquence d'altérations génétiques dans laquelle l'étape initiale consisterait en une inactivation des gènes *P16/CDKN2A* et *P15/CDKN2B*, suivie par une inactivation du gène *NF2*, puis de gènes localisés sur les chromosomes 11, 6 et 3. Ce schéma reste hypothétique et ne s'appliquerait qu'à certains mésothéliomes.

Des données récentes ont été apportées par l'utilisation de méthodes pangénomiques, pour une meilleure identification des mésothéliomes sur la base d'analyses transcriptomiques comparatives des ARNm exprimés dans les adénocarcinomes et les mésothéliomes. Gordon et coll. (2002), à partir de l'étude de tumeurs, suggèrent que la discrimination, peut être faite par l'évaluation du rapport d'expression de couples de 8 gènes. Toutefois, cette discrimination n'a pas été retrouvée à partir de liquides pleuraux (Holloway et coll., 2006). Dans cette étude, les auteurs ont en revanche détecté 17 gènes permettant de distinguer les cellules de mésothéliome et d'adénocarcinome. Les données de transcriptome ont également été analysées dans le but de prévoir la survie des patients. Certains auteurs ont pu définir une liste de gènes prédictifs ; toutefois leur validité a été récemment remise en question (Gordon et coll. 2003 ; Pass et coll., 2004 ; Gordon et coll., 2005 ; Lopez-Rios et coll., 2006). Ces approches restent du domaine de la recherche, mais elles se développent actuellement, et il sera intéressant de tenir compte des résultats qu'elles apporteront.

Dans un souci d'amélioration diagnostique du mésothéliome, d'autres types d'analyses ont porté sur la quantification de protéines sériques, en particulier la mésothéline et, plus récemment l'ostéopontine (Pass et coll., 2005 ; Robinson et coll., 2005 ; Hassan et coll., 2006 ; Scherpereel et coll., 2006 ; Creaney et coll., 2007, Cristaudo et coll., 2007). Ces travaux montrent que la concentration en mésothéline, dans le sérum ou le liquide pleural ou péritonéal, est plus élevée dans les cas de mésothéliome, comparativement à des contrôles et/ou, selon les auteurs, à des cancers du poumon, métastases pleurales ou pathologies pleurales bénignes. La spécificité et la sensibilité de la mesure de la mésothéline varient d'un auteur à l'autre, reflétant probablement des différences de méthode de dosage et du type de population étudiée. Actuellement, le dosage de la mésothéline peut être utile pour une aide supplémentaire au diagnostic, et comme facteur pronostique indépendant de survie. Ces approches continuent à faire l'objet de recherches pour définir l'intérêt de leur mesure en tant que biomarqueur de la pathologie, ce qui

peut présenter un intérêt non seulement pour le diagnostic mais pour le suivi de la réponse thérapeutique des patients.

Mésothéliomes expérimentaux

Actuellement, plusieurs travaux sont développés pour reproduire des mésothéliomes expérimentaux, en particulier murins, ressemblant le plus possible aux mésothéliomes humains. Une modélisation génétique des tumeurs peut être actuellement abordée selon une stratégie raisonnée, tenant compte des anomalies génétiques somatiques détectées dans les tumeurs humaines (Balmain, 2002). L'objectif est de permettre de développer des stratégies thérapeutiques pré-cliniques sur des tumeurs possédant des caractéristiques morphologiques et moléculaires les plus proches possibles des tumeurs humaines.

Une étude récente a montré que l'exposition de souris hémizygotés (*Nf2^{+/-}*) à des fibres d'amiante (crocidolite) provoquait la survenue de mésothéliomes présentant des caractéristiques morphologiques et génétiques similaires à celles détectées chez l'Homme (inactivation de *Nf2* et des gènes au locus *INK4*), et dans un contexte clinique tout à fait similaire (Fleury-Feith et coll., 2003 ; Altomare et coll., 2005 ; Lecomte et coll., 2005). Ces animaux développaient davantage de tumeurs que leurs contreparties sauvages, suggérant une plus grande susceptibilité à l'amiante. Des altérations génétiques similaires ont été obtenues chez des souris de même type, exposées à des fibres céramiques réfractaires (Andujar et coll., 2007). Cela montre l'importance des gènes étudiés dans l'oncogenèse mésothéliale, et apporte des éléments positifs à la validation de ce modèle murin de mésothéliome.

En conclusion, le mésothéliome est une tumeur pléiomorphe. Cette diversité morphologique rend parfois difficile le diagnostic, mais l'association de plusieurs marqueurs immunohistochimiques permet d'identifier les cellules mésothéliales avec une bonne spécificité et sensibilité. De plus, si nécessaire, la certification du diagnostic est effectuée par un groupe d'experts anatomopathologistes (groupe Mésopath).

L'identification de marqueurs sériques du mésothéliome fait actuellement l'objet de protocoles de recherche clinique.

Les analyses physiopathologiques des mésothéliomes ont suggéré que plusieurs voies de réponse à des facteurs de croissance étaient susceptibles d'activation dans les cellules mésothéliales tumorales. Les études transcriptomiques et protéomiques actuellement en développement devraient permettre de préciser les voies de transformation des cellules mésothéliales et de définir de nouvelles cibles thérapeutiques.

L'analyse génétique des tumeurs a permis de mettre en évidence des altérations sur des gènes suppresseurs de tumeur, caractérisant le mésothéliome.

Des recherches doivent se poursuivre dans ce domaine pour améliorer la connaissance de la génétique de cette tumeur. Grâce à ces données, il a été possible de reproduire des mésothéliomes chez la souris transgénique exposée à l'amiante, confirmant le rôle de ces gènes dans la cancérogenèse mésothéliale, et permettant d'envisager de générer des mésothéliomes expérimentaux le plus proche possible des tumeurs humaines, pour progresser dans la définition des stratégies thérapeutiques à proposer.

BIBLIOGRAPHIE

ALTOMARE DA, VASLET CA, SKELE KL, DE RIENZO A, DEVARAJAN K, et coll. A mouse model recapitulating molecular features of human mesothelioma. *Cancer Res* 2005, **65** : 8090-8095

ANDUJAR P, LECOMTE C, RENIER A, FLEURY-FEITH J, KHEUANG L, et coll. Clinicopathological features and somatic gene alterations in refractory ceramic fibre-induced murine mesothelioma reveal mineral fibre-induced mesothelioma identities. *Carcinogenesis* 2007, **28** : 1599-1605

ARAKAWA H, HAYASHI N, NAGASE H, OGAWA M, NAKAMURA Y. Alternative splicing of the NF2 gene and its mutation analysis of breast and colorectal cancers. *Hum Mol Genet* 1994, **3** : 565-568

BALMAIN A. Cancer as a complex genetic trait: tumor susceptibility in humans and mouse models. *Cell* 2002, **108** : 145-152

BIANCHI AB, HARA T, RAMESH V, GAO J, KLEIN-SZANTO AJ, et coll. Mutations in transcript isoforms of the neurofibromin 2 gene in multiple human tumour types. *Nat Genet* 1994, **6** : 185-192

CAO XX, MOHUIDDIN I, CHADA S, MHASHILKAR AM, OZVARAN MK, et coll. Adenoviral transfer of mda-7 leads to BAX up-regulation and apoptosis in mesothelioma cells, and is abrogated by over-expression of BCL-XL. *Mol Med* 2002, **8** : 869-876

CHURG A, ROGGLI V, GALATEAU-SALLE F, CAGLE P, GIBBS A, et coll. Mesothelioma. In : Pathology and Genetics of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. TRAVIS WD, BRAMBILLA E, MÜLLER-HERMELINK K, HARRIS CC (eds). WHO Publications, Lyon, vol. 10, 2004 : 128-140

CHURG A, CAGLE PHT, ROGGLI VL. Diffuse malignant tumors of the serosal membranes. In : AFIP Atlas of Tumor Pathology. American Registry of Pathology Washington, DC, Fourth series, Fascicle 3, 2006 : 33-82

CREANEY J, YEOMAN D, NAUMOFF L, HOF M, SEGAL A, et coll. Soluble mesothelin in effusions - a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007, **62** : 569-576

CRISTAUDO A, FODDIS R, VIVALDI A, GUGLIELMI G, DIPALMA N, et coll. Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007, **13** : 5076-5081

DE RIENZO A, TESTA JR. Recent advances in the molecular analysis of human malignant mesothelioma. *Clin Ther* 2000, **151** : 433-438

FLEURY-FEITH J, LECOMTE C, RENIER A, MATRAT M, KHEUANG L, et coll. Hemizyosity of Nf2 is associated with increased susceptibility to asbestos-induced peritoneal tumours. *Oncogene* 2003, **22** : 3799-3805

GALATEAU-SALLE F, VIGNAUD JM, BURKE L, GIBBS A, BRAMBILLA E, et coll. Well-differentiated papillary mesothelioma of the pleura: a series of 24 cases. *Am J Surg Pathol* 2004, **28** : 534-540

GALATEAU-SALLE F, COPIN MC, DELAJARTE AY, VIGNAUD JM, ASTOUL P, et coll. Quels critères pour le diagnostic anatomopathologique du mésothéliome pleural malin ? *Rev Mal Respir* 2006, **23** : 11S37-11S44

GORDON GJ, JENSEN RV, HSIAO LL, GULLANS SR, BLUMENSTOCK JE, et coll. Translation of microarray data into clinically relevant cancer diagnostic tests using gene expression ratios in lung cancer and mesothelioma. *Cancer Res* 2002, **62** : 4963-4967

GORDON GJ, JENSEN RV, HSIAO LL, GULLANS SR, BLUMENSTOCK JE, et coll. Using gene expression ratios to predict outcome among patients with mesothelioma. *J Natl Cancer Inst* 2003, **95** : 598-605

GORDON GJ, ROCKWELL GN, GODFREY PA, JENSEN RV, GLICKMAN JN, et coll. Validation of genomics-based prognostic tests in malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2005, **11** : 4406-4414

HARVEY P, WARN A, DOBBIN S, ARAKAKI N, DAIKUHARA Y, et coll. Expression of HGF/SF in mesothelioma cell lines and its effects on cell motility, proliferation and morphology. *Br J Cancer* 1998, **77** : 1052-1059

HARVEY P, CLARK IM, JAURAND MC, WARN RM, EDWARDS DR. Hepatocyte growth factor/scatter factor enhances the invasion of mesothelioma cell lines and the expression of matrix metalloproteinases. *Br J Cancer* 2000, **83** : 1147-1153

HASSAN R, REMALEY AT, SAMPSON ML, ZHANG J, COX DD, et coll. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2006, **12** : 447-453

HE B, YOU L, UEMATSU K, XU Z, LEE AY, et coll. A monoclonal antibody against Wnt-1 induces apoptosis in human cancer cells. *Neoplasia* 2004, **6** : 7-14

HELDIN P, ASPLUND T, YTTERBERG D, THELIN S, LAURENT TC. Characterization of the molecular mechanisms involved in the activation of hyaluronan synthetase by platelet-derived growth factor in human mesothelial cells. *Biochem J* 1992, **283** : 165-170

HOLLOWAY AJ, DIYAGAMA DS, OPESKIN K, CREANEY J, ROBINSON BW, et coll. A molecular diagnostic test for distinguishing lung adenocarcinoma from malignant mesothelioma using cells collected from pleural effusions. *Clin Cancer Res* 2006, **12** : 5129-5135

HONDA A, NOGUCHI N, TAKEHARA H, OHASHI Y, ASUWA N, et coll. Cooperative enhancement of hyaluronic acid synthesis by combined use of IGF-I and EGF, and

inhibition by tyrosine kinase Inhibitor genistein, in cultured mesothelial cells from rabbit pericardial cavity. *J Cell Sci* 1991, **98** : 91-98

HOPKINS-DONALDSON S, CATHOMAS R, SIMOES-WUST AP, KURTZ S BELYANSKAYA L, et coll. Induction of apoptosis and chemosensitization of mesothelioma cells by Bcl-2 and Bcl-xL antisense treatment. *Int J Cancer* 2003, **106** : 160-166

JAGADEESWARAN R, MA PC, SEIWERT TY, JAGADEESWARAN S, ZUMBA O, et coll. Functional analysis of c-Met/hepatocyte growth factor pathway in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res* 2006, **66** : 352-361

KLOMINEK J, BASKIN B, LIU Z, HAUZENBERGER D. Hepatocyte growth factor/scatter factor stimulates chemotaxis and growth of malignant mesothelioma cells through c-met receptor. *Int J Cancer* 1998, **76** : 240-249

LECOMTE C, ANDUJAR P, RENIER A, KHEUANG L, ABRAMOWSKI V, et coll. Similar tumor suppressor gene alteration profiles in asbestos-induced murine and human mesothelioma. *Cell Cycle* 2005, **4** : 1862-1869

LOPEZ-RIOS F, CHUAI S, FLORES R, SHIMIZU S, OHNO T, et coll. Global gene expression profiling of pleural mesotheliomas: overexpression of aurora kinases and P16/CDKN2A deletion as prognostic factors and critical evaluation of microarray-based prognostic prediction. *Cancer Res* 2006, **66** : 2970-2979

MASOOD R, KUNDRA A, ZHU S, XIA G, SCALIA P, et coll. Malignant mesothelioma growth inhibition by agents that target the VEGF and VEGF-C autocrine loops. *Int J Cancer* 2003, **104** : 603-610

METCALF RA, WELSH JA, BENNETT WP, SEDDON MB, LEHMAN TA, et coll. p53 and Kirsten-ras mutations in human mesothelioma cell lines. *Cancer Res* 1992, **52** : 2610-2615

MOR O, YARON P, HUSZAR M, YELLIN A, JAKOBOVITZ O, et coll. Absence of p53 mutations in malignant mesothelioma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997, **16** : 9-13

MURTHY SS, TESTA JR. Asbestos, chromosomal deletions, and tumor suppressor gene alterations in human malignant mesothelioma. *J Cell Physiol* 1999, **180** : 150-157

NARASIMHAN SR, YANG L, GERWIN BI, BROADDUS VC. Resistance of pleural mesothelioma cell lines to apoptosis : relation to expression of Bcl-2 and Bax. *Am J Physiol* 1998, **275** : L165-L171

OZVARAN MK, CAO XX, MILLER SD, MONIA BA, HONG WK, et coll. Antisense oligonucleotides directed at the bcl-xl gene product augment chemotherapy response in mesothelioma. *Mol Cancer Ther* 2004, **3** : 545-550

PASS HI, LIU Z, WALI A, BUENO R, LAND S, et coll. Gene expression profiles predict survival and progression of pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2004, **10** : 849-859

PASS HI, LOTT D, LONARDO F, HARBUT M, LIU Z, et coll. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005, **353** : 1564-1573

ROBINSON BW, CREANEY J, LAKE R, NOWAK A, MUSK AW, et coll. Soluble mesothelin-related protein a blood test for mesothelioma. *Lung Cancer* 2005, **49** : S109-S111

SANDBERG AA, BRIDGE JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. Mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 2001, **127** : 93-110

SCHERPEREEL A. Guidelines of the French Speaking Society for Chest Medicine for management of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 2007, **101** : 1265-1276

SCHERPEREEL A, GRIGORIU B, CONTI M, GEY T, GREGOIRE M, et coll. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, **173** : 1155-1160

VIVO C, LECOMTE C, LEVY F, LEROY K, KIROVA Y, et coll. Cell cycle checkpoint status in human malignant mesothelioma cell lines: response to gamma radiation. *Br J Cancer* 2003, **88** : 388-395

WANG NS. Pleural mesothelioma: An approach to diagnostic problems. *Respirology* 1996, **1** : 259-271

WHITSON BA, KRATZKE RA. Molecular pathways in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Lett* 2006, **239** : 183-189

YAEGASHI S, SACHSE R, OHUCHI N, MORI S, SEKIYA T. Low incidence of a nucleotide sequence alteration of the neurofibromatosis 2 gene in human breast cancers. *Jpn J Cancer Res* 1995, **86** : 929-933

YOU L, HE B, UEMATSU K, XU Z, MAZIERES J, et coll. Inhibition of Wnt-1 signaling induces apoptosis in beta-catenin-deficient mesothelioma cells. *Cancer Res* 2004, **64** : 3474-3478