MedWiki-DZ (https://medwiki-dz.com/)

Mésothéliome pleural malin

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:35

MedWiki-DZ:

Mésothéliome pleural malin

https://medwiki-dz.com/doku.php?id=cours:residanat:pneumologie:mesotheliomes_pleuraux

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:35 - Imprimé le : 2024/09/15 23:59



Table des matières

Mesotheliome pleural malin	I
Mésothéliome pleural malin	. 1
1. Introduction	. 1
2. Intérêt	. 1
3. Épidémiologie	. 1
4. Étiologies	. 2
5. Étiopathogénie	. 2
6. Anatomopathologie	
7. Diagnostic	. 4
7.1. Présentation clinique	. 4
7.2. Imagerie	. 4
7.2.1. Radiographie	. 4
7.2.2. TDM thoracique	. 4
7.2.3. IRM	. 5
7.2.4. TEP	. 5
7.3. Ponction et biopsie pleurale	. 6
7.4. Pleuroscopie	. 6
7.5. Analyse anatomopathologique	. 7
7.6. Marqueurs biologiques	. 7
8. Prise en charge	. 8
8.1. Chirurgie	. 8
8.2. Chimiothérapie	. 8
8.3. Radiothérapie	. 8
8.4. Soins actifs de confort	. 8
8.5. Autres	. 9
8.6. Critères d'évaluation	. 9
8.7. Prévention	. 9
9. Pronostic	10
10. Aspects médicosociaux	10
11 Conclusion	1 ^

Mésothéliome pleural malin

1. Introduction

- Mésothéliome Pleural Malin (MPM) = Tumeur agressive, développée à partir des cellules mésothéliales de la plèvre
- Rare, mais incidence en augmentation (utilisation massive d'amiante)
- Pronostic sombre, médiane de survie < à 1 an, fonction de l'extension de la maladie ⇒ diagnostic précoce +++

2. Intérêt

- Épidémiologique : augmentation de l'incidence les deux prochaines décennies
- Médico-légal : maladie professionnelle et réparation
- Pronostic : sombre, surtout quand diagnostic tardif
- Médical : on est passé d'un fatalisme réel, à de nouveaux espoirs :
 - Chirurgie acceptable
 - Nouvelles drogues et associations efficaces
 - Émergence des biothérapies
 - Nouvelles modalités de radiothérapie
 - Stratégies multidisciplinaires concertées

3. Épidémiologie

- Rare avant l'ère industrielle
- Incidence croissante depuis la 2e guerre mondiale (large recours à l'amiante dans l'industrie)
- Relation de causalité clairement établie entre amiante et MPM
- Rares causes environnementales (observation en Turquie de formes liées à l'exposition à l'érionite)
- Très longue latence caractéristique entre exposition et apparition du cancer (20 à 40 ans); risque quasi-nul les 15 premières années après le début de l'exposition
- Touche 2 à 6 fois plus les hommes que les femmes, souvent entre 50 et 70 ans
- Pas de corrélation au tabac
- L'exposition est retrouver dans 90% des cas chez l'homme, et seulement 50% chez la femme ; 20 à 30% des sujets sont exposés de façon accidentelle ou multiples et inconnues

4. Étiologies

1. Amiante:

- Principal agent causal
- Deux types de fibres cancérigènes : amphiboles plus longues et plus fines, et chrysotiles (degré d'oncogénicité moindre)

2. Virus simien 40 (SV40):

- Oncogène potentiel par blocage de gènes suppresseurs de tumeurs
- ADN viral retrouvé dans de nombreuses tumeurs (os, cerveau, lymphomes, MPM et lésions prolifératives atypiques superficielles non invasives de mésothéliome)
- Rôle dans la genèse du MPM controversé et non clairement démontré
- 3. Radiations ionisantes: très rares cas

4. Terrain génétique :

- Suggéré par l'observation des cas familiaux en Turquie dus à l'exposition environnementale à l'érionite
- Semble être autosomique dominant
- Pas de gène candidat prédisposant clairement identifié

5. Étiopathogénie

• Facteurs métrologiques :

- Les fibres plus longues et plus fines sont les plus dangereuses
- Pénètres en profondeur, érodent le mésothélium de surface (destruction, inflammation, réparation)
- Induisent des phénomènes cicatriciels (plagues) et parfois cancéreux (MPM)

• Altérations cellulaires :

- Les fibres interfèrent avec les phénomènes de mitoses ⇒ aneuploïdie et autres dommages chromosomiques
- Libération de radicaux libres oxygénés toxiques par les cellules lésées ⇒ lésions génétiques
- Les fibres induisent des réactions de phosphorylation ⇒ augmentation l'expression d'une réponse précoce à plusieurs proto-oncogènes

6. Anatomopathologie

 Diagnostic anatomopathologique réputé difficile ← nombreuses cases d'erreurs par excès et par défaut

1. Macroscopie:

 Présentation évocatrice mais beaucoup d'autres tumeurs malignes peuvent se présenter de façon similaire (thymomes, carcinomes, lymphomes, angiosarcomes...)

- Les anomalies endoscopique :
 - Vont de simple granulations minimes à des épaississements diffus (pariétaux et/ou viscéraux) jusqu'à (à terme) devenir circonférentiel et incarcérer le poumon dans une gangue tumorale
 - La plèvre présente souvent un aspect mamelonné en surface
 - Épanchement pleural (souvent au premier plan, la cytologie ne peut apporter de certitude diagnostic)
- Aspects rares :
 - MPM desmoplastique : aspect de fibrose pleurale diffuse, parfois calcifiée
 - Aspect de médiastinite nécrosante
- Formes localisées : primordial à reconnaître, car peut bénéficier d'une cure chirurgicale (meilleur pronostic)
- Pas d'invasion pulmonaire initialement (peut se présenter sous forme de masse intra-parenchymateuses exceptionnellement)
- Peut envahir à terme :
 - Ganglions péri-hilaires
 - Gros vaisseaux et autres structures médiastinales
 - Péricarde (pariétal le plus souvent (1/3 des cas), viscéral et myocarde plus rarement)
 - Péritoine (directement à travers le diaphragme)
- Métastases présentes dans 50% des cas, retrouvées à l'autopsie le plus souvent (sites les plus fréquents identiques au cancer bronchique); dissémination lymphatique
- MPM associé dans 70% des cas à des plaques fibro-hyalines = témoin de l'exposition à l'amiante ; elles ne constituent pas des lésions pré-cancéreuses, mais le MPM se développe volontiers en bordure de ces plaques (⇒ guide les biopsies)
- 25% des patients ont des lésions d'asbestose parenchymateuse

2. Microscopie:

- Aspects très variés et trompeurs ; peut simuler :
 - Lésions bénignes (inflammatoires ou réactionnelles) : pleurésies cardiaques, infectieuses... (hyperplasies mésothéliales atypiques) ⇒ représente 13% des cas (après exclusion par la procédure de certification diagnostic)
 - Métastases pleurales : cancer bronchique et du sein = métastasent le plus souvent à la plèvre, prêtent le plus souvent à confusion à l'histologie

Classification des tumeurs pleurales OMS 2004 :

Mésothéliome malin diffus : - épithéloïde - sarcomatoïde - desmoplastique - biphasique Mésothéliome malin localisé

Tumeurs primitives pleurales autres d'origine mésothéliale	 tumeur adénomatoïde mésothéliome papillaire superficiel bien différencié 	
Tumeurs primitives pleurales d'origine mésenchymateuse	 hémangioendothéliome épithélioïd angiosarcome sarcome synovial : monophasique, biphasique tumeur fibreuse solitaire pseudotumeur calcifiante tumeur desmoplastique à petites cellules rondes/sarcome d'Ewing 	
Syndromes lymphoprolifératifs	lymphome associé aux séreuseslymphome associé auxpyopneumothorax	

7. Diagnostic

7.1. Présentation clinique

- Tableau de pleurésie non spécifique chez un homme
- AEG, amaigrissement, ascite, syndrome cave tardivement
- Signes de métastases extra-thracique exceptionnelles (rarement retrouvées du vivant du patient)

7.2. Imagerie

7.2.1. Radiographie

- Pleurésie le plus souvent unilatérale, +/- déplacement médiastinal
- Parfois : masse ou épaississement pleural + envahissement des scissures (sans épanchement)
- Signes radiologiques d'asbestose dans 20% des cas (plaques pleurales...)
- Stades avancés : engainement pulmonaire, déplacement médiastinal, élargissement médiastinal (développement tumoral, envahissement ganglionnaire, épanchement péricardique), jusqu'à érosion costale ou atteinte de la paroi associée à une volumineuse masse

7.2.2. TDM thoracique

Idéalement après évacuation de l'épanchement

- On peut retrouver : épaississement pleural (92%) plus souvent aux bases, épaississement intra-scissural (86%), nodules/masses pleurales, jusqu'à atteinte tumorale diffuse encerclant le poumon avec rétraction
- Bilan d'extension loco-régional : envahissement pariétal, péricardique, diaphragmatique, médiastinal ⇒ stratégie thérapeutique

7.2.3. IRM

- Meilleur distinction entre tumeur et paroi (hypersignal significatif T1 et modéré T2)
- Valuation de l'envahissement médiastinal et diaphragmatique
- Meilleur classement des atteintes T3 et T4 (avec gadolinium)

TDM et IRM ne peuvent différencier précisément l'envahissement tumoral de l'inflammation non spécifique associée

7.2.4. TEP

Т

- Doit se faire avant le talcage (inflammation non spécifique responsable d'une hyperfixation intense)
- Très sensible et spécifique pour différencier le MPM de lésions bénignes pleurales
- Bénéfice le plus important avec fusion des images anatomiques (TDM/IRM), surtout dans l'évaluation N et M

Classification TNM (UICC 8° édition) :

1 Limitée à la plèvre pariétale, viscérale ou médiastinale homolatérale

Plèvre pariétale ou viscérale homolatérale avec soit :

- 2 Atteinte du diaphragme
- Atteinte du parenchyme

Localement avancée mais potentiellement résécable

Plèvre pariétale ou viscérale homolatérale avec soit :

- Atteinte du fascia endo-thoracique
- **3** Extension à la graisse médiastinale

- Extension nodulaire isolée, résécable à la paroi thoracique, avec ou sans destruction costale

- Atteinte péricardique non trans-murale

Localement avancée non résécable

Plèvre pariétale ou viscérale homolatérale avec soit :

- Atteinte diffuse ou multifocale de la paroi, avec ou sans destruction costale
- 4 Atteinte du péritoine (trans-diaphragmatique)
 - Extension à la plèvre contro-latérale
 - Extension aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde ou au myocarde

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:35

	x In	con	nu		
	O Pa	s d'	atte	einte	ganglionnaire
N	1 At	tein	te h	omo	olatérale des ganglions thoraciques
	2 At CC	tein ontro	ite c o-lat	ontr éral	ro-latérale des ganglions thoraciques, ou sus-claviculaire (homo- ou)
N/I	0 Pa	as de	e m	étas	tase à distance
М	1 Pr	ése	nce	de r	nétastase(s) à distance
	NO	N1	N2	М1	
T1	. la	П	IIIb	IV	
T 2	! lb	Ш	IIIb	IV	
Т3	Ib	Illa	IIIb	IV	
T4	l IIIb	IIIb	IIIb	IV	

7.3. Ponction et biopsie pleurale

- Pleurésie exsudative, avec protides et LDH très élevés, prédominance lymphocytaire (LDH > 600 UI/L, plus que dans les autres pleurésies métastatiques); aspect visqueux (acide hyaluronique) ⇒ ne suffit pas au diagnostic
- Cytologie : n'apporte le diagnostic que dans 20 à 30% des cas (fait rarement la différence entre mésothéliome et adénocarcinome, ou entre mésothéliome sarcomatoïde et fibrosarcome ou hémangiopéricytome)
- Biopsie per-cutanée : rendement faible (20-23%)
- Combinaison des 2 : 35-40%
- Importance de l'immunohistochimie et de l'utilisation d'anticorps monoclonaux

7.4. Pleuroscopie

- Indication principale : exploration d'une pleurésie exsudative chez un sujet ayant été en contact avec l'amiante
- Permet des prélèvements dirigés et sous contrôle visuel (cibler les dépôts anthracosiques "taches noires")
- Plusieurs aspects (non spécifiques) :
 - Plus souvent : nodules/masses (aspect en grains de raisins caractéristique dans 10 à 15% des cas)
 - Épaississement pleura plus ou moins régulier peut être la seule anomalie ; parfois simple élevure localisée, pâle, blanchâtre, très dure et peu vascularisée (⇒ évoque malignité)
 - Pachypleurite d'aspect néoplasique (associée à nodules/masses) dans 1/3 des cas
 - Inflammation non spécifique (granulations, lymphangite, aspect congestif hypervascularisé) avec épaississement localisé
- Peut montrer des signes d'expositions à l'amiante (plaques)
- Intérêts :

- Diagnostique : sensibilité et spécificité supérieure
- Pronostique : mise en évidence de l'atteinte pleurale viscérale (facteur péjoratif)
- Thérapeutique : symphyse par talcage (épanchement récidivant)
- Examen le plus sensible (95%), les échecs sont dus à l'impossibilité d'explorer la totalité de la cavité pleurale à cause des adhérences (envisager dans ce cas une thoracotomie)

7.5. Analyse anatomopathologique

- Tumeur très pléïomorphe : aspects variés et intriqués chez un même patient ⇒ diagnostic difficile
- Présence de microvillosités longue et fines = argument fort en faveur du diagnostic
- Immunohistochimie : nombreux marqueurs, sensibilités variables
 - Marqueurs exprimés : EMA (antigène épithéliale de membrane), calrétinine (marquage nucléaire), WT1, cytokératine 5/6, HBME-1 (anticorps contre les cellules mésothéliales), mésothéline
 - Marqueurs négatifs : ACE, TTF-1, B78.3, MOC-31, Ber-EP4, BG8 (glycoprotéine épithéliale)

7.6. Marqueurs biologiques

- Tumeur de pronostic sombre ⇒ diagnostic précoce ⇒ de nombreux marqueurs ont été proposés
- Mésothéline (ou SMRP pour Soluble Mesothelin-Related Peptides) :
 - Première étude suggère sensibilité 84% et spécificité 100% pour SMRP comme marqueur diagnostique du MPM
 - Valeur seuil à 0,93 μM/l ⇒ sensibilité 80%, spécificité 83%
 - Taux élevé chez sujet exposé à l'amiante pourrait prédire le développement future de MPM
 - Pourrait aider au suivi sous traitement (associé au MPF)
 - Dosage SMRP seul insuffisant pour dépistage du MPM

Examens recommandés:

- <u>Bilan minimal</u>: clinique, radiographie, TDM APC après évacuation du liquide, thoracoscopie, examen anatomopathologique
- <u>Bilan pré-op</u>: ajouter IRM (facultative), TEP, EFRs, scintigraphie pulmonaire VQ, échographie cardiaque

8. Prise en charge

8.1. Chirurgie

- Trois modalités :
 - Diagnostique (thoracoscopie chirurgicale, biopsie, médiastinoscopie)
 - Palliative (pleurectomie, talcage, plus rarement dérivation pleuropéritonéale)
 - *Curative* (pleurectomie/décortication, pleuropneumonectomie extra-pleurale) ; but = résection de la totalité de la tumeur
- Mortalité opératoire ≈ 6%
- Plus souvent suivi d'un traitement adjuvant (chimiothérapie et/ou radiothérapie)
- RCP +++

8.2. Chimiothérapie

- Aucune association n'est curatrice, mais plusieurs ont montré une amélioration de la qualité de vie (en situation palliative)
- Seule association à avoir montrer une amélioration de la survie : Platine +
 antimétabolite (Pemetrexed, Raltitrexed) ⇒ à considérer en premier lieux, à
 débuter sans attendre l'apparition de signes fonctionnels, dans le cadre d'essai clinique
 au mieux
- Aucune chimiothérapie de 2e ligne ne peut être recommandée actuellement (hors essai clinique)
- Arrêter en cas de progression, toxicité grade 3 ou 4, ou doses cumulées toxiques
- Arrêter après 6 cures en cas de réponse ou stabilité

8.3. Radiothérapie

- MPM réputé réfractaire, mais des études montrent que la sensibilité est dépendante de la ploïdie des cellules tumorales
- Difficulté balistique (configuration de la tumeur dans le thorax, poumon sous-jacent)
- Peut être utilisée en prévention au niveau des trajets de ponction/drainage, ou en antalgique dans certaines situations

8.4. Soins actifs de confort

- Évacuation de l'épanchement, symphyse pleurale
- Antalgie : opioïdes, AINS, anticonvulsivants (selon que la douleur est somatique par envahissement local, ou neurologique par envahissement des nerfs ou des vertèbres)
- Prise en charge psychologique

8.5. Autres

- 1. **Immunomodulateurs**: pas de recommandation en dehors d'essais cliniques
- 2. **Thérapies ciblées :** peu d'études (pas efficaces : thalidomide, gefitinib, imatinib ; études en cours : bavacizumab, acide suberoylanilide hydroxamique)
- 3. **Thérapies cellulaires ou géniques :** recherches en cours (pourrait devenir une approche clé)

8.6. Critères d'évaluation

- TDM : examen clé, à condition de faire une TDM juste après symphyse pleurale
 - 2 types de critères : OMS et RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), mais aucun n'est adapté au MPM (développement surtout circonférentiel)
 - Critères "RECIST modifiés" proposés pour les tumeurs pleurales
 - Il est proposé d'utiliser : OMS pour les lésions mesurables en 2D, RECIST pour les lésions unidimensionnelles, RECIST modifiés pour les atteintes circonférentielles
- PET : permet de différencier le tissus tumoral du tissus cicatriciel post-traitement
 - Résultats préliminaire : PET supérieur à TDM avec critères RECIST
- Idéalement : faire les 2 examens en même temps

Critères	Mesures lésions-cibles	Réponse partielle	Progression
OMS	L×I	$\downarrow \geq 50\% \sum (L \times I)$	$\uparrow \ge 25\% \sum (L \times I)$
RECIST	L	↓ ≥ 30% ∑ (L)	$\uparrow \ge 20\% \Sigma (L)$

L: diamètre axial maximal ; l: le plus grand diamètre perpendiculaire

- Survie : seul critère valable pour évaluer l'efficacité des traitements dans le cadre de protocoles thérapeutiques (inutile sur le plan individuel)
- Qualité de vie : importante pour évaluer le bénéfice clinique (balance efficacité/tolérance) des traitements
- Aucun marqueur biologique n'est validé pour le suivi sous traitement

8.7. Prévention

- Interdiction d'utilisation de l'amiante
- Limiter les expositions professionnelles et environnementales
- Protection des travailleurs en milieu professionnel
- Le code du travail impose aux chefs d'établissements de procéder à une évaluation des risques pour la sécurtié et la santé des travailleurs, et les réduire au maximum

9. Pronostic

- Médiane de survie courte (< 1 an), variable en fonction de paramètres pronostiques et de l'extension de la maladie
- Facteurs prédictifs d'une survie courte :
 - Âge > 75 ans
 - PS élevé, douleur, dyspnée, perte de poids
 - Thrombocytose, leucocytose, anémie
 - Histologie non épithéliale
- Facteurs de meilleur pronostic :
 - Stade précoce
 - Type histologique épithélioïde
 - Conservation de l'état général
- Médianes de survie selon les stades :

Ia: 33 mois Ib: 9 mois II et III: 7 mois IV: 3 à 4 mois

10. Aspects médicosociaux

- MPM inscrit au tableau n°30
- Déclaration en maladie professionnelle ⇒ double intérêt :
 - Meilleur indemnisation, qui peut être transmise aux ayant-droits sous forme d'une rente
 - Contribue à la prise de conscience des risques en milieu professionnel
- Conditions d'obtention de la réparation :
 - Confirmation histologique
 - Exposition régulière à l'amiante
 - Déclaration par l'employé lui même à la caisse d'assurance maladie avec :
 - Certificat médical initial précisant la nature de la maladie
 - Attestation de salaire
 - Formulaire de déclaration

11. Conclusion

- Association entre exposition à l'amiante et le MPM est si forte que l'épidémiologie de ce dernier est quasiment superposable à celle du contact avec l'amiante
- Pic d'incidence attendu dans les 2 prochaines décennies
- Recherche de marqueurs biologiques prédictifs ⇒ pourrait permettre une surveillance

des sujets "à risque", ainsi qu'un diagnostic plus précoce ⇒ amélioration du pronostic • Classiquement réputé incurable, les progrès thérapeutiques sont prometteurs

— Résumé basé sur Scherpereel A., Astoul P. Mésothéliome pleural malin. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-002-H-10, 2007.