

# Mésothéliome pleural

I. Monnet, CHIC, Créteil

## Epidémiologie

Les données du programme de surveillance des mésothéliomes, mis en place en 1998 par les pouvoirs publics, nous permettent, aujourd'hui d'avoir des chiffres d'incidence estimée plus fiables. On note une augmentation de cette incidence d'environ 25% tous les trois ans. En 2000, l'incidence estimée était de 871 nouveaux cas (FRANCIM: réseau français des registres de cancer).

Le pic d'incidence « attendu » se situerait entre 2015 et 2020, avec un nombre de décès chez l'homme d'environ 1000 à 1550 par an. En Europe, 1 homme sur 150 nés entre 1945 et 1950 pourrait mourir de mésothéliome [1, 2].

Robinson a rapporté, récemment, une étude sur l'incidence du mésothéliome dans le monde, aux Etats-Unis le pic aurait déjà été atteint (2004), en ce qui concerne l'Europe, on retrouve des chiffres équivalents [3].

| Country or Region | Incidence<br><i>cases/million population</i> | Predicted Peak Year | Predicted No. of Deaths<br>in Next 40 Yr† | Predicted Cost‡<br><i>billions of U.S. dollars</i> |
|-------------------|--|---------------------|---|--|
| United States     | 15   | 2004                | 72,000                                    | 200  |
| Europe            | 18§  | 2015–2020           | 250,000                                   | 80   |
| Japan             | 7  | 2025                | 103,000                                   | —  |
| Australia         | 40   | 2015                | 30,000                                    | 5–10   |

\* The sources of the data on the incidence (most recent figures), predicted peak year, and predicted number of deaths in the next 40 years are as follows: United States, Roushdy-Hammady et al.<sup>2</sup>; Europe, Pelin et al.<sup>3</sup>; Japan, Sebastien et al.<sup>4</sup>; and Australia, Wagner et al.<sup>5</sup> The sources of the data on predicted cost are as follows: United States, Shah and Williams<sup>6</sup>; Europe, Lee et al.<sup>7</sup>; and Australia, Wagner et al.<sup>5</sup> Costs for Japan are unknown.

† The predicted number of deaths is estimated from data on annual incidence and predicted peak year.

‡ The costs shown are for compensation only; health care costs are excluded.

§ The incidence, in number of cases per million population, is 33 in Great Britain, 30 in the Netherlands, 15 in Germany, 16 in France, and 19 in Italy (range in Europe, 15 to 33).

## Les facteurs étiologiques

Le principal facteur étiologique est l'amiante, la première description est due à Wagner en 1960 à partir d'une cohorte de mineurs de crocidolite en Afrique du Sud [4]. Il rapportera en 1974 les premières données animales [5, 6].

Environ 80% des cas seraient liés à une exposition à l'amiante. L'amiante est impliquée sous toutes ses formes. Le pouvoir cancérigène serait, toutefois, plus important pour les fibres amphiboles que pour les chrysotiles.

La relation entre exposition à l'amiante et mésothéliome est une relation dose effet linéaire sans seuil. Ainsi, une exposition forte sur une durée courte pourra être source de développement de mésothéliome des dizaines d'année plus tard. Le délai de latence est de 30 à 40 ans environ après l'exposition.

D'autres fibres ont été impliquées dans le développement de mésothéliome, comme l'ériomite en Turquie et la fluoro-édenite en Sicile, qui sont des fibres naturelles. Des fibres céramiques réfractaires utilisées comme matériau de remplacement de l'amiante pourraient être impliquées, dans la mesure où l'étude de cohorte de personnes utilisant ces fibres a déjà mis en évidence l'existence de plaques pleurales.

Plusieurs cas ont été rapportés après exposition à des radiations ionisantes. Ainsi une étude parue récemment sur une cohorte de « long survivants » après traitement pour cancer du testicule rapporte un excès de mésothéliome [7].

Une prédisposition génétique a été évoquée à partir de cas familiaux survenus en Cappadoce. La transmission se ferait sur le mode autosomique dominant [8].

Existe-t-il un facteur oncogénique viral ? le rôle du virus SV 40 a été évoqué mais rest controversé. Des séquences de DNA de SV 40 ont été retrouvées dans différentes tumeurs malignes dont des mésothéliomes. Des études expérimentales chez l'animal confortent cette hypothèse, néanmoins les données cliniques et épidémiologiques sont contradictoires.

## Professions exposées à l'AMIANTE

- Industrie d'**extraction** et de **traitement** du **minerai**
- Industrie du **bâtiment** (*fibrociments, joints, panneaux isolants, flocage des structures métalliques...*)
- Industrie pour le **calorifugeage** et l'**étanchéité** (*raffineries, chaudières, turbines...*)
- **Construction navale**
- Industrie textile (*confection de vêtements résistants au feu...*)
- Industrie de l'**automobile** (*freins, embrayage...*)
- Industrie des matières plastiques pour l'isolation et la calorifugation
- **Produits d'étanchéité**
- Produits de filtration pour l'industrie alimentaire et pharmaceutique

### Le diagnostic

Le diagnostic histologique nécessite des prélèvements de bonne qualité, la thoracoscopie étant l'examen de référence avec un rendement diagnostique de 98%.

On distingue essentiellement 3 formes histologiques : les formes épithélioïdes (65%), sarcomatoïdes (20%) et mixte (15%).

L'étude immunohistochimique est un élément essentiel du diagnostic et est contributive dans environ 90% des cas : EMA, calretinine, cytokératine 5/6, HBME1 sont positifs ; ACE, B723, MOC31, CD15, BerEP4 sont négatifs. En cas de doute diagnostique les prélèvements pourront être adressés au groupe MESOPATH qui est dirigé par Françoise Galateau à Caen.

Le bilan comportera un scanner thoracique qui montre classiquement un épaississement pleural circonférentiel avec rétraction de l'hémithorax, un épanchement pleural, la présence de plaques pleurales calcifiées témoignant d'une exposition à l'amiante.

L'IRM peut être indiquée lorsqu'un geste chirurgical curatif est envisagé, et pour préciser au mieux, les atteintes du diaphragme et de la paroi [9].

La scintigraphie au FDG a fait l'objet de plusieurs publications, son apport est intéressant pour différencier le mésothéliome d'une pathologie bénigne telle que plaque pleurale, atelectasie par enroulement avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 100% [10]. La tomoscintigraphie FDG apparaît encore plus intéressante, dans une étude rapportée en 2005 sur 29 cas de mésothéliome « résécables », elle a apporté des informations supplémentaires dans 21 cas. L'exactitude dans la détermination des T4 était de 83%, par contre elle n'était que de 59% dans la détermination du N2. Enfin, des métastases ont été mise en évidence dans 24% [11].

La classification TNM utilisée actuellement est la classification IMIG qui a fait l'objet d'un consensus entre pneumologues et chirurgiens. La détermination du T pouvant être parfois difficile avec les techniques d'imagerie à notre disposition, comme l'envahissement du fascia endothoracique qui est une découverte chirurgicale [12].

## **CLASSIFICATION TNM DES TUMEURS PLEURALES - TNM IMIG**

*(International Mesothelioma Interest Group) (Rusch 1995)*

- T1a** Tumeur localisée à la plèvre pariétale ± diaphragme.
  - T1b** Atteinte de la plèvre viscérale.
  - T2** Atteinte de la plèvre médiastinale, du muscle diaphragmatique, du parenchyme pulmonaire
  - T3** Tumeur localement avancée potentiellement résécable (fascia endothoracique, graisse médiastinale, paroi thoracique (localisée, précardiaque).
  - T4** Tumeur localement avancée, non résécable : atteinte diffuse de la paroi thoracique, transdiaphragmatique, péritoine, plèvre controlatérale, organes du médiastin, rachis, myocarde.
- 
- N1** Envahissement ganglionnaire hilare homolatéral.
  - N2** Envahissement ganglionnaire médiastinal.
  - N3** Envahissement ganglionnaire hilare controlatéral, sus-claviculaire.

### **Stade I**

IA T1aN0M0  
IB T1bN0M0

**Stade II** T2N0M0

**Stade III** tous les T3M0  
tous les N1M0  
tous les N2M0

**Stade IV** tous les T4  
tous les N3  
tous les M1

Les facteurs pronostiques ont été étudiés, notamment, par les groupes de l'EORTC et du CALGB, on distingue comme facteur de mauvais pronostic, l'âge >75 ans, le sexe masculin, un PS  $\geq$  1, un taux de plaquettes > 400 000, de leucocytes > 8300, taux de LDH > 500, le type sarcomatoïde [13].

## **Le traitement**

- ***La chimiothérapie***

L'évaluation de la chimiothérapie dans le cadre du mésothéliome est très difficile, en raison du caractère rare de cette lésion et donc du faible effectif dans les études, mais aussi en raison des difficultés liées à l'évaluation sous traitement des lésions pleurales. Byrne a proposé en 2004 des critères RECIST modifiés afin d'évaluer au mieux les mesures de ces lésions, il propose de prendre 2 mesures d'épaisseur de la plèvre tumorale sur 3 niveaux de coupe différents et de retenir la somme [14].

Cette tumeur a longtemps été considérée comme incurable. Les différentes molécules qui ont été évaluées étaient décevantes avec des taux de réponse objective faibles. Le cisplatine est la première drogue dont l'intérêt a été démontré avec des taux de RO de l'ordre de 17% [15]. Les associations à base de platine paraissent supérieures aux mono chimiothérapies avec un meilleur contrôle des symptômes, néanmoins jusqu'à 2003, aucune n'avait permis de retenir une bénéfice en terme de survie.

En 2003, a été publiée une grande étude de phase III, randomisée, *l'étude EMPHACIS*, qui a comparé une association de cisplatine-pemetrexed (Alimta 500 mg/m<sup>2</sup> + Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>, tous les 21 jours) à cisplatine en monothérapie (75 mg/m<sup>2</sup>).

Au total, 456 patients ont été inclus. L'analyse a montré un taux de réponse objective de 41% pour l'association contre 17% pour le cisplatine seul (p<0,001). L'analyse en terme de survie est en faveur de l'association avec une médiane de 12 mois versus 9 mois (p=0,02) et une survie à 5 ans de 50%, versus 38% pour le groupe cisplatine seul (p=0,012).

Après inclusion des 40 premiers patients, en raison d'une toxicité hématologique plus importante dans le groupe cisplatine-pemetrexed, il a été instauré une supplémentation vitaminique pour tous les patients, associant acide folique et vitamine B12 permettant ainsi une nette amélioration de la tolérance. Il était noté par ailleurs une amélioration significativement supérieure des symptômes et de la qualité de vie dans le groupe pemetrexed [16].

Plus récemment, une autre étude de phase III randomisée, ayant inclus 250 patients, a comparé l'association cisplatine-raltitrexed à cisplatine seul. L'analyse en terme de survie a montré, également, un gain significatif en faveur de l'association.

L'interféron  $\gamma$  a été proposé et a fait l'objet de quelques études de phase II avec des taux de réponse intéressants dans les stades précoces [17]. L'immunothérapie a également été proposée sur un mode systémique, une étude effectuée à l'IGR en 1996, comportant une association d'interféron  $\alpha$  et de cisplatine a du être interrompue en raison d'une toxicité importante (réf Soulié 1996).

La thérapie génique en est encore au stade préliminaire. Le vecteur utilisé est l'adénovirus.

Les thérapeutiques ciblées devraient avoir une place dans la prise en charge des mésothéliomes, et particulièrement les anti-VEGF. Des études comparant des chimiothérapies associées ou non à l'avastin sont actuellement en cours. Une étude de phase I/II concernant la thalidomide a montré des stabilisations intéressantes.

Par contre les essais concernant les anti-EGFR et anti-PDGFR sont négatifs.

- **La radiothérapie**

La seule recommandation concerne l'irradiation prophylactique des points de ponction et orifices de drainage [18]. Une irradiation palliative des masses pleurales douloureuses peut également être envisagée.

L'avenir est probablement aux nouvelles techniques d'irradiation telle que la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (MCRI) dans le cadre de traitements combinés.

- **La chirurgie**

La place de la chirurgie est toujours débattue...La décortication ou pleurectomie est la plupart du temps non carcinologique, elle s'accompagne d'une morbidité importante, essentiellement du fait des difficultés techniques, avec toutefois une mortalité acceptable.

### Études prospectives de pleurectomie / décortication [19-21]

| auteurs              | patients     | mortalité | morbidité | Survie médiane | Survie 1an/2ans |
|----------------------|--------------|-----------|-----------|----------------|-----------------|
| <i>Rusch 1994</i>    | 27 PL + CT   | 3,7       | 44        | 18,3           | 69 / 40         |
| <i>Lee 1994</i>      | 15 PL + CT   | 0         | 13        | 11,5           | 30 / 12         |
| <i>Sauter 1995</i>   | 13 PL + CT   | 8         | NR        | 9              | NR / 15         |
|                      | 7 PL (4 +RT) | 0         | NR        | 21             | NR / 43         |
| <i>Colleoni 1996</i> | 20 PL + CT   | 0         | 15        | 11,5           | NR              |

La pleuropneumonectomie élargie (PPE) a peut être un intérêt, elle associe à la pleuropneumonectomie, un curage, des résections péricardiques et diaphragmatiques. Il s'agit d'une chirurgie lourde assortie d'une morbidité et d'une mortalité non négligeable [22, 23].

Elle devrait s'intégrer dans une prise en charge multimodale. Sugarbaker rapporte avec cette technique, chez des patients très sélectionnés, une médiane de survie de 51 mois et une survie à 2 et 5 ans de 68% et 46% respectivement [24].

De nombreux essais sont actuellement en cours posant pour certains la question de la place de la chirurgie de type PPE. Il faut donc, dans la mesure du possible, inclure ces patients dans les essais, ceci étant la seule façon de progresser et de tenter d'apporter des réponses.

### Les essais en cours

- UK
  - **MARS** « Mesothelioma And Radical Surgery »: 3 cures de Cis-Gem ou MVP puis PPE vs pas de PPE, *phase III 670 pts*
  - **ASC** « Active Symptom Control » vs ASC + CT1 (MVP) vs ASC + CT2 (Nvb), *phase III 840 pts*
  - VATS pleurectomy vs talc pleurodesis, *phase III 196 pts*
- Europe hors UK
  - **EORTC** : 3 cures de Cis-Pemetrexed puis PPE puis RT postop, *phase II 55 pts*
- US
  - **NCI 2710**: Cis-Gem + Bevacizumab, *phase II R 106 pts*
  - **2ème ligne**: Erlotinib + Bevacizumab, *phase II 37 pts*
  - **Chirurgie** : 3 cures de Cis-Pemetrexed puis PPE puis RT postop, *phase II 77 pts*

## Le dépistage

Deux publications ont été rapportées, récemment, concernant deux protéines sériques dont le dosage pourrait servir au dépistage dans les populations exposées.

Le premier, paru en 2003, concerne la mésothéline, cette protéine a été dosée dans 3 groupes de patients, un groupe contrôle (N=68) dont certains avaient une exposition à l'amiante (N=40), un groupe de patients atteints de mésothéliome (N=44) et un groupe de patients porteurs de pathologie pulmonaire autre (N=160). Le taux sérique était beaucoup plus faible dans le groupe contrôle. Lors du suivi, chez les sujets ayant eu une exposition à l'amiante, ce taux a augmenté dans 7 cas et parmi ces cas a été mis en évidence 3 mésothéliomes et 1 cancer bronchique [25].

L'autre concerne l'ostéopontine, glycoprotéine surexprimée dans certaines tumeurs, dont le dosage sérique a été étudié chez des sujets exposés à l'amiante, non exposés et dans un groupe de patients porteurs de mésothéliome. On note une sensibilité de 85% et une spécificité de 88% [26].

Ces dosages pourraient donc avoir un intérêt, il est nécessaire de poursuivre les investigations dans ce domaine, parallèlement à la recherche thérapeutique.

## Prise en charge médicosociale

Le diagnostic de mésothéliome doit faire rechercher par l'analyse du parcours professionnel une exposition à l'amiante. Cette pathologie est reconnue au titre du tableau 30. Le délai de prise en charge légal est, actuellement, de 40 ans. L'élément essentiel est la preuve histologique, la présence de fibres d'amiante dans la tumeur, le parenchyme ou le LBA n'étant pas indispensable.

Une déclaration auprès du FIVA (Fond d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante) devra également être effectuée.

## Pour conclure

Cette maladie rare, présente une incidence croissante, avec un pic attendu entre 2015 et 2020 en Europe. Les progrès en terme d'imagerie ont permis une amélioration de la prise en charge avec u staging plus précis.

On dispose maintenant d'une chimiothérapie efficace en terme de survie, mais également sur les symptômes. Beaucoup de questions ne sont toutefois pas résolues et les progrès ne pourront être faits que par l'intermédiaire des essais prospectifs....

1. Ilg, A.G., J. Bignon, and A.J. Valleron, *Estimation of the past and future burden of mortality from mesothelioma in France*. *Occup Environ Med*, 1998. **55**(11): p. 760-5.
2. Peto, J., et al., *The European mesothelioma epidemic*. *Br J Cancer*, 1999. **79**(3-4): p. 666-72.
3. Robinson, B.W. and R.A. Lake, *Advances in malignant mesothelioma*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(15): p. 1591-603.
4. Wagner, J.C., C.A. Sleggs, and P. Marchand, *Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province*. *Br J Ind Med*, 1960. **17**: p. 260-71.
5. Wagner, J.C., et al., *The effects of the inhalation of asbestos in rats*. *Br J Cancer*, 1974. **29**(3): p. 252-69.
6. Wagner, J.C., *Proceedings: Biological effects of asbestos. Experimental and future studies*. *Clin Sci Mol Med*, 1974. **47**(3): p. 12P.
7. Travis, L.B., et al., *Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors*. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(18): p. 1354-65.
8. Roushdy-Hammady, I., et al., *Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey*. *Lancet*, 2001. **357**(9254): p. 444-5.
9. Heelan, R.T., et al., *Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging*. *AJR Am J Roentgenol*, 1999. **172**(4): p. 1039-47.
10. Benard, F., et al., *Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. *Chest*, 1998. **114**(3): p. 713-22.
11. Erasmus, J.J., et al., *Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. **129**(6): p. 1364-70.
12. Rusch, V.W., *A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group*. *Lung Cancer*, 1996. **14**(1): p. 1-12.
13. Edwards, J.G., et al., *Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems*. *Thorax*, 2000. **55**(9): p. 731-5.
14. Byrne, M.J. and A.K. Nowak, *Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma*. *Ann Oncol*, 2004. **15**(2): p. 257-60.
15. Berghmans, T., et al., *Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis*. *Lung Cancer*, 2002. **38**(2): p. 111-21.
16. Vogelzang, N.J., et al., *Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(14): p. 2636-44.
17. Boutin, C., et al., *Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma*. *Cancer*, 1994. **74**(9): p. 2460-7.

18. Boutin, C., F. Rey, and J.R. Viallat, *Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy.* Chest, 1995. **108**(3): p. 754-8.
19. Colleoni, M., et al., *Surgery followed by intracavitary plus systemic chemotherapy in malignant pleural mesothelioma.* Tumori, 1996. **82**(1): p. 53-6.
20. Rusch, V., et al., *A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma.* J Clin Oncol, 1994. **12**(6): p. 1156-63.
21. Sauter, E.R., et al., *Optimal management of malignant mesothelioma after subtotal pleurectomy: revisiting the role of intrapleural chemotherapy and postoperative radiation.* J Surg Oncol, 1995. **60**(2): p. 100-5.
22. Stewart, D.J., et al., *Extra-pleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: the risks of induction chemotherapy, right-sided procedures and prolonged operations.* Eur J Cardiothorac Surg, 2005. **27**(3): p. 373-8.
23. Sugarbaker, D.J., et al., *Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **128**(1): p. 138-46.
24. Sugarbaker, D.J., et al., *Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **117**(1): p. 54-63; discussion 63-5.
25. Robinson, B.W., et al., *Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma.* Lancet, 2003. **362**(9396): p. 1612-6.
26. Pass, H.I., et al., *Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels.* N Engl J Med, 2005. **353**(15): p. 1564-73.