

# Mésothéliome pleural malin – diagnostic, classification et traitement

Isabelle Opitz, Walter Weder

UniversitätsSpital Zürich

## Quintessence

- Le traitement du mésothéliome pleural malin reste un véritable défi. Un consensus international dit qu'une résection complète macroscopique (MCR) – sous forme d'une pleurectomie/décortication élargie ou d'une pneumonectomie extrapleurale – doit être visée dans le cadre d'un traitement multimodal.
- Le concept d'une chimiothérapie d'induction, suivie d'une MCR, présente 2 avantages: la résécabilité peut être augmentée par un éventuel *downstaging* et la compliance à ces 2 modalités est plus grande.
- Pour les 2 options – chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante –, la morbidité et la mortalité périopératoires sont comparables, tout comme la survie.
- La complexité de cette pathologie exige un traitement dans un centre spécialisé.

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est une tumeur locale agressive de mauvais pronostic. L'exposition à l'amiante est le facteur de risque le mieux connu [1]. La latence moyenne entre le contact à l'amiante et l'éclosion de la maladie est de 44,6 ans, ce qui explique les incidences en constante augmentation partout au monde [2]. Selon de nouvelles connaissances, une mutation du gène codant pour la protéine 1 associée au BRCA1 (BAP1) est une prédisposition à la manifestation d'un mésothéliome [3].

## Clinique, diagnostic et classification

Le diagnostic clinique d'un MPM n'est pas conclusif, car ses symptômes, tels que douleur thoracique et dyspnée, sont très peu spécifiques. Le diagnostic définitif est donné par les examens histopathologiques. Selon la classification de l'OMS, il y en a 3 sous-types: épithélioïde, sarcomateux et biphasique, association des 2 premiers [4]. Selon les directives de l'*European Respiratory Society* (ERS) et de l'*European Society of Thoracic Surgeons* (ESTS) [5], une biopsie par thoracoscopie (VATS) ou à ciel ouvert est recommandée; un examen cytologique de l'épanchement pleural souvent présent n'est la plupart du temps pas suffisamment sensible ni spécifique. Pour une opération ultérieure, une incision à la hauteur de la thoracotomie est très utile, car ces abords seront réséqués plus tard pour les fréquentes «port site métastases». La pleurodèse au talc lors de la pose du diagnostic fait l'objet de controverses, car elle peut compli-

quer une pleurectomie/décortication (P/D) ultérieure. Pour le MPM épithélioïde et sa différenciation d'un carcinome, il est recommandé d'utiliser un panel de 4–6 marqueurs: calrétinine, WT1, CK5/6, D2-40 (podoplanine), mésothéline (pour MPM), de même que TTF-1, Bep4 et CEA (pour adénocarcinome).

Le système de stades le plus répandu est la classification TNM de 1995 de l'*International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) [6]. Il se base sur des critères pathologiques. Contrairement au carcinome solide, pour lequel la classification clinique est en très bonne corrélation avec celle de la pathologie, cette corrélation est moins bonne pour le mésothéliome.

Différentes techniques d'imagerie sont utilisées pour la classification clinique du MPM. La première est la tomographie computerisée avec produit de contraste i.v., qui révèle typiquement un épaississement nodulaire de la plèvre. Une PET/TC s'effectue en première intention pour exclure des métastases extrathoraciques et détecter des métastases ganglionnaires. Il faut bien savoir qu'il y a une concentration faussement positive du fluorodésoxyglucose dans la plèvre de patients ayant préalablement été traités par pleurodèse au talc. Il s'est globalement avéré que le stade T surtout est généralement sous-estimé dans la classification clinique [7]. De nouvelles techniques, comme la PET/IRM, actuellement évaluées prospectivement à Zurich, peuvent éventuellement améliorer l'examen de l'infiltration de la paroi thoracique ou médiastinale (fig. 1) et du même fait la classification clinique. Une vidéomédiastinoscopie est actuellement recommandée pour la classification des ganglions lymphatiques médiastinaux, mais comme pour le cancer du

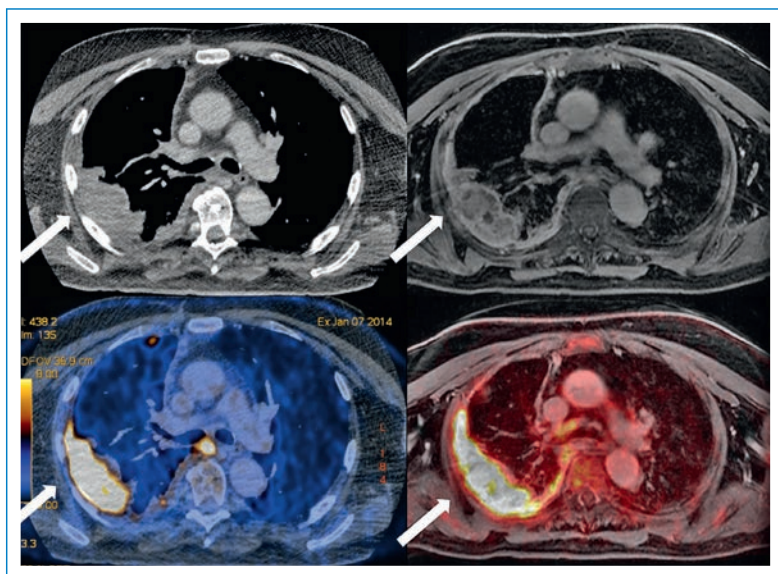
### Liste des abréviations

EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPP	Pneumonectomie extrapleurale
FGD	Fluorodésoxyglucose
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IMIG	International Mesothelioma Interest Group
IMRT	Intensity-modulated radiotherapy
MCR	Macroscopic complete resection
MPM	Mésothéliome pleural malin
OAS	Overall survival
P/D	Pleurectomie/Décortication
PET/TC	Tomographie par émission de positrons / Tomographie computerisée
PET/IRM	Tomographie par émission de positrons / Imagerie par résonance magnétique
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RT	Radiothérapie
SAKK	Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer
TNM	Classification des tumeurs avec tumeur (T), métastases ganglionnaires (N), métastases à distance (M)



Isabelle Opitz

Les auteurs n'ont déclaré aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec leur article.



**Figure 1**  
Rangée supérieure: TC avec produit de contraste i.v., IRM avec produit de contraste i.v.  
Rangée inférieure: PET/TC et PET/IRM.  
Il est bien visible que les couches de la paroi thoracique sont mieux visualisées par l'IRM que par la TC.

poumon, des techniques endoscopiques, comme l'échographie endobronchique (EBUS), pourraient être exploitées ici aussi à l'avenir. En cas de suspicion de métastases controlatérales ou intra-abdominales, une thorascopie controlatérale ou une laparoscopie doivent être effectuées.

### Options thérapeutiques

Il n'y a toujours pas de recommandation unanimement acceptée, standardisée et adaptée au stade pour le traitement du MPM – mais est généralement accepté le fait qu'une monothérapie à elle seule n'est pas suffisante contre cette tumeur agressive. Après la dernière conférence de l'IMIG 2012, une cytoréduction macroscopique complète (*macroscopic complete reduction*, MCR) dans un concept thérapeutique multimodal a été publiée comme consensus [8].

La plupart des centres combinent actuellement une MCR à une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Le standard-or de la chimiothérapie de première intention est l'association cisplatine et pemetrexed, qui a permis d'obtenir les meilleures chances de survie (12 mois en moyenne avec une proportion de réponses de 40%), et la meilleure qualité de vie [9]. La gemcitabine a une activité comparable, mais est moins bien tolérée.

### Pleurectomie/décortication ou pneumonectomie extrapleurale

Une MCR peut être obtenue par une pleurectomie/décortication (P/D) ou une pneumonectomie extrapleurale (EPP) élargie mais conservant le poumon. Tout d'abord, il n'y a pas de réponse scientifiquement fondée à la question de savoir si c'est l'EPP ou la P/D qui est la bonne méthode chirurgicale pour le MPM. La technique de l'EPP est largement standardisée, avec résection en bloc

de la plèvre pariétale et viscérale, comprenant le poumon homolatéral, le péricarde et le diaphragme [10]. Celle de la P/D par contre n'est pas la même dans tous les centres, comme a pu le révéler un projet international de classification de l'IMIG et de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) [11]. Dans la terminologie, la distinction doit être faite entre P/D élargie (pleurectomie pariétale et viscérale pour réséquer toute la tumeur + le diaphragme et/ou le péricarde) et pleurectomie partielle (résection partielle de la plèvre pariétale et/ou viscérale en laissant une grande partie de la tumeur).

Après la publication des résultats de MARS, étude britannique multicentrique, randomisée et contrôlée, qui a cherché à savoir si les patients MPM pouvaient être randomisés pour une EPP ou aucune opération, l'EPP a très souvent été discutée comme une technique chirurgicale grevée de nombreuses complications [12]. Dans cette petite étude malheureusement, avec des chiffres élevés de morbidité et de mortalité et une Overall Survival (OAS) médiane de 14,4 mois, les auteurs ont conclu que «dans un traitement trimodal, l'EPP n'apporte aucun bénéfice et peut même nuire au patient», malgré que cette étude, avec seulement 16 patients opérés, n'ait pas du tout été planifiée pour répondre à cette question [13]. Des résultats nettement meilleurs de survie médiane de patients sous traitement trimodal, allant jusqu'à 48 mois, ont été obtenus dans quelques études de phase II [14]. Les proportions élevées de morbidité et de mortalité après EPP n'ont en outre pas été confirmées dans des centres spécialisés. En prenant toutes les études publiées entre 1985 et 2010, la mortalité est de 0 à un maximum de 11,8% [15], elle a même pu être abaissée à 0–5% dans des centres spécialisés. La morbidité reste importante (22–82%), mais semble n'avoir aucune répercussion sur la qualité de vie dans les 3 mois postopératoires [14]. Les résultats après P/D dans des concepts de traitement multimodal sont tout aussi prometteurs, avec des proportions de morbidité de 13–43% [11].

### Choix de la technique chirurgicale

Il n'y a toujours pas de recommandation claire pour le choix de la technique chirurgicale. Une technique épargnant le poumon (P/D) est prometteuse si elle permet d'obtenir une MCR; elle semble être possible plutôt aux stades initiaux. Après infiltration du parenchyme pulmonaire, surtout à partir des scissures, une MCR semble n'être possible qu'avec une EPP. La situation n'est cependant claire que chez les patients en insuffisance cardiaque et/ou pulmonaire, aux performances réduites ou ayant des comorbidités significatives. C'est alors la P/D qui est l'intervention la plus appropriée, surtout aux stades initiaux, dans le but de conserver la fonction pulmonaire résiduelle. Une P/D sauvegardant le parenchyme pulmonaire doit également être pratiquée s'il est évident que toute la masse tumorale ne pourra être réséquée macroscopiquement, soit au stade IV. En dehors de ces situations claires, la décision pour une P/D ou une EPP aux stades I, II et III doit être prise individuellement, en fonction du volume tumoral et de l'état du patient, idéalement dans le cadre d'un protocole d'étude.

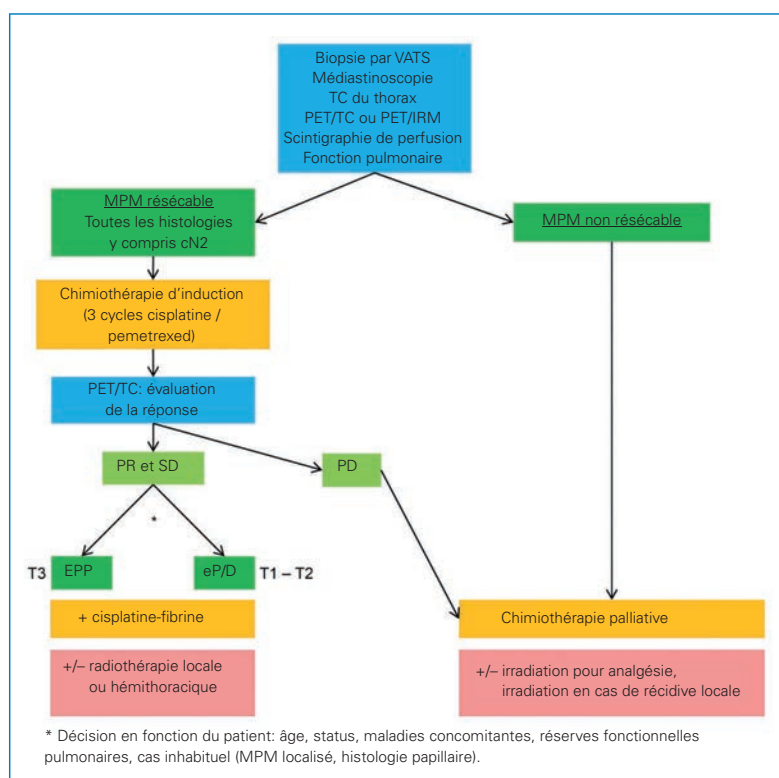


Figure 2

Algorithme de traitement de l'UniversitätsSpital Zürich.

PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease

### Chimiothérapie d'induction et adjuvante

Dans notre centre, pour les patients MPM dont la masse tumorale est résecable et la réserve fonctionnelle suffisante, nous préconisons une chimiothérapie d'induction suivie d'une résection, sous la forme d'une EPP ou d'une P/D élargie, si au restaging (TC du thorax après chimiothérapie) ils présentent une rémission partielle ou une «stable disease» selon les critères RECIST (fig. 2). Les proportions de réponses à la chimiothérapie d'induction sont globalement de 30–40%, la résecabilité est d'env. 70% [16, 17]. Les réponses selon les critères RECIST modifiés varient cependant d'un observateur à l'autre, et leur reproductibilité est très faible [7]; de nouvelles techniques, comme la mesure du volume tumoral, sont nettement plus fiables. Il n'y a toujours aucun marqueur biologique permettant de prédire la réponse à la chimiothérapie.

Aux stades initiaux, sans indice d'infiltration tumorale trans-scissurale du parenchyme pulmonaire, nous pratiquons une P/D élargie avec ou sans le péricarde et le diaphragme, de même si une EPP est impossible fonctionnellement ou en raison de comorbidités, ou si le patient la refuse. Ces 2 interventions – EPP et P/D – durent 5–8 heures et sont extrêmement délicates, elles ne doivent être entreprises que dans des centres ayant une expérience et une expertise suffisantes de l'ensemble de la prise en charge péri- et postopératoire.

Un concept de chimiothérapie adjuvante est également utilisé par de nombreux groupes, et les chiffres de survie sont comparables [14]. Mais globalement, la compliance est meilleure avec un concept d'induction. La

morbidity est la même pour les deux, les complications postopératoires étant très hétérogènes dans les différentes études.

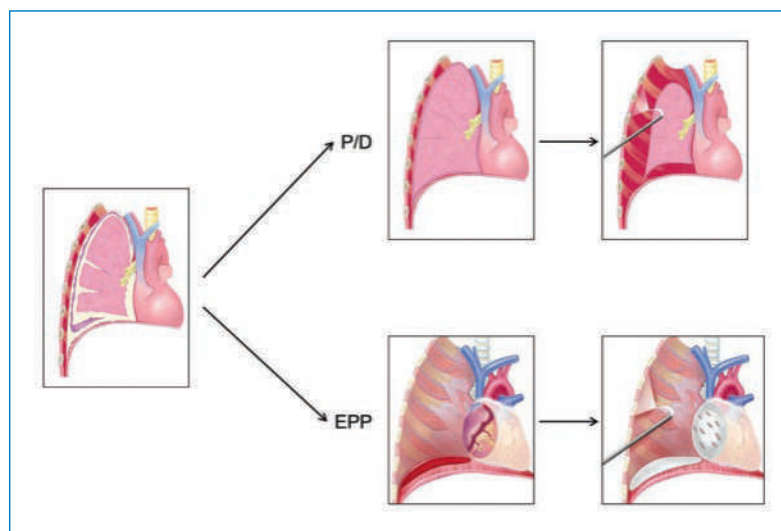
### Radiothérapie

La radiothérapie (RT) comme mesure locale joue elle aussi un rôle dans le traitement multimodal du MPM. Une RT adjuvante après EPP présente l'avantage que le poumon radiosensible a été éliminé. D'autres organes critiques tels que le cœur, le foie, les reins et la moelle, sans oublier le poumon controlatéral, sont toujours menacés. Le rôle définitif de la RT postopératoire curative de l'hémithorax après chimiothérapie néoadjuvante et EPP a été étudié dans un protocole multicentrique randomisé du Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK) en Suisse (NCT00334594); les résultats de cette étude sont attendus pour cette année encore. L'EORTC a également étudié la faisabilité d'un traitement trimodal du MPM dans un protocole multicentrique (EORTC 08031). Le principal critère de cette étude a été si au terme des 3 modalités (chimiothérapie d'induction, EPP et radiothérapie adjuvante), le patient n'a présenté aucune progression tumorale ni toxicité de stade 3 ou 4 dans les 90 jours. Du fait que 24 patients (42,1%) seulement ont rempli ce critère, la faisabilité du protocole a certes été démontrée, mais pas dans ce délai strict de 90 jours.


De nouvelles techniques très prometteuses ont été développées, dont l'*Intensity-modulated radiotherapy* (IMRT), pour en augmenter la précision et diminuer la toxicité. L'IMRT est maintenant pratiquée après P/D également. Le *Memorial Sloan Kettering Group* peut en présenter les résultats très encourageants, avec une survie médiane de 26 mois sous ce traitement combiné, mais au prix d'une toxicité considérable, soit 20% de pneumonies actiniques [18]. Une petite étude canadienne de faisabilité a obtenu de bons résultats avec une radiothérapie d'induction avant EPP, qui doivent cependant encore être confirmés [19]. La RT prophylactique d'un envahissement tumoral le long des canaux de drainage ou de trocars n'a démontré aucune baisse significative du risque relatif, ce qu'avait déjà constaté une méta-analyse [20]. Dans un MPM à un stade avancé, la radiothérapie locale peut être envisagée à visée analgésique.

### Traitement intracavitaire

Un important problème du traitement du MPM est l'incidence élevée de récurrences locales: après EPP elle est de 13–62%, et après P/D elle atteint même 90% [21]. Le traitement intracavitaire est à cet égard une option très intéressante pour le contrôle local de la tumeur. Plusieurs études sont en cours, dans le but d'améliorer des protocoles déjà éprouvés, comme la chimio-hyperthermie intracavitaire [22, 23], la thérapie photodynamique [24] ou génique [25]. Ces traitements spécifiques ont pour objectif d'attaquer les cellules résiduelles après résection complète macroscopique. Après des études précliniques très prometteuses avec démonstration de nets avantages pharmacocinétiques et bon contrôle de la tumeur [26–29], nous examinons actuellement dans une étude de phase I (Influence Meso) la sécurité et



**Figure 3**  
Résection complète macroscopique (MCR) d'un mésothéliome pleural malin par P/D ou EPP suivie d'une chimiothérapie intracavitaire par cisplatine, couplée à un adhésif fibrineux (INFLuenCe-Meso).

l'efficacité d'une chimiothérapie intracavitaire par cisplatine, couplée à un adhésif fibrineux après P/D ou EPP (NCT01644994) (fig. 3 )

### Perspectives

Malgré les connaissances toujours plus approfondies de la biologie tumorale du mésothéliome, et le fait que de nouvelles substances pharmacologiques aient atteint différentes phases de développement, le nombre de nouveaux traitements admis pour les patients n'a pas augmenté. Du fait que le mésothéliome est une tumeur rare ayant un comportement biologique très variable, l'interprétation des études est limitée. De tout nouveaux plans d'étude (tels que Multi-Arm et Multi-Stage) avec

utilisation de plateformes de coopération sont la meilleure voie d'avenir pour éliminer les traitements les moins efficaces. Des concepts nouveaux ou améliorés pour combattre la récurrence tumorale locale sont nécessaires pour y parvenir. Les futurs protocoles définiront les critères de sélection précis pour chaque intervention, dans un système de classification adapté tenant compte d'importants facteurs pronostiques, dont le volume tumoral.

### Remerciements

Nous remercions le PD Dr Thomas Frauenfelder pour les clichés radiographiques et la Dresse Chloé Spichiger-Häusermann pour l'édition de cet article.

### Correspondance:

Prof. Isabelle Schmitt-Opitz  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[isabelle.schmitt-opitz\[at\]usz.ch](mailto:isabelle.schmitt-opitz[at]usz.ch)

### Références recommandées

- Cao C, Tian D, Manganas C, Matthews P, Yan TD. Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012;1:428–37.
- Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1304–12.
- Rusch V, Baldini EH, Bueno R, De Perrot M, Flores R, Hasegawa S, et al. The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: meeting summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11-14, 2012, Boston. *Mass J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:909–10.
- Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2010;35:479–95.
- Van Schil P, Opitz I, Weder W, De Laet C, Domen A, Lauwers P, et al. Multimodal management of malignant pleural mesothelioma: where are we today? *Eur Resp J.* 2014 Feb 13 (Epub ahead of print).

Vous trouverez la liste des références sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).