

DIAGNOSTIC ET BILAN DU MESOTHELIOME PLEURAL MALIN

Pr. Arnaud SCHERPEREEL

Pneumologie et Oncologie Thoracique

Hôpital Calmette - CHRU de Lille

et Unité INSERM U774 – Institut Pasteur de Lille

Cours du GOLF 2009

Toulouse, le 11 Septembre 2009



Pour info

- Soutiens : Pneumologie Développement (2003) et Ligue contre le Cancer (comité de l'Aisne) (2005), Conseil Régional Nord - Pas de Calais (2008-2010)
- Bourse de Recherche de CIS bio international® (France) (2007-2009) : 25 000 euros
- Participation à une étude internationale soutenue par Fujirebio® (PA, USA) 2007-2008

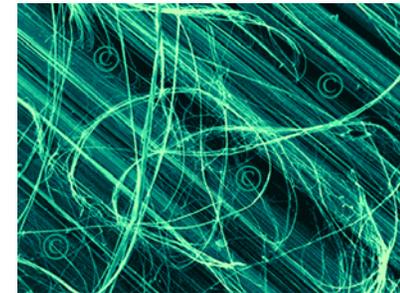


Plan de la présentation

- Généralités sur le mésothéliome pleural malin (MPM)
- Diagnostic du MPM - Apport des biomarqueurs
- Bilan du MPM (Staging et évaluation pronostique)

Le mésothéliome malin - Généralités

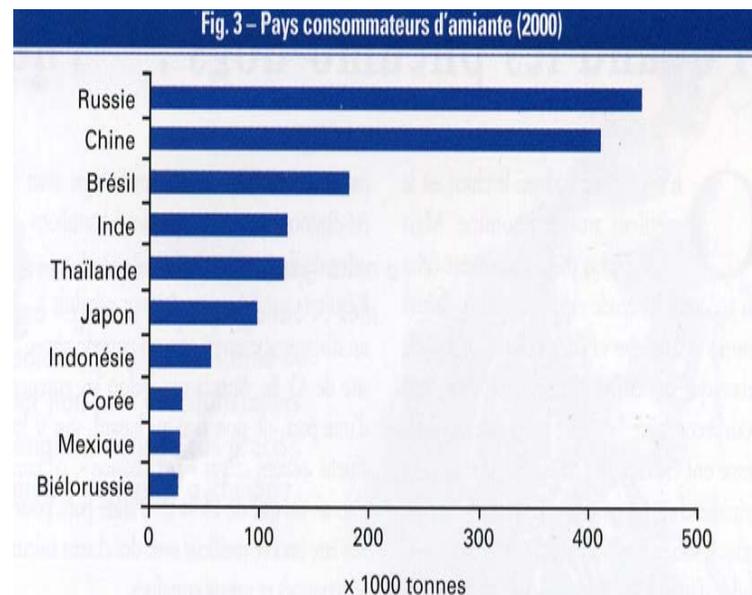
- Tumeur **très agressive** issue des cellules mésothéliales tapissant la plèvre (MPM : 80% des cas), la cavité péritonéale, le péricarde
- **Pronostic** : médiane de survie < 12 mois
- **Facteurs de risque** : **AMIANTE+++** (H>F), érionite, radiations ionisantes; PAS le tabac; virus SV40 ?? Prédisposition génétique probable



Mésothéliome malin - Épidémiologie

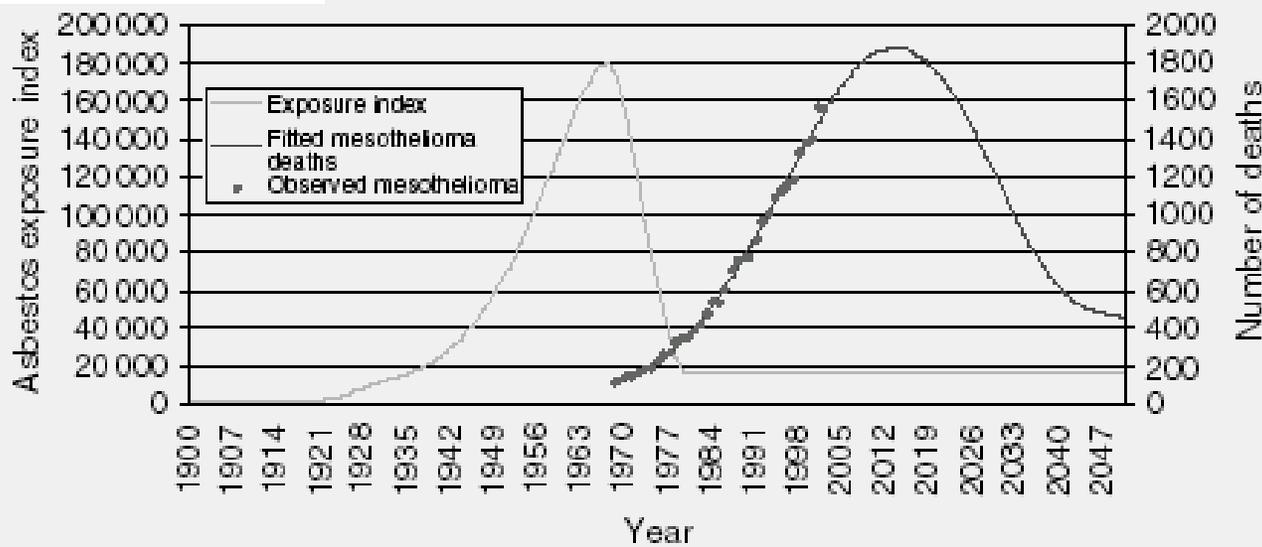
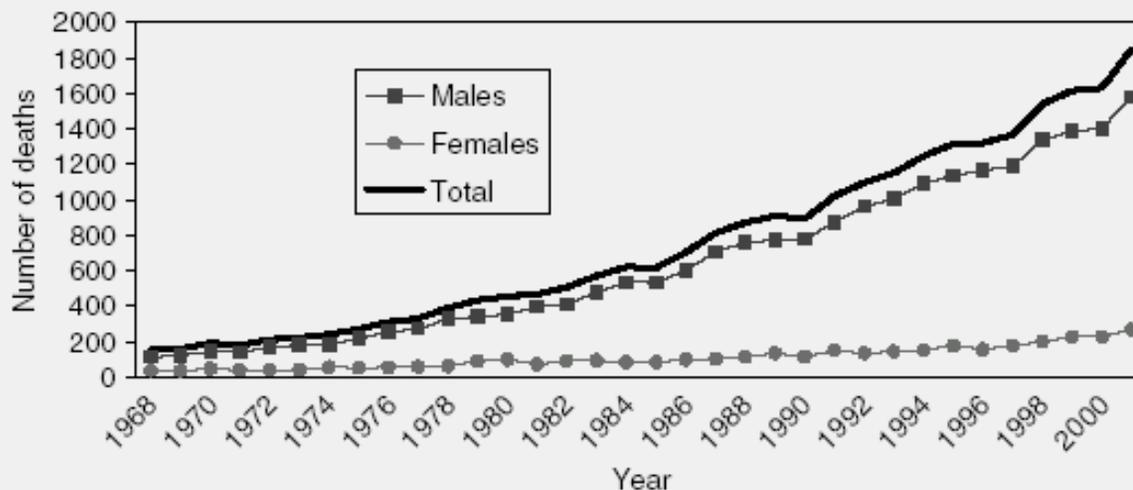
- **Tumeur rare** (800 à 1000 morts/an en France; 3000/an aux USA)
- **Latence du mésothéliome : 30-40 ans** après exposition à l'amiante
- **Incidence croissante** : pic prévu en France vers **2020** (1200 cas/an)
- **Pays occidentaux** : 250 000 décès d'ici 2035 ?
- **Amiante interdite en France en 1997 et dans l'UE (01/2005)**

... mais problème des pays en voie de développement et émergents !



Grande Bretagne : morts par mésothéliome par sexe et age

Hodgson et al. B J Cancer 2005;92:587-93



...et relation avec l'index d'exposition



Mésothéliome pleural malin

Enjeu: améliorer les méthodes diagnostiques (biologie...) pour améliorer le pronostic des patients !?

- « Gold standard » = **Histologie** + + +
- un diagnostic plus **précoce**
- un diagnostic + **fiable dans les cas difficiles**



Recommandations des experts SPLF en 2005 pour la prise en charge du mésothéliome pleural malin^{1,2}



Actualisation en 2008-2009
des recommandations européennes
pour le management du MPM
par les experts ERS/ESTS
manuscrit sous presse (ERJ)

1. Texte long. *Rev. Mal. Respir.* 2006; 4: 11S3-104.
2. Texte court. *Rev. Mal. Respir.* 2006 ; 23: 6S78-92.

Y a t' il une place pour le dépistage du mésothéliome? Si oui avec quels outils?

- Compte tenu des données actuellement disponibles sur le MPM (fréquence, pronostic, thérapeutique) et des performances (sens, spéc) des outils de dépistage (TDM thoracique, marqueurs biologiques et TEP??) qui peuvent être mis en œuvre, **l'intérêt médical et de santé publique d'un dépistage n'est pas à ce jour démontré**
- Si TDM anormale chez sujets exposés à l'amiante, quelle doit-être la stratégie diagnostique et la périodicité des examens? ⇒ **étude pilote** en cours (4 régions françaises)
- Performance actuelle des **marqueurs biologiques du MPM** ?
A ne pas utiliser dans une perspective de dépistage du MPM, y compris dans les populations exposées, hors protocoles de recherche (A)

Dépistage du mésothéliome : l'expérience Australienne de la SMRP

- Étude prospective évaluant le dosage sérique de la mésothéline soluble (SMRP) dans une cohorte de sujets exposés à l'amiante, près d'une mine (n= 538)
- sujets avec SMRP élevée ($\geq 2,5$ nM) \Rightarrow bilan dont une TEP/TDM
- La SMRP moyenne (\pm DS) chez les sujets sains exposés (n=223) était de 0,79 (\pm 0,45) nM [*0,66 \pm 0,32 dans notre série*]
- 15 sujets (2,8%) avaient une SMRP sérique élevée
 - 1 sujet avec un cancer pulmonaire (opéré avec succès)
- Un autre avec cancer pulmonaire n'était pas détecté par SMRP
- Aucun sujet diagnostiqué d'un MPM
- SMRP moy chez sujets sains < sujets avec plaques pleurales seules (P < 0,01)

Dépistage du mésothéliome :

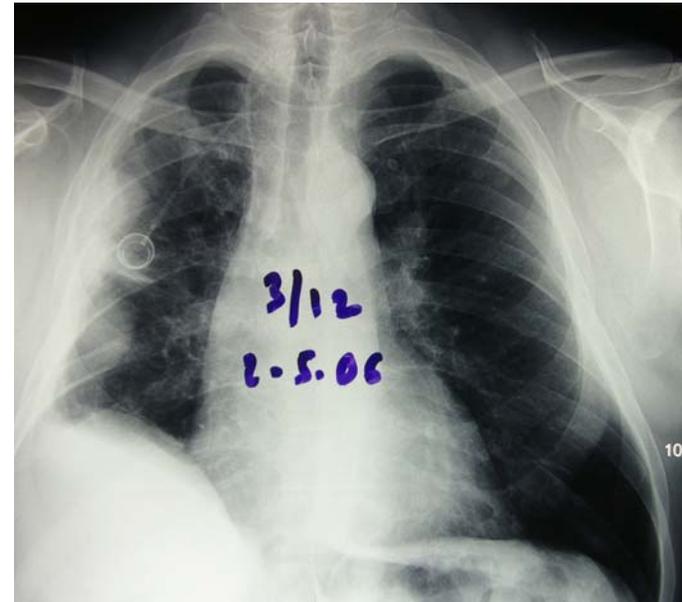
l'expérience Australienne de la SMRP

- En conclusion:
 - Taux élevé de faux-positifs observé
 - SMRP : utilité peu probable pour le dépistage du mésothéliome
Park et al, *AJCCRM* 2008
- Discussion : des résultats peu surprenants !
 - Suivi des sujets trop court (1 an)
 - Avec cette valeur seuil (cut-off = 2,5mM), la sensibilité attendue est de maximum 60% pour une spécificité de 98%
 - Si vous considérez une incidence élevée de MM dans population fortement exposée à l'amiante (400 cas/100 000), le nombre attendu de MM serait au mieux de 2 cas par an dans une cohorte de 538 sujets; la valeur prédictive positive (VPP) serait au mieux de 0,15, surtout limitée par la faible incidence du MM
 - Perspectives : mieux définir la population cible ? comment ? Chercher d'autres cancers en même temps ? Combiner SMRP et d'autres marqueurs ?

Méthodes diagnostiques du MPM

- Signes cliniques habituels, **peu spécifiques** du MPM : dyspnée, douleur thoracique, altération de l'état général, pleurésie (unilatérale)
⇒ **NE PAS** fonder le diagnostic de MPM sur des **critères cliniques** (A) ou sur la **radiographie thoracique** (A)

**Pleurésie et/ou épaissement pleural rétractile
chez un patient exposé à l'amiante
⇒ MPM +++ ??!**



Méthodes diagnostiques du MPM (2)

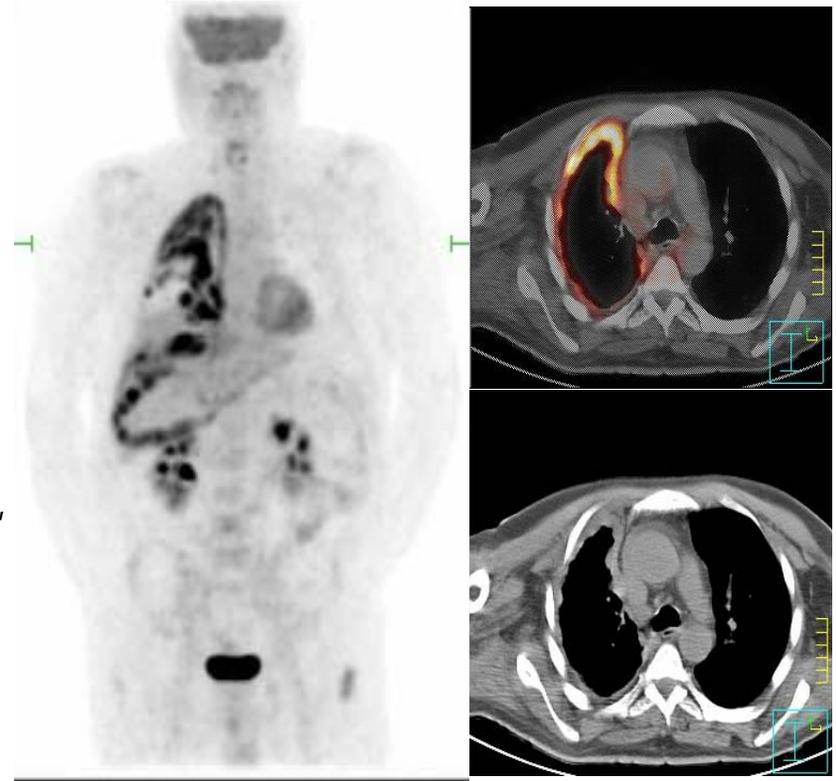
- **EXAMEN-CLE** : **TDM** thoraco-abdominale hélicoïdale multibarettes, après évacuation de l'épanchement pleural éventuel, avec des reconstructions sagittales et frontales, pour le diagnostic et l'évaluation du stade du MPM (A)

- Pleurésie non spécifique
- Épaississement pleural diffus rétractile ou masses pleurales avec envahissement des scissures très évocateur



Méthodes diagnostiques du MPM (3)

- Pour le diagnostic du MPM, ne pas effectuer de manière systématique une **IRM** (C), ni une **TEP** (avis d'experts)
- TEP (\pm TDM) : hypermétabolisme habituel du MPM (sauf f. sarc ou desmoplastique), des ADP et des métastases mais valeur diagnostique faible car sensibilité et spécificité variables dans la littérature
- La TEP pourrait cependant aider à différencier le MPM de lésions bénignes pleurales (SUV faible ou =0) chez les sujets exposés à l'amiante



TEP : attention aux faux+
post-talcage !!!

Méthodes diagnostiques du MPM (4)

- **MPM = diagnostic difficile !!**
 - Le challenge : obtenir du matériel adéquat :
« tissue is the issue ! »
 - 3 sous-types histologiques principaux :
épithélioïde, sarcomatoïde et mixte
- Ne pas fonder le diagnostic sur une **cytologie** seule, *peu rentable (<30%)* et risque trop important d'erreurs (A) :
 - Confusion possible avec cellules réactives mésothéliales (fréquentes) ou avec cellules adénocarcinomeuses métastatiques
 - MPM sarcomatoïde ne desquame pas
 - (Exsudat le plus souvent riche en acide hyaluronique : non spécifique)

Méthodes diagnostiques du MPM (5)

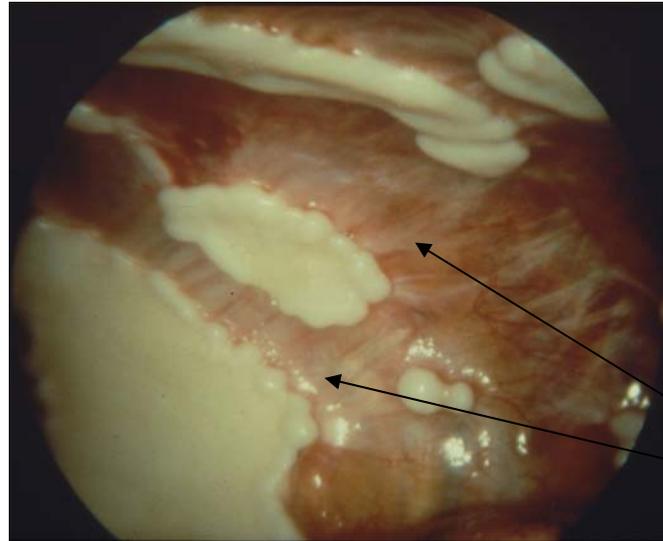
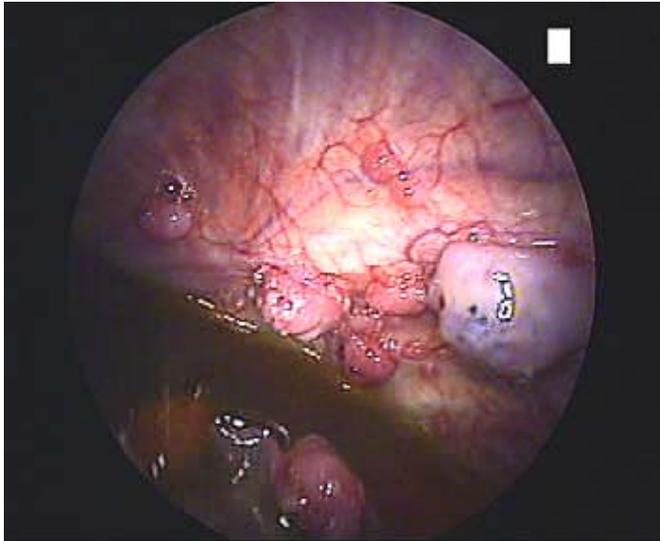
- **Biopsies transpariétales** (TDM/échoguidées): *de sensibilité faible (~ 30%), non recommandées dans le diagnostic du MPM, sauf patients pour lesquels une thoracoscopie non réalisable* (A)
- Pas de diagnostic de MPM sur des **biopsies ganglionnaires** sans validation par un panel d'experts anapath (Mesopath) (A)

Méthodes diagnostiques du MPM (6)

- sauf contre-indications liées à l'état du patient ou à une impossibilité technique (symphyse pleurale), il faut réaliser une **thoracoscopie** pour le diagnostic de MPM (A)
⇒ *diagnostic dans plus de 90% des cas*
(et complications < 10% des cas)
- La **thoracotomie** doit être réservée aux cas de suspicion de symphyse pleurale ne permettant pas la réalisation d'une thoracoscopie (A)

Quelques aspects en pleuroscopie

(Sources : Pr A. Scherpereel et Ph.Astoul et Dr Ph. Ramon)



Lymphangite
non spécifique

Critères diagnostiques anatomo-pathologiques

- **Classification OMS 2004** des tumeurs pleurales (A)
- Pas de diagnostic de MPM sur un examen **extemporané** (A)
- Toujours fonder le diagnostic de MPM sur une **analyse immunohistochimique (IHC)** : utiliser 2 marqueurs à valeur diagnostique + et 2 marqueurs à valeur diagnostique – pour validation (A)
- Validation du diagnostic par un **panel d'experts** anapath si doute (ou essai)

Mais difficultés du diagnostic histologique

- Distinction parfois difficile entre **MPM et métastases pleurales** (beaucoup plus fréquentes : ADK pulm, sein...)
- Confusion également possible avec les **lésions inflammatoires bénignes ou réactives** de la plèvre :
 - **très fréquentes** chez les patients du même groupe d'âge que le MPM (pleurésies d'origine cardiaque, liées à une maladie de système, une pneumonie ou une cirrhose)
 - lésions pouvant évoluer de plus vers une **hyperplasie mésothéliale atypique**, source d'erreur diagnostique (13% des cas de MPM initialement diagnostiqués d'après le PNSM 1998-2007) car pas de marqueur IHC distinctif

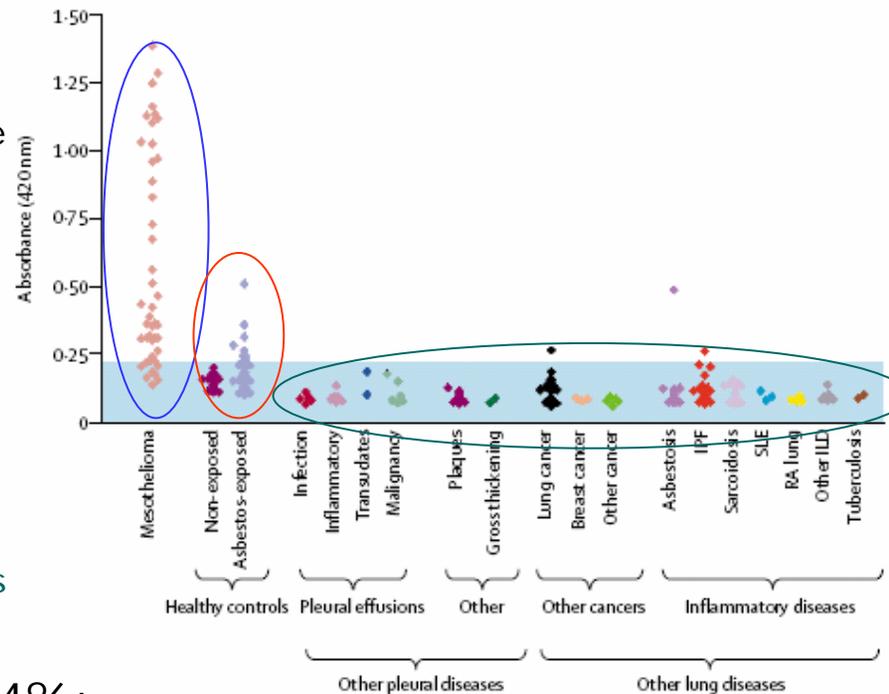
Biomarqueurs solubles et diagnostic du MPM

Scherpereel A et al, *Curr Opin Pulm Med* 2007 ou Grigoriu et al, *Bull Cancer* 2008

- **SPLF** : ne pas utiliser le dosage de l'acide hyaluronique pleural mais poursuivre les recherches sur les nouveaux **marqueurs solubles** afin de déterminer leur intérêt (A)
- **Quoi de neuf depuis ?**
 1. **Mésothéline soluble (SM) ou Soluble mesothelin-related peptides (SMRP)** (Robinson et al, *Lancet* 2003)
 2. **Ostéopontine** (Pass et al, *NEJM* 2005)
 3. **Autres candidats ??** (Shitrit D, *Oncologist* 2005)
 - Megakaryocyte potentiation factor (MPF)
 - CA 125, CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CA 15-3 ...

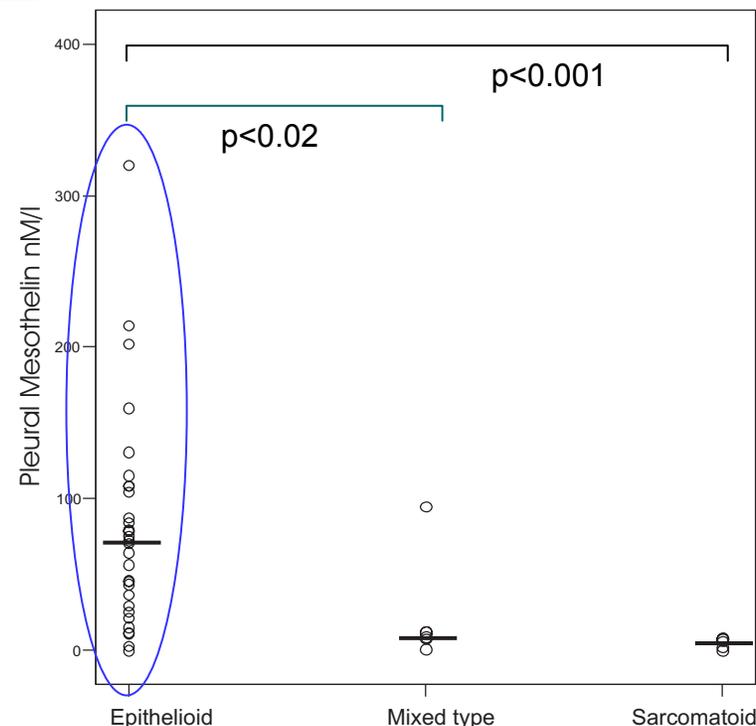
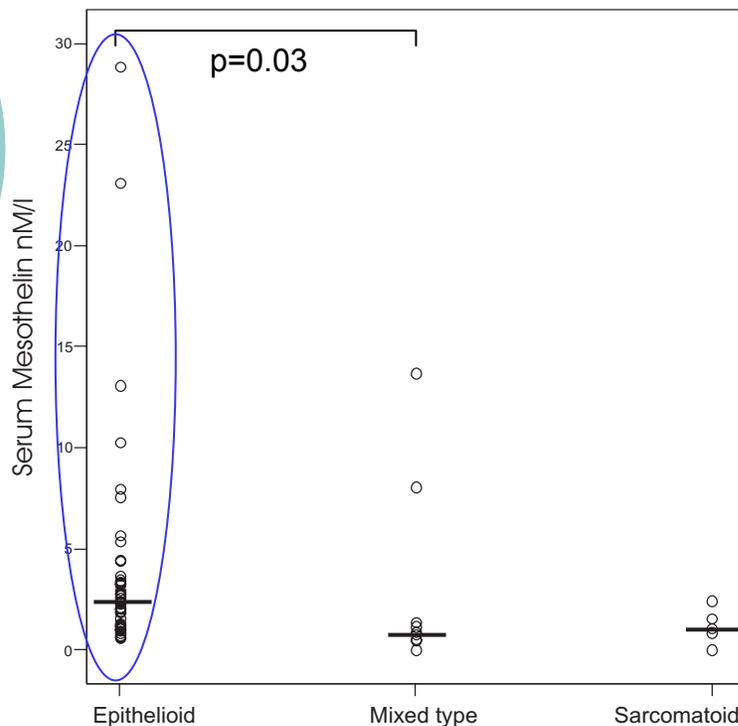
La mésothéline soluble (SM) : un nouveau marqueur tumoral du MPM ?

- Étude de Robinson et al (*Lancet* 2003)
- 272 patients dont :
 - 44 MPM
 - 68 témoins dont 40 exposés /amiante
 - 38 pathologie pleurale
 - 122 pathologie pulmonaire sans atteinte pleurale (dont asbestose)
- **Résultats:** ↑ SM sérique
 - 84% des patients MPM
 - 18% témoins exposés à l'amiante (3 patients /7 → MPM dans les 5 ans)
 - 2% dans le groupe autres pathologies pleurales ou pulmonaires
- Sensibilité du dosage de SM = 84%;
spécificité = 100%



...mais le taux de SM est dépendant du sous-type histologique de MPM : E>M>S

Scherpereel et al, AJRCCM 2006

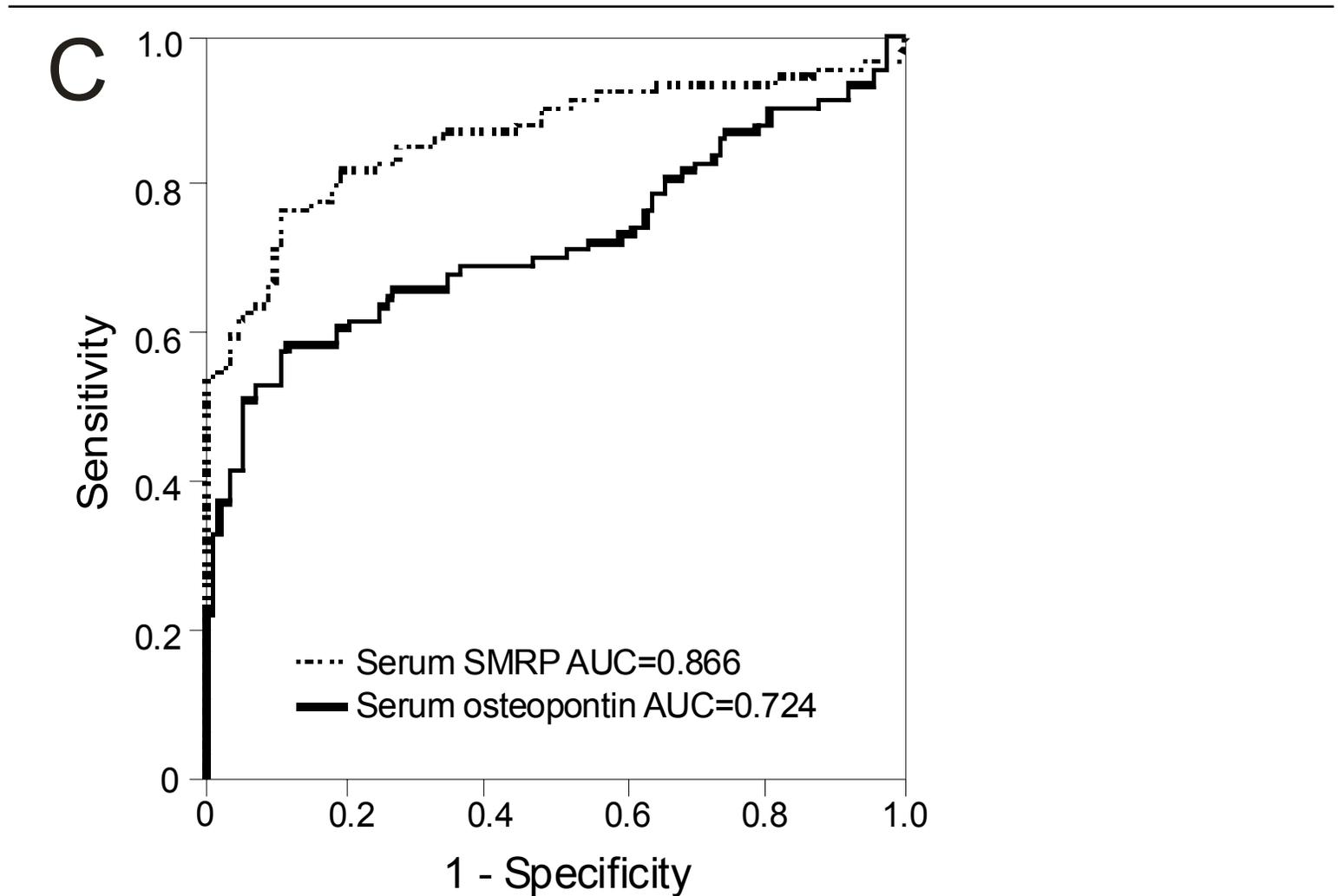


| | Epithélioïde (n=42) | Mixte (n=9) | Sarcomatoïde (n=5) |
|--|-------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| mésothéline Serum (médiane) QR25 – QR75 | 2.47 1.21 – 3.84 | 0.89 0.5 – 4.72 | 1.05 0.42 – 1.97 |
| mésothéline Pleurale (médiane) QR25 – QR75 | 72.7 29.3 – 108.8 | 10.48 6 – 32.9 | 5.96 1.12 – 8.02 |

Comparatif mésothéline soluble (SM) versus ostéopontine (OSN)

- Intérêt de la **SM sérique (et pleurale)** dans le **diagnostic** du MPM (sens 70-80%, spéc ~100% pour valeur sang ~1nM/L), très supérieur à celui de l'**OSN** de spécificité insuffisante
- le dosage de la **SM** n'est pas valable seul pour le **dépistage** du MPM (projets en cours) mais est évalué actuellement dans le **PHRC National 2005** (hyperplasies MESOTHEL atypiques)

La mésothéline sérique est meilleure que l'ostéopontine pour différencier les MPM des sujets sains exposés à l'amiante



Classification du MPM

- En l'absence d'un système de classification uniforme, robuste et validé, les experts ERS/ESTS recommandent d'utiliser la *classification la plus récente (IMIG 2005) basée sur le TNM* (1C)
- Nous proposons une évaluation *pré-thérapeutique en trois étapes*, basé sur une observation empirique, une bonne pratique clinique et le fait que le but du traitement diffère selon les patients (1C)

Quelle stadification pour le MPM ? (1)

Etape 1 : paramètres pour tous les patients lors de la présentation/ diagnostic

| Paramètres | Incluant | tests de confirmation |
|-----------------------|---|---|
| Démographiques | Sexe et age | |
| Histoire clinique | Performance status, comorbidités, présence/absence de douleurs thoraciques, dyspnée, variations poids ou du Body Mass Index (BMI) | À adapter |
| Examen clinique | Rétraction hémithoracique, nodules cutanés... | À adapter |
| Examens radiologiques | Radio de thorax face, profil | Radio de thorax : in-/expiration, pré-/post drainage du liquide pleural |
| Tests sanguins | Hémoglobine, leucocytes, plaquettes, biochimie de base | |

Quelle stadification pour le MPM ? (2)

Etape 2: examens réalisés chez les patients bénéficiant probablement de n'importe quelle sorte de traitement actif

| Investigations | Including | tests de confirmation |
|---|--|---|
| Lésion primitive | Biopsie adéquate pour confirmation histologique | |
| Scanner du Thorax et de l'abdomen supérieur | Spiralé avec produit de contraste, après évacuation/drainage de liquide pleural si nécessaire (post-talcage) | |
| Tests de la fonction pulmonaire | Capacité Vitale Forcée (CVF), VEMS-1 | |
| Scintigraphie osseuse | Pas en routine, à envisager seulement en cas de suspicion clinique | Scanner/IRM pour confirmation en cas de doute |
| Scanner/IRM cerveau | | |

Quelle stadification pour le MPM ? (3)

Etape 3: examens envisagés chez les patients candidats à la chirurgie ou à un traitement multimodal

| Territoire | Examen | Commentaire | tests de confirmation |
|--|--|---|--|
| Tumeur primitive | Biopsie adéquate pour préciser le sous-type histologique | | |
| Diaphragme | CT ou IRM | | |
| Extra-thoracique pour exclure des métastases "occultes" (M1) | FDG-PET/CT | | Biopsie des lésions extra-thoraciques suspectées |
| | Laparoscopie | En fonction de la pratique Institutionnelle | |
| Médiastin afin d'exclure les stades T4 et N2/3 | Médiastinoscopie | | |
| | VATS, VATS controlatérale | | |
| | IRM thoracique avec Gadolinium | | |
| | E(B)US-FNA | En évaluation | |
| | | | |

Monitoring du MPM

- o L'état général (Performance status) du patient et le sous-type histologique sont actuellement les seuls *facteurs pronostiques importants en clinique* dans la prise en charge du MPM (2A)
- o Les autres *paramètres pronostiques potentiels* devraient être enregistrés à l'inclusion des patients en essais cliniques (2A) [age, stade, présence or absence de certains symptômes et de certains facteurs hématologiques CALGB/EORTC]

Suspicion clinique et/ou radiologique de MPM

Rôle des marqueurs (SM...) ??

TDM thoraco-abdominale hélicoïdale, après évacuation de l'épanchement pleural éventuel

Thoracoscopie à visée diagnostique

Contre-indications Thoracoscopie

CI d'opérabilité

Symphyse pleurale

biopsies transpariétales ± repérage TDM ou échographie

Mini-thoracotomie pour biopsie pleurale

Confirmation histologique

Enquête professionnelle (consultation spécialisée)

Discussion thérapeutique collégiale du dossier par une équipe médico-chirurgicale expérimentée

Exposition professionnelle à l'amiante ?

NON

OUI

FIVA

Déclaration de MP (tableau 30 RG) + FIVA

soins actifs de confort

Rôle des marqueurs (SM...) ??

Chimiothérapie ± chirurgie ± RT ?... (traitement multimodal ... seulement en essai)

Perspectives de la biologie dans le MPM

1. Diagnostiques : intérêt d'un **panel de marqueurs**?

➤ PAS avec :

- l'ostéopontine (Grigoriu et al, *Clin Can Res* 2007)
- le CA125 (Creaney et al, *Chest* 2007)
- le Cyfra 21.1... (Grigoriu et al, *Bull Cancer* 2008)
- l'acide hyaluronique (Grigoriu et al, soumis)

➤ Avec le MPF et/ou des isoformes de l'ostéopontine ?

Ex : 4 marqueurs dont l'OSN dans le K de l'ovaire (Mor et al, *PNAS* 2005)

➤ Étude France/USA/Australie en cours (Fujirebio®)

Évaluation d'autres marqueur avec SM, OSN : survivin...

Dosage pleural de la mésothéline plus utile que la mésothéline sérique dans la pratique ?

- Évaluation de la SMRP pleurale dans 424 prélèvements (24 MPM, 67 mets, 75 pleurésies bénignes) et de la cytologie pour le diagnostic
- Valeurs très similaires à notre étude pour la SMRP pleurale: MPM >>> Mets > lésions pleurales bénignes
- Excellente reproductibilité de la SMRP, non influencée par les états inflammatoires (bactérien ou pleurodèse)
- Dosage SMRP > cytologie pleurale pour le diagnostic et l'exclusion du MPM : sens, spéc et VPN (71% vs 35%, 89% vs 100% et 95% vs 82% respectivement)
- Patients avec cytologie « suspecte »: dosage de SMRP pleurale 100% spécifique pour MPM; VPN 94% pour la SMRP dans les pleurésies avec cytologie négative
- **Conclusion** : le dosage de SMRP pleurale a une valeur diagnostique additionnelle à la cytologie pleurale

Perspectives de la biologie dans le MPM

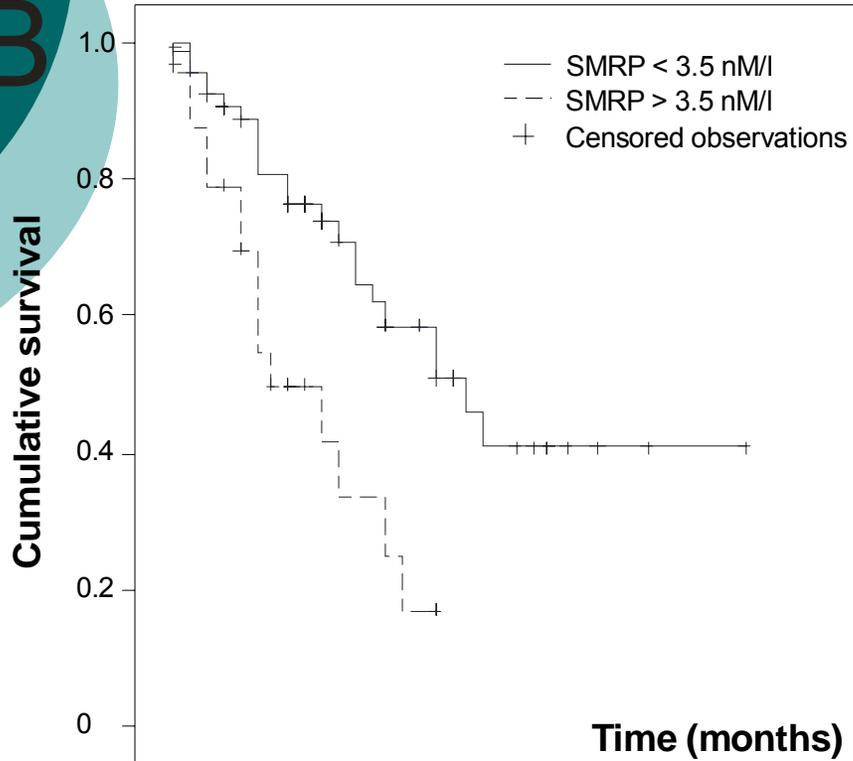
2. Marqueurs pronostiques et prédictifs

- Taux sanguins de **SM et OSN** = marqueurs **pronostiques** :
SM seuil 3,5nM/L → survie 7 vs 19 mois (Grigoriu et al, *CCR* 2007)
- Marqueur **prédictif de la réponse au traitement** : dosage sanguin de la **SM** validée par la « Food and Drug Agency » (USA) pour cette indication en 2008 sans données publiées !
- Les données conjointes du CHRU de Lille et de l'université de Pennsylvanie (USA) soutiennent **l'intérêt du monitoring de la SM sérique comme marqueur prédictif de la réponse thérapeutique**

(Grigoriu et al, *AJCCRM* 2009)

Analyse de la survie

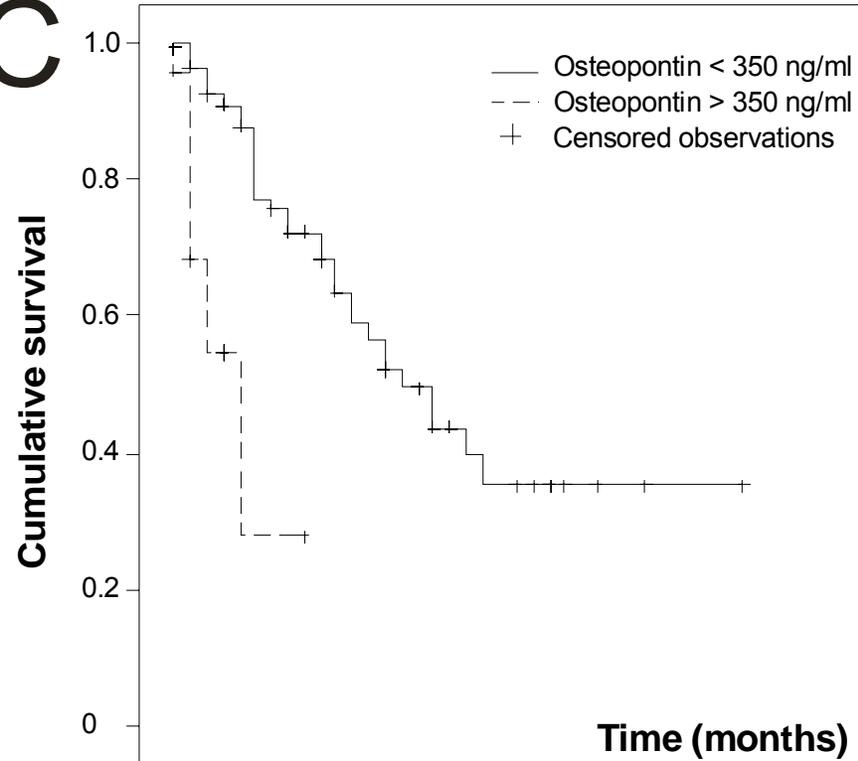
B



| Number at risk | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 |
|----------------|----|----|----|----|----|
| Low SMRP | 54 | 23 | 5 | 1 | |
| High SMRP | 22 | 6 | 1 | | |

Survie : 7 vs 19 mois

C

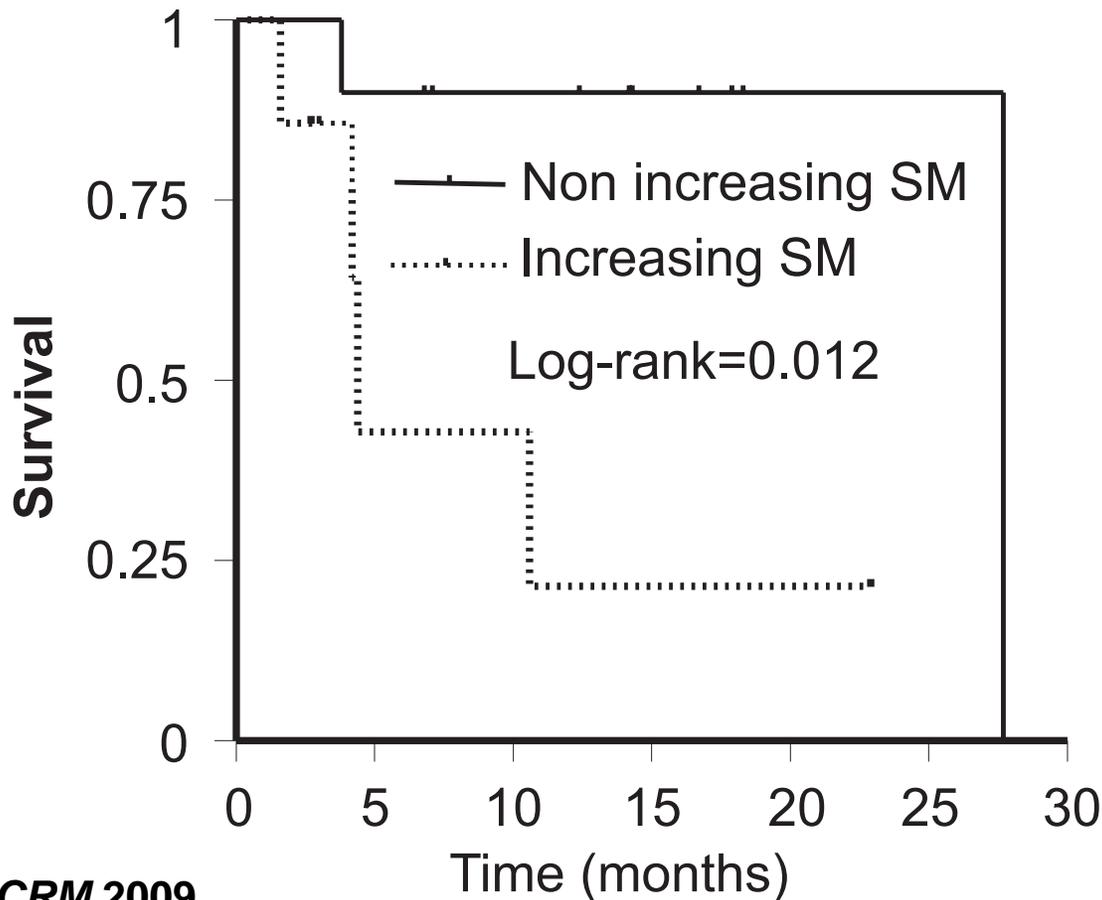


| Number at risk | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 |
|------------------|----|----|----|----|----|
| Low osteopontin | 67 | 29 | 6 | 1 | |
| High osteopontin | 8 | | | | |

Grigoriu et al, *Clin Cancer Res* 2007

Mésothéline sérique : un marqueur pronostique par son dosage lors du suivi ? (MS mesurée initialement et à la fin du traitement/CT)

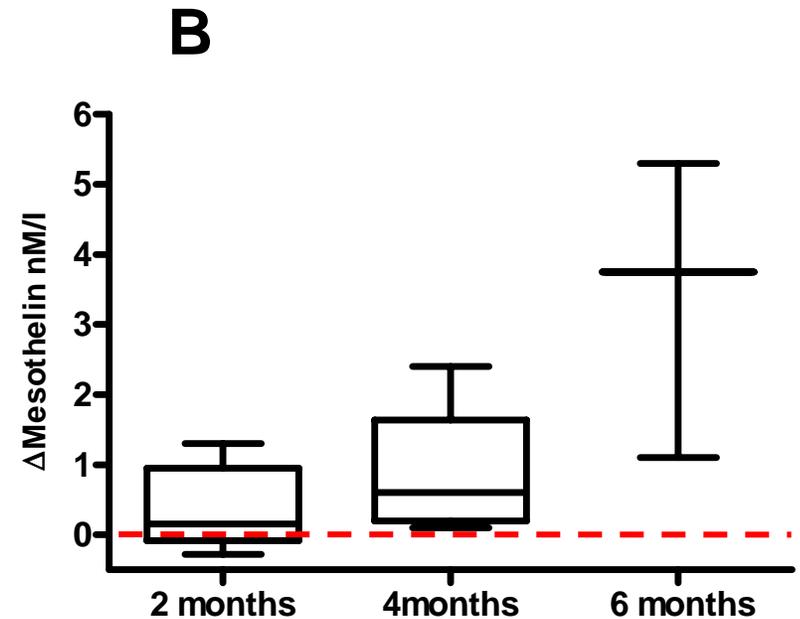
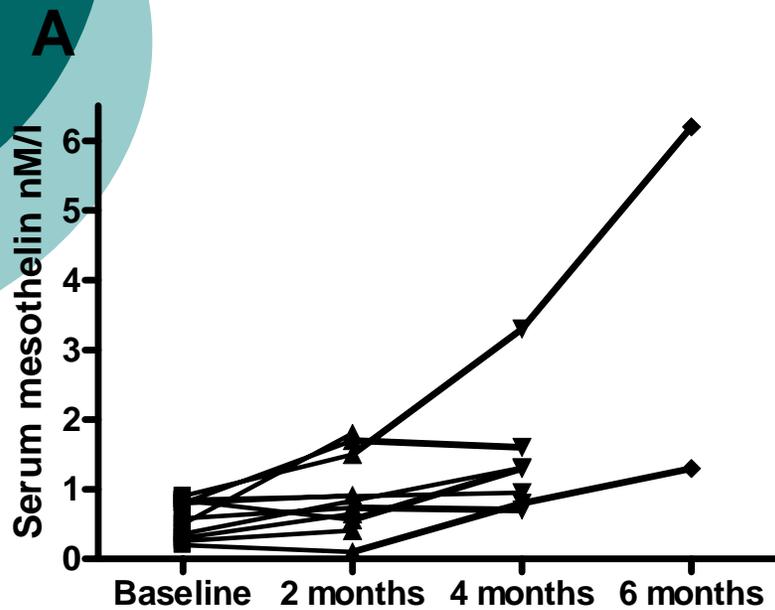
Patients (n=17) avec MS initial >1 nM; comparaison des patients avec taux MS croissant ($\uparrow \geq +10\%$) vs ceux avec taux stable : survie médiane : 4,4 vs. 27,7 mois; $p=0,012$



Mésothéline sérique (SMRP) : un marqueur prédictif dans le MPM

- Dosage de la mésothéline sérique lors du diagnostic puis tous les 2 mois chez 40 patients avec un MPM (2003-2008)
- Patients traités par thérapie génique (intra-pleural Ad-hu IFN- β gene) aux USA (n=16) ou par traitement standard (CT...) (n=24) à Lille
- Pour l'analyse de la cinétique de la SMRP (stabilité ou réponse ou progression), les patients étaient divisés en 2 groupes en fonction du taux de base de SMRP lors du diagnostic : **élevé (>1 nM/l)** vs **bas (<1 nM/l)**

Serum SMRP kinetics in MPM patients with low (<1 nM/l) SMRP value at diagnosis and exhibiting a PROGRESSIVE disease during follow-up

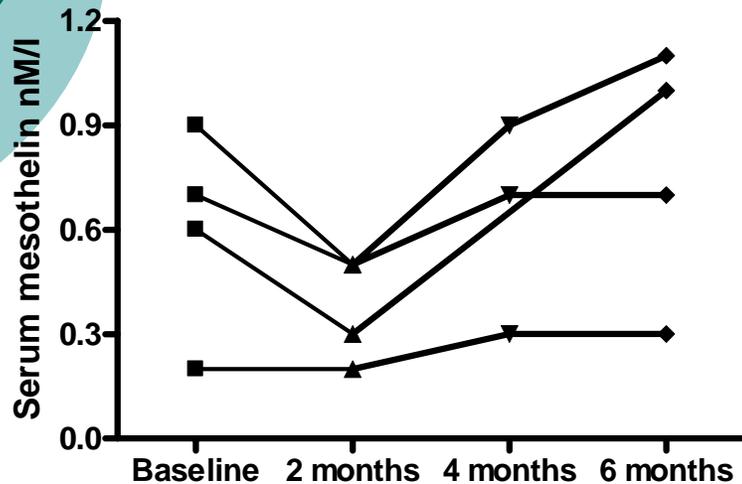


A. Individual kinetics

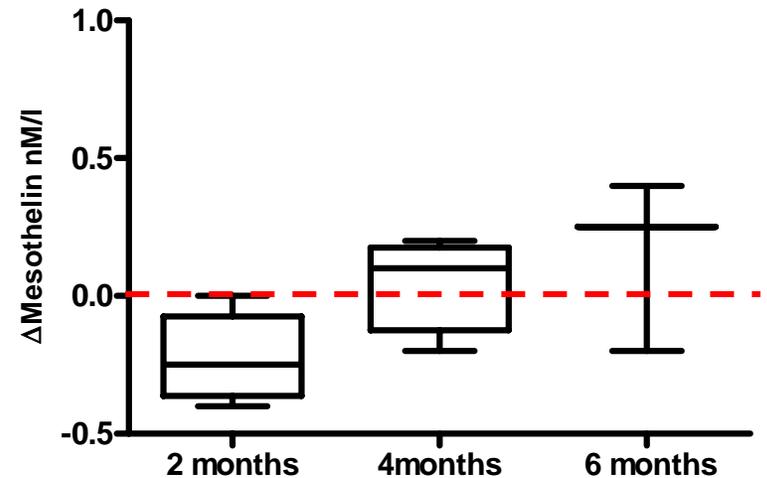
B. Changes in serum mesothelin level from baseline
(time of diagnosis SM value)

Serum SMRP kinetics in MPM patients with low (<1 nM/I) SMRP values at diagnosis and exhibiting a STABLE disease during follow-up

A



B

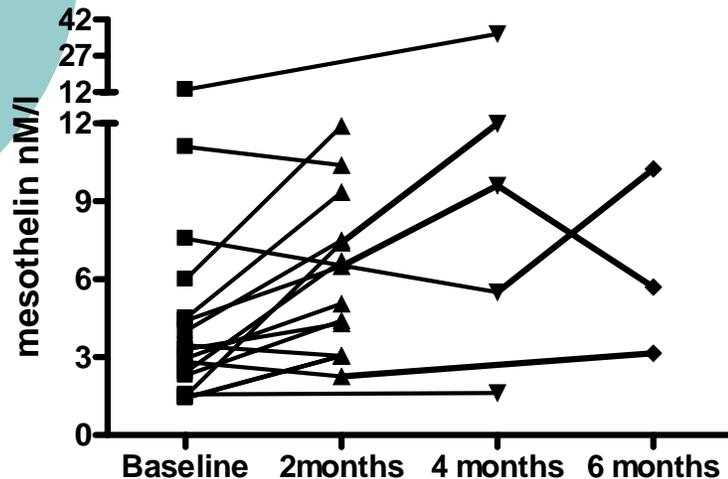


A. Individual kinetics

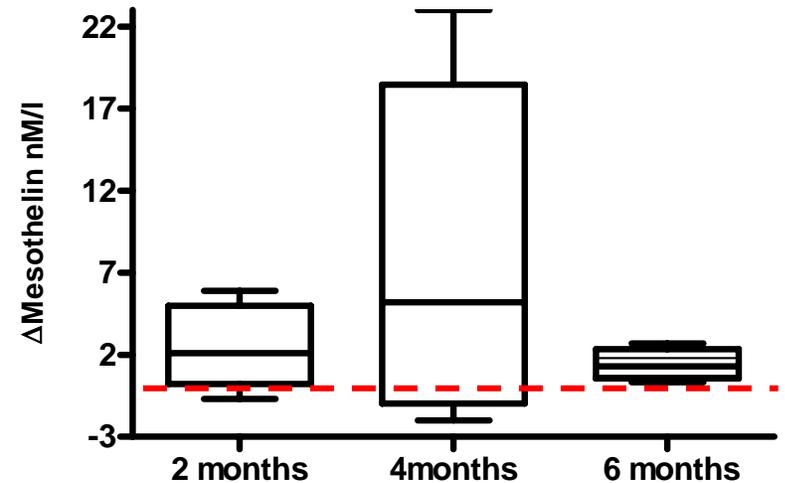
B. Changes in serum mesothelin level from baseline (time of diagnosis SM value)

Serum SMRP kinetics in MPM patients with high (>1 nM/l) SMRP value at diagnosis and exhibiting a PROGRESSIVE disease during follow-up

A



B

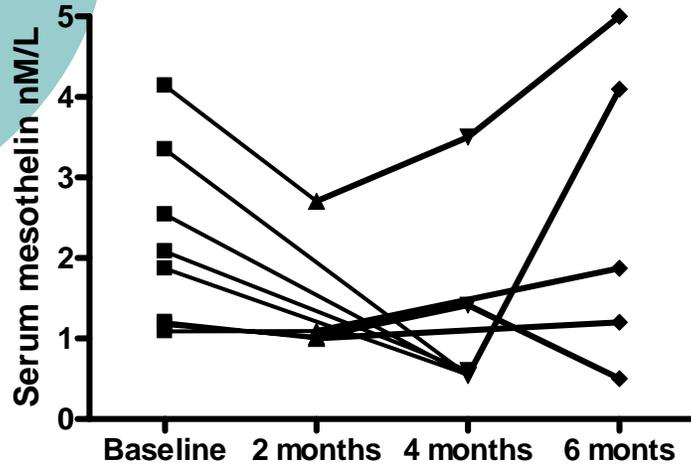


A. Individual kinetics

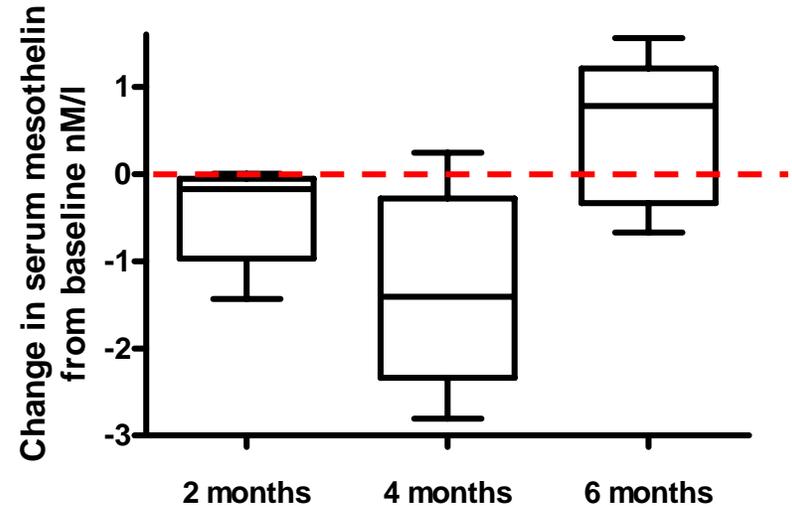
B. Changes in serum mesothelin level from baseline (time of diagnosis SM value)

Serum SMRP kinetics in MPM patients with high (>1 nM/l) SMRP values at diagnosis and exhibiting a STABLE disease or RESPONDING to treatment during follow-up

A



B



A. Individual kinetics

B. Changes in serum mesothelin level from baseline (time of diagnosis SM value)

Mésothéline sérique (SMRP) : un marqueur prédictif dans le MPM ?

En conclusion,

- L'élévation des taux sériques de SMRP est associée avec une progression de la maladie et un plus mauvais pronostic, alors que des taux stables ou décroissants suggèrent une réponse au traitement

Grigoriu et al, *AJCCRM* 2009

- Une conclusion similaire a été obtenue en testant N-ERC/mesothelin, par opposition à l'ostéopontine (pas de valeur prédictive)

Tajima et al, *Anticancer Res* 2008

- Des études beaucoup plus larges sont nécessaires pour confirmer si la mésothéline sérique peut être utilisée dans cette indication

(essai MAPS... en cours)

Merci de votre attention et à

- Toutes les équipes de Pneumologie/Chirurgie/Oncologie (CHRU Lille...) et de l'Unité 774 INSERM (Institut Pasteur de Lille), notamment : Dr B Grigoriu, Ph Lassalle, B Chahine, T Gey et P Devos, G. Marchandise, Pr MC Copin et JJ Lafitte
- Dr M Grégoire (INSERM Nantes), Pr M Letourneaux et Dr Lebailly (Caen)
- Association des Pneumologues de la Région Nord (APRN) et Société de Pathologie Thoracique du Nord de la France (SPTN)
- Pr Steven Albelda et son équipe (PENN, Philadelphia, USA)
- **Tous les experts of the 2008 ERS/ESTS Taskforce on MPM :**
Pr David Waller (Leicester, UK), Pr Philippe Astoul (Marseille, France), Pr Paul Baas (Amsterdam, Netherlands), Dr Thierry Berghmans (Brussels, Belgium), Dr. Helen Clayson, (Sheffield, UK), Pr Paul De Vuyst (Brussels, Belgium), Pr Hendrik Dienemann (Heidelberg, Germany), Pr Françoise Galateau-Salle (Caen, France), Pr Christophe Hennequin (Paris, France), Pr G Hillerdal (Stockholm, Sweden), Dr Cécile Le Péchoux (Villejuif, France), Pr Luciano Mutti (Vercelli, Italy), Pr Jean-Claude Pairon (Paris, France), Pr Rolf Stahel (Zurich, Switzerland), Dr Paul Van Houtte (Brussels, Belgium), Pr Jan Van Meerbeeck (Gent, Belgium), Pr Walter Weder (Zurich, Switzerland)