

Traitements du mésothéliome pleural malin : le point en 2009

E. Bergot^{1,2}, P. Moirrot¹, D. Lerouge³, J. Madelaine¹, J.-P. Le Rochais⁴,
F. Galateau-Sallé^{2,5}, G. Zalcman^{1,2}

¹Service de Pneumologie, Pôle Cœur-Poumons-Vaisseaux, CHU de Caen.

²Équipe Régionale Inserm 3 "Cancers & Populations", CHU de Caen.

³Service de Radiothérapie, CRLCC François Baclesse.

⁴Service de Chirurgie thoracique, Pôle Cœur-Poumons-Vaisseaux, CHU de Caen.

⁵Service d'Anatomie Pathologique, Pôle Biologie, CHU de Caen.

Université Basse-Normandie, Institut Régional du Cancer de Basse-Normandie, 1, avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen cedex 05, France.

Correspondance : G. Zalcman
Service de Pneumologie- CHU de Caen -
Avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen
cedex 05, France
zalcman-g@chu-caen.fr

Résumé

Le mésothéliome pleural malin (MPM) reste une tumeur rare, liée à l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante. Son incidence croît depuis quarante ans avec 800 à 1 000 cas/an en France. La carcinogénèse moléculaire implique des altérations des gènes NF2, c-met, WT1, RASSF1A et p16, qui régulent l'invasion cellulaire, le contrôle de la division cellulaire et l'apoptose et pourraient constituer de futures cibles thérapeutiques. Le traitement actuel repose encore sur l'irradiation précoce des trajets de ponction et biopsies, mais rarement sur la pneumonectomie extrapleurale (EPP). La chimiothérapie de référence est un doublet de pemetrexed (ou de raltitrexed) et de sels de platine, le seul ayant démontré en phase 3 une amélioration de la survie et de la qualité de vie. Les thérapeutiques multimodales associant, chez des patients très sélectionnés, chimiothérapie première, chirurgie (EPP) et radiothérapie adjuvante s'avèrent décevantes. L'apport d'anti-angiogéniques comme le bevacizumab, intéressant, reste à évaluer en phase 3. L'utilisation de marqueurs sériques n'est pas validée, mais la mésothéline (SRMP), doit être évaluée prospectivement dans le suivi sous chimiothérapie, l'évaluation tumorale par le scanner étant délicate. De même, la place du TEP-scan dans le suivi de ces patients reste à évaluer.

Mots-clés : Mésothéliome pleural • Amiante • Immunohistochimie • Thoracoscopie • Chimiothérapie.

Rev Mal Respir Actual 2009 ; 1 : 452-458

Treatment of malignant pleural mesothelioma: the position in 2009

E. Bergot, P. Moirrot, D. Lerouge, J. Madelaine, J.-P. Le Rochais, F. Galateau-Sallé, G. Zalcman

Summary

Malignant pleural mesothelioma (MPM) remains a rare tumour related to occupational asbestos exposure. The incidence of MPM is increasing with, currently, 800 to 1,000 new cases each year in France. The molecular carcinogenesis of MPM is still poorly understood but gene alterations of NF2, c-met, WT1 RASSF1A, and p16, that control cell division and apoptosis, have been described and could be targeted for future biotherapies. Current therapeutic strategy still includes irradiation of drainage channels or pleural punctures with 3 x 7 Gy in the four weeks following those procedures. Rarely, in carefully selected patients, extra-pleural pneumonectomy (EPP) can be performed. The recommended first-line chemotherapy is based on a doublet of pemetrexed (or raltitrexed) and cisplatin, the only regime that has demonstrated, in a phase 3 setting, global increase in survival and improvement in quality of life when compared to cisplatin-based monotherapy. Multimodal therapeutic strategy in carefully selected patients with neo-adjuvant chemotherapy, radical surgery (EPP) and post-operative hemi-thoracic radiotherapy has resulted in somewhat disappointing results. Anti-angiogenic agents as bevacizumab could be of interest but remain to be tested in on-going, randomized, phase 3 trials. Serum markers such as mesothelin (SRMP) need to be evaluated prospectively for prediction of response to chemotherapy, since standard CT-scan evaluation is often uncertain. Similarly, PET-CT also deserves further prospective evaluation.

Key-words: Pleural mesothelioma • Asbestosis • Immuno-histochemistry • Thoracoscopy • Chemotherapy.

Rev Mal Respir Actual 2009 ; 1 : 452-458
zalcman-g@chu-caen.fr

Introduction

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est une tumeur agressive liée à l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante. Ces fibres ont été largement utilisées après la Seconde Guerre mondiale jusqu'à la fin des années 1970, pour leurs propriétés de résistance à de hautes températures. Les professions les plus à risque demeurent les tôliers-chaudronniers, les travailleurs de chantiers navals, les carrossiers industriels, les professionnels du bâtiment, soudeurs, dockers, techniciens de laboratoire, peintres/plâtriers, mécaniciens d'entretien industriel et travailleurs du chemin de fer [1]. Une exposition asbestosique n'est cependant retrouvée que chez 80 % des patients atteints de mésothéliome, et chez seulement 50 % des femmes

atteintes, dont le nombre semble augmenter [1]. Du fait du temps de latence entre l'exposition asbestosique et le développement de la maladie (20 à 40 ans), l'incidence du mésothéliome pleural ne cesse de croître depuis une quarantaine d'années et cette augmentation devrait se poursuivre jusqu'en 2020-2030, avec un nombre de décès estimé par exemple en Grande-Bretagne à environ 3 000 par an [2]. Bien qu'encore rare dans la population générale non exposée à l'amiante (< 1 cas/million d'habitants et par an), le MPM représente 100 cas/million/an dans la population exposée à l'amiante, ce qui donne une incidence de 800 à 1 000 cas/an en France. Certaines régions telles que la Normandie, le Nord, les régions de Marseille et de Nantes ont une incidence relativement élevée de 30 nouveaux cas ou plus par an, du fait de la concentration passée d'industries de transformation de l'amiante, de fonderies ou de chantiers navals dans ces régions [1].

Mécanismes de cancérogenèse pleurale et biologie moléculaire : peut-on concevoir un ciblage thérapeutique ?

Les mécanismes exacts de cancérogenèse de l'amiante ne sont pas établis. Une partie de la carcinogénicité est expliquée par les propriétés physiques des fibres amphiboles, principalement pour celles qui font plus de 5 mm de long et moins de 0,25 mm de diamètre. Ces fibres peuvent migrer à la périphérie du poumon vers la plèvre et les ganglions médiastinaux, soit directement par les espaces alvéolaires sous-pleuraux, soit par le système lymphatique.

Certains auteurs ont évoqué un effet direct des fibres d'amiante sur l'ADN et la transcription par l'induction de cassures et de lésions de l'ADN responsables de délétions ou d'une mauvaise séparation chromosomique lors de la mitose, induisant une aneuploïdie.

L'absence de lésions précancéreuses reconnues, et le temps de latence particulièrement long entre l'exposition carcinogénique à l'amiante et la survenue de la tumeur ont longtemps obéré la compréhension des mécanismes de cancérogenèse pleurale. La description de lésions pleurales non invasives (« hyperplasies mésothéliales atypiques ») chez des patients exposés à l'amiante, présentant des épaississements pleuraux ou des pleurésies requérant une pleuroscopie, suivis plusieurs années, et ayant développé ultérieurement un véritable mésothéliome, permettra peut-être de comprendre la cancérogenèse multi-étape.

Les mutations du gène NF2 (neurofibromatose de type 2) constituent la première altération moléculaire mise en évidence [3]. NF2 est un gène situé sur le bras court du chromosome 22 (22q), dont la délétion constitue l'anomalie cytogénétique la plus fréquente dans les MPM. NF2 est un gène suppresseur de tumeur codant pour la « merlin » ou « schwannomin », une protéine de la famille ezrine/radixine/moesine (ERM) inter-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4216283>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4216283>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)