

Champ d'application

Cet ensemble de données a été élaboré pour les spécimens de biopsie et de résection du mésothéliome de la plèvre et du péritoine.

Remarque 1 – Antécédents cliniques (non essentiel)

Justification/preuves

Les informations cliniques sont essentielles pour le traitement et l'évaluation des spécimens pathologiques, car elles peuvent influencer la probabilité d'un diagnostic particulier avant analyses. Cela permet au laboratoire de pathologie de définir correctement le traitement nécessaire, notamment l'étendue de l'échantillonnage. Ces informations orientent également le pathologiste dans les décisions qui influencent en fin de compte le nombre de sections à examiner (coupes sériées, niveaux) et les éventuelles études connexes à réaliser¹, permettant ainsi d'éviter les erreurs.

Pour le mésothéliome malin, le profil de croissance radiologique et les antécédents de cancers antérieurs sont des guides importants pour une analyse plus approfondie d'un spécimen donné. Un schéma de croissance radiologique nodulaire peut inciter à une corrélation avec les observations de chirurgie thoracoscopique en ce qui concerne l'échantillonnage des nodules, alors qu'une croissance diffuse peut conduire à une demande d'échantillons plus profonds ou plus intensifs. Les antécédents de cancers antérieurs pourraient suggérer un autre panel de colorations immunohistochimiques pour exclure définitivement la métastase d'une tumeur connue. Des antécédents de cancer peuvent amener à une demande d'examen de spécimens obtenus dans un autre établissement ou d'examen de spécimens archivés obtenus en interne¹. D'autres renseignements cliniques précieux comprennent la présence d'un épanchement pleural et ses caractéristiques (p. ex. transsudatif, sanglant, exsudatif) ; ceci peut déclencher l'examen d'un spécimen cytologique concomitant et la corrélation avec celui-ci.

Des antécédents d'exposition à l'amiante ne sont pas pertinents pour le diagnostic d'échantillons pour lesquels un mésothéliome malin est envisagé, car ceux-ci n'ont pas d'incidence sur le traitement de l'échantillon ou le diagnostic final².

 [Retour](#)

Remarque 2 – Traitement néo-adjuvant (non essentiel)

Justification/preuves

Les antécédents de traitement néo-adjuvant sont importants dans l'analyse de la pathologie. L'évaluation de la tumeur résiduelle, y compris le statut ganglionnaire, est essentielle à la détermination du stade et du pronostic dans le contexte néoadjuvant^{3,4}.

 [Retour](#)

Remarque 3 – Protocole opératoire (essentiel)

Justification/preuves

La documentation du protocole opératoire est utile, car la corrélation entre le type de procédure et le ou les échantillons reçus peut être importante pour la sécurité des patients. Dans les spécimens de résection, le type d'intervention chirurgicale est capital pour déterminer l'évaluation des marges chirurgicales.

En raison de leur âge avancé, de leur état clinique ou de l'étendue de la maladie, peu de patients souffrant de mésothéliome sont candidats à une pneumonectomie extrapleurale ou à une pleurectomie radicale ; par conséquent, le diagnostic est généralement basé sur la biopsie seule. Bien que le volume de l'échantillon de tissu soit plus restreint que pour les spécimens de résection chirurgicale, l'évaluation d'une biopsie peut contribuer à effectuer des observations importantes pour la prise en charge clinique et le pronostic, en plus d'établir une distinction cruciale entre les tumeurs secondaires affectant les membranes séreuses et le mésothéliome, et entre le mésothéliome et les proliférations mésothéliales bénignes réactionnelles.

Le type de biopsie est important, car il influe sur la mesure dans laquelle un diagnostic peut être posé avec certitude. La détermination du type exact de mésothéliome⁵⁻⁸ varie selon la procédure – 83 % pour la biopsie ouverte en comparaison avec 74 % pour la biopsie par chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée (VATS) et 44 % pour la biopsie sous contrôle tomodensitométrique, en comparaison avec l'évaluation du sous-type dans le cadre d'une série de suivi de 83 spécimens de pneumonectomie extrapleurale (PPE)⁸.

↑ Retour

Remarque 4 – Taille de la tumeur (non essentiel)

Justification/preuves

Pour les mésothéliomes pleuraux qui sont reçus en tant que spécimens de chirurgie radicale (PPE ou P/D), la mesure des dimensions des nodules tumoraux individuels n'est ni simple (comme la distinction entre une tumeur et une réaction fibreuse peut être difficile à évaluer) ni instructive. À sa place, la mesure de l'épaisseur maximale de la tumeur semble être un indicateur plus utile de la charge tumorale et peut souvent être comparée aux mesures radiologiques⁹.

Dans le cas des mésothéliomes péritonéaux, le spécimen est normalement reçu en plusieurs parties et les dimensions de la masse dominante doivent être mesurées. Lorsque de multiples nodules tumoraux sont présents, la dimension du plus grand nodule doit être enregistrée.

↑ Retour

Remarque 5 – Index mitotique (non essentiel)

Justification/preuves

Dans le mésothéliome malin pleural, l'index mitotique n'a pas été établi avec certitude en tant que paramètre indépendant dans le cadre du diagnostic ou comme facteur déterminant du pronostic. Cependant, dans le mésothéliome malin péritonéal épithélioïde, un index mitotique élevé (plus de 4 dans 10 CFG^a)¹⁰ a été rapporté comme un indicateur de pronostic défavorable et, plus récemment, a été validé dans une étude multi-observateur sur un groupe de patients¹¹, qui a établi un seuil inférieur de 5 mitoses dans 50 CFG.

La fraction de cellules positives pour Ki-67 peut aussi avoir une valeur pronostique, mais son utilisation comme appoint à l'index mitotique n'a pas été examinée.

^a Champs à fort grossissement

↑ Retour

Remarque 6 – Type histologique de la tumeur (essentiel)

Justification/preuves

Les principaux types histologiques de mésothéliomes malins reconnus par la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS, 4^e édition)¹² sont les types épithélioïdes, sarcomatoïdes et biphasiques/mixtes. Par convention, un mésothéliome biphasique est diagnostiqué si la composante mineure atteint 10 % de la tumeur examinée. Il y a un certain nombre d'architectures histologiques du mésothéliome malin qu'il est important de reconnaître, principalement pour éviter la confusion diagnostique. Pour les mésothéliomes épithélioïdes, les formes courantes sont notamment les mésothéliomes solides, tubulopapillaires et trabéculaires, et les moins courantes incluent les mésothéliomes micropapillaires, adénomatoïdes (microkystiques), à cellules claires, transitionnels, déциduoïdes, à petites cellules et pléomorphes. Il convient de noter que, à l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus entre les pathologistes pour la définition d'un grand nombre de ces types histologiques, ni de signification pronostique claire pour la plupart d'entre eux, et nous ne recommandons *pas* l'inclusion de ces termes dans le cadre d'un diagnostic ; leur importance réside dans le fait que le pathologiste reconnaisse la présence de ces architectures dans les mésothéliomes.

Pour le mésothéliome sarcomatoïde, ces variantes histologiques peuvent comprendre des éléments hétérologues (ostéosarcomateux, chondrosarcomateux et rhabdomyosarcomateux) et le mésothéliome desmoplastique. Le mésothéliome desmoplastique est caractérisé par des cellules fusiformes atypiques et un dense stroma fibreux hyalinisé, ce dernier constituant au moins 50 % de la tumeur².

Le panel de marqueurs immunohistochimiques classique peut nécessiter des modifications dans le cas de certains de ces types histologiques pour éviter un mauvais diagnostic. Certains types histologiques peuvent être associés au pronostic ; cependant, jusqu'à ce que ces modèles pronostiques soient clairement définis et acceptés, la recommandation actuelle est de diagnostiquer les mésothéliomes comme de type épithélioïde, sarcomatoïde/desmoplastique ou biphasique/mixte, étant donné que les approches chirurgicales radicales dépendent de ces classifications générales.

Dans certains cas, tels que pour les petits spécimens de biopsie, un type de tumeur définitif ne peut pas être affecté ; la dénomination « mésothéliome sans autre indication (SAI) » doit alors être utilisée.

Classification OMS des tumeurs de la plèvre^{a,b}

Descripteur	Codes CIM-O
Mésothéliomes malins diffus	
Mésothéliome épithélioïde	9052/3
Mésothéliome sarcomatoïde	9051/3
Mésothéliome biphasique	9053/3

^a Les codes de morphologie proviennent de la Classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O). Le comportement est codé /0 pour les tumeurs bénignes, /1 pour les comportements non spécifiés, à la limite de la malignité ou incertains, /2 pour les carcinomes in situ et les néoplasies intraépithéliales de grade III et /3 pour les tumeurs malignes. ^b La classification est modifiée depuis la précédente classification de l'OMS, en tenant compte de l'évolution des connaissances concernant ces lésions.

© OMS/Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Reproduit avec permission.

 [Retour](#)

Remarque 7 – Réponse au traitement néo-adjuvant (non essentiel)

Justification/preuves

Il n'existe pas de système recommandé ou de consensus pour déterminer le grade de régression tumorale des mésothéliomes qui ont été traités par thérapie néo-adjuvante. Cependant, une indication générale de la tumeur viable résiduelle peut être utile.

 [Retour](#)

Remarque 8 – État des marges (essentiel)

Justification/preuves

Dans les spécimens de pneumonectomie extrapleurale (PPE), l'état des marges de résection bronchiques est évalué par examen peropératoire sur coupes congelées. Dans le spécimen de pathologie chirurgicale, l'état des marges de tissu mou est difficile à évaluer, car l'ensemble de la plèvre représente une marge. Généralement, pour les patients subissant une pneumonectomie extrapleurale (PPE), le chirurgien effectue une dissection aveugle sous le fascia endothoracique entre la plèvre et la paroi thoracique.

 [Retour](#)

Remarque 9 – Pathologies concomitantes (non essentiel)

Justification/preuves

Il est recommandé aux pathologistes de consigner des commentaires concernant toute lésion non néoplasique coexistante présente dans le matériel soumis. Dans le cas des spécimens de pneumonectomie extrapleurale, il s'agit notamment d'emphysème, de maladie des petites voies aériennes, de bronchiolite, d'amiantose, de corps asbestosiques, de granulomes de talc et de plaques pleurales¹³. Pour le diagnostic de l'amiantose, il est recommandé d'utiliser les critères publiés par le comité de l'amiantose du College of American Pathologists et de la Pulmonary Pathology Society¹⁴. Pour les spécimens d'exérèse péritonéale, les observations supplémentaires telles que la présence d'endométriome, d'endosalpingiose et de kystes d'inclusion mésothéliale doivent être notées.

 [Retour](#)

Remarque 10 – Étendue de l'invasion (essentiel)

Justification/preuves

L'étendue de l'invasion fait partie des critères de stadification pour les spécimens de chirurgie radicale de la plèvre. Dans les biopsies, la présence d'une invasion est le paramètre le plus important pour la séparation des proliférations mésothéliales bénignes et malignes.

L'invasion dans le fascia endothoracique est un paramètre de détermination du stade et doit être évaluée uniquement par le chirurgien ou le radiologue, car il n'y a pas de caractéristiques pathologiques identifiables par examen macroscopique ou microscopique.

Le fascia endothoracique représente un plan de tissu conjonctif qui se trouve entre la plèvre pariétale et le muscle intercostal intime. Son histologie n'est pas bien définie. La présence d'une atteinte histologique des muscles squelettiques dans des sections de plèvre pariétale recouvrant la paroi thoracique est le meilleur indicateur de substitution d'une invasion du fascia endothoracique par la tumeur.

 [Retour](#)

Remarque 11 – Statut ganglionnaire (essentiel)

Justification/preuves

Les ganglions thoraciques ou abdominaux peuvent être échantillonnés pour obtenir un diagnostic ou pour la détermination du stade d'une tumeur déjà diagnostiquée. En cas d'atteinte des ganglions thoraciques, ceux-ci doivent être identifiés par sites standard ; pour les ganglions abdominaux, un identificateur ou descriptif adapté du spécimen doit être utilisé. Un site ganglionnaire doit être considéré comme positif pour le mésothéliome, quel que soit le nombre de cellules mésothéliales présentes ou le nombre de ganglions atteints, si un ganglion contient des cellules mésothéliales malignes. Cependant, l'identification de cellules mésothéliales dans les ganglions lymphatiques n'indique pas nécessairement une métastase. Dans de rares cas, cela représente des inclusions incidentes^{15,16}. Le diagnostic de mésothéliome métastatique ne doit être posé que lorsqu'il y a de bonnes indications qu'il s'agit d'une tumeur dans la séreuse, qu'elle soit diffuse ou, très rarement, localisée.

 [Retour](#)

Remarque 12 – Études connexes (non essentiel)

Justification/preuves

Les trois altérations moléculaires les plus fréquentes dans le mésothéliome sont la perte de la neurofibromine 2 (merline, NF2), de l'inhibiteur de la kinase cycline-dépendante 2A (CDKN2A, p16) et de BAP1 (BRCA1-Associated Protein 1). Bien qu'à ce jour, la perte de NF2 n'ait pas été exploitée sur le plan diagnostique, BAP1 et l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) pour p16 semblent être des marqueurs utiles pour séparer les proliférations mésothéliales bénignes et malignes¹⁷. Jusqu'à présent, la perte de ces deux marqueurs a été rapportée dans le mésothéliome malin uniquement lorsque des seuils stricts ont été appliqués. L'utilisation de seuils stricts se traduit par une faible sensibilité, qui constitue un problème majeur. Dans l'ensemble, la sensibilité des études faisant état de la perte de p16 par la technique FISH dans les mésothéliomes s'élève à environ 50 %, bien qu'elle soit beaucoup plus élevée dans le mésothéliome pleural (67 %) que péritonéal (25 %)¹⁷.

La perte de p16 détectée par la technique FISH dans le mésothéliome pleural est corrélée à un taux de survie défavorable^{18,19}. La rétention de p16 par immunohistochimie est un indicateur pronostique utile dans le

mésothéliome épithélioïde péritonéal, avec une survie prolongée de façon significative dans ce groupe¹⁰.

La sensibilité de la perte d'expression de BAP1 n'est pas bien définie, mais elle se situe probablement autour de 50 à 70 % pour le mésothéliome épithélioïde, et est très faible pour le mésothéliome sarcomatoïde¹⁷. Mais ces marqueurs ne sont utiles qu'en cas de perte ; une coloration positive n'élimine pas la possibilité qu'un mésothéliome soit présent.

L'immunohistochimie pour BAP1 est en outre utile comme outil de dépistage des cas de syndrome de mutation germinale de BAP1, dans lequel on observe des regroupements familiaux de mésothéliomes, de mélanomes (y compris oculaires), de carcinomes rénaux et probablement de diverses autres tumeurs²⁰. Fait intéressant, les patients atteints de mésothéliome associé à une mutation germinale de BAP1 semblent bénéficier d'un taux de survie nettement plus favorable²¹. Cependant, l'immunohistochimie pour BAP1 n'est qu'un outil de dépistage dans ce contexte, puisque la grande majorité des cas de mésothéliome présentant une perte de BAP1 ont des mutations somatiques uniquement, et une analyse génétique formelle est nécessaire pour confirmer les tumeurs germinales.

Des résultats positifs d'immunohistochimie pour EMA^a, Glut1^b, IMP3^c et CD^d146 ont tous été proposés comme marqueurs uniques du mésothéliome malin par rapport aux proliférations bénignes¹⁷. Étant donné qu'un pourcentage faible, mais significatif, des proliférations bénignes est positif pour chacun de ces marqueurs, des combinaisons de marqueurs ont été proposées, mais les corrélations sont peu solides²²⁻²⁵. Par conséquent, en l'absence d'invasion morphologique (cytologie, biopsie de petite taille ou atypie cellulaire seule), ces marqueurs ne doivent pas être considérés comme le seul déterminant de la malignité.

↑ Retour

^a Epithelial Membrane Antigen

^b Glucose transporter -1

^c Human U3 small nucleolar ribonucleoprotein protein

^d Cluster of differentiation

Références

- 1 Wick MR (2007). Medicolegal liability in surgical pathology: a consideration of underlying causes and selected pertinent concepts. *Semin Diagn Pathol* 24(2):89-97.
- 2 Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, Butnor KJ, Chirieac LR, Churg AM, Dacic S, Galateau-Salle F, Gibbs A, Gown AM, Krausz T, Litzky LA, Marchevsky A, Nicholson AG, Roggli VL, Sharma AK, Travis WD, Walts AE and Wick MR (2017). Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* doi: 10.5858/arpa.2017-0124-RA. [Epub ahead of print]
- 3 Van Schil PE, Opitz I, Weder W, De Laet C, Domen A, Lauwers P, Hendriks JM and Van Meerbeeck JP (2014). Multimodal management of malignant pleural mesothelioma: where are we today? *Eur Respir J* 44(3):754-764.
- 4 de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, Roberts H, Tsao MS, Leighl N, Keshavjee S and Johnston MR (2009). Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 27(9):1413-1418.

31(2):62-64.

- 17 Churg A, Sheffield BS and Galateau-Salle F (2016). New Markers for Separating Benign From Malignant Mesothelial Proliferations: Are We There Yet? *Arch Pathol Lab Med* 140(4):318-321.
- 18 Dacic S, Kothmaier H, Land S, Shuai Y, Halbwedl I, Morbini P, Murer B, Comin C, Galateau-Salle F, Demirag F, Zeren H, Attanoos R, Gibbs A, Cagle P and Popper H (2008). Prognostic significance of p16/cdkn2a loss in pleural malignant mesotheliomas. *Virchows Arch* 453(6):627-635.
- 19 Lopez-Rios F, Chuai S, Flores R, Shimizu S, Ohno T, Wakahara K, Illei PB, Hussain S, Krug L, Zakowski MF, Rusch V, Olshen AB and Ladanyi M (2006). Global gene expression profiling of pleural mesotheliomas: overexpression of aurora kinases and P16/CDKN2A deletion as prognostic factors and critical evaluation of microarray-based prognostic prediction. *Cancer Res* 66(6):2970-2979.
- 20 Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR and Gaudino G (2013). BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer* 13(3):153-159.
- 21 Baumann F, Flores E, Napolitano A, Kanodia S, Taioli E, Pass H, Yang H and Carbone M (2015). Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival. *Carcinogenesis* 36(1):76-81.
- 22 Minato H, Kurose N, Fukushima M, Nojima T, Usuda K, Sagawa M, Sakuma T, Ooi A, Matsumoto I, Oda M, Arano Y and Shimizu J (2014). Comparative immunohistochemical analysis of IMP3, GLUT1, EMA, CD146, and desmin for distinguishing malignant mesothelioma from reactive mesothelial cells. *Am J Clin Pathol* 141(1):85-93.
- 23 Lagana SM, Taub RN and Borczuk AC (2012). Utility of glucose transporter 1 in the distinction of benign and malignant thoracic and abdominal mesothelial lesions. *Arch Pathol Lab Med* 136(7):804-809.
- 24 Monaco SE, Shuai Y, Bansal M, Krasinskas AM and Dacic S (2011). The diagnostic utility of p16 FISH and GLUT-1 immunohistochemical analysis in mesothelial proliferations. *Am J Clin Pathol* 135(4):619-627.
- 25 Lee AF, Gown AM and Churg A (2013). IMP3 and GLUT-1 immunohistochemistry for distinguishing benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 37(3):421-426.