

Étude rétrospective de 29 cas de lésions mésothéliales " bénignes " péritonéales : données clinicopathologiques, difficultés diagnostiques, modalités de prise en charge

Aude Cassagne

▶ **To cite this version:**

Aude Cassagne. Étude rétrospective de 29 cas de lésions mésothéliales " bénignes " péritonéales : données clinicopathologiques, difficultés diagnostiques, modalités de prise en charge. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02864544

HAL Id: dumas-02864544

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02864544

Submitted on 11 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2020 Thèse n°3039

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Aude CASSAGNE

Née le 03/10/1990 à Pau

Le 23/04/2020

Etude rétrospective de 29 cas de lésions mésothéliales « bénignes » péritonéales

Données clinicopathologiques, difficultés diagnostiques, modalités de prise en charge

Sous la direction de : Marion MARTY

Membres du jury :

Madame le Professeur Béatrice VERGIER	Présidente
Madame le Professeur Brigitte LE BAIL	Juge
Monsieur le Docteur François LE LOARER	Juge
Monsieur le Docteur Hugues BEGUERET	Juge
Madame le Docteur Houda BEN REJEB	Juge
Madame le Docteur Marion MARTY	Juge

Rapporteur : Madame le Docteur Fanny PELLUARD

A mon juge et présidente du jury,

Madame le Professeur Béatrice Vergier,
Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Université de Bordeaux,
Hôpital Haut-Lévêque, Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux

Chère Béatrice,

Tu me fais un grand plaisir et honneur en acceptant de présider ma soutenance de thèse. Un grand merci pour ton énergie, ta bienveillance, ta pédagogie et ta dévotion pour notre enseignement.

A mon juge,

Madame le Professeur Brigitte Le Bail,
Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Université de Bordeaux,
Hôpital Pellegrin, Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux

Chère Brigitte,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et par la même occasion, pour ton enseignement et ta patience (et Dieu sait qu'il en faut pour expliquer le foie non tumoral à des internes).

A mon juge,

Monsieur le Docteur François Le Loarer,
Maître de Conférence des Universités,
Praticien Hospitalier,
Université de Bordeaux,
Institut Bergonié, Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Cher François,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et de faire partie de l'enseignement bordelais aussi ; à défaut de t'avoir côtoyé en stage, merci pour ces quelques cours de DES effectués dans la bonne humeur.

A mon juge,

Monsieur le Docteur Hugues Bégueret,
Praticien Hospitalier,
Service de Pathologie,
Hôpital Haut-Lévêque, Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux

Cher Hugues,

Tu me fais un grand plaisir en acceptant de faire partie de ce jury. J'espère que ce travail t'a intéressé, même si tu n'as pas dû apprendre grand-chose ! Merci pour ta contribution à la relecture de nos cas, et aussi, pour ton enseignement et ta sympathie.

A mon juge,

Madame le Docteur Houda Ben Rejeb,
Service de Pathologie,
Institut Bergonié, Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Chère Houda,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour ta gentillesse et ton efficacité pendant les quelques mois que j'ai passés à Bergonié.

A ma directrice de thèse et juge,

Madame le Docteur Marion Marty,
Praticien Hospitalier,
Université de Bordeaux,
Hôpital Haut-Lévêque, Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux

Chère Marion,

Je te remercie d'avoir accepté de me guider dans cette aventure (plus connue sous le nom de thèse), et d'avoir su gérer ses péripéties ! Merci d'être toujours agréable, disponible et efficace, c'était un plaisir ! A refaire (enfin…)

A mon rapporteur,

Madame le Docteur Fanny Pelluard

Maître de Conférence des Universités,
Praticien Hospitalier,
Université de Bordeaux,
Hôpital Pellegrin, Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux

Chère Fanny,

Je te remercie d'avoir accepté de relire et de rapporter ce travail de thèse. Je te le rendrai !

La soutenance de cette thèse, aussi incongrue qu'inespérée, permettra de donner une note d'espoir aux plus jeunes, en proie au doute : tout le monde y arrive.
C'est aussi l'occasion de remercier toutes les personnes qui ont transformé ces années d'internat en best-of d'années de vie - jusqu'à présent - tant sur le plan humain qu'intellectuel.

A tous les pathologistes que j'ai côtoyés, qui m'ont tant apporté (connaissances, bienveillance, cafés, et j'en passe) :

Merci à l'équipe de Bergonié, qui m'a accompagnée pour mon 1er semestre : Gaëtan, merci infiniment pour ta patience et ta gentillesse qui ont fait beaucoup de bien au petit pioupiou-boulet que j'étais. Sabrina, tes connaissances en gynécopathologie valent presque tes exploits sportifs ! Marie K, pour avoir continué à m'adresser la parole après mon subtil échange entre tes crocs et ces magnifiques chaussons abeille. Mr Coindre, pour votre enseignement si clair que j'en garde même quelques traces après toutes ces années. Florence, pour toutes mes questions honteuses sur le centre germinatif et la conjugaison au subjonctif parfait du verbe choir. Houda, pour ta gentillesse en béton armé. Sophie Le Guellec, merci pour ta rapide apparition pleine d'humour.

A l'équipe du CH de Pau au grand complet, un grand merci pour cette immersion au pays des bisounours, dans la pathologie générale (qui m'a beaucoup plu), et dans le Béarn (il a beaucoup plu). Valérie, Sophie et Martie, au plaisir de se recroiser !

Merci à l'équipe de Pellegrin, Anne, Mokrane, Brigitte, Skander, Guillaume, Marie-Laure, Sandrine, merci pour votre temps consacré à notre formation. Mention spéciale à Claire, pour ta pédagogie mais surtout, pour tes qualités humaines et ton humour d'une qualité rare, j'en conviendrai moi-même. A l'équipe de foetopath, Gwen, Fanny P, Fanny S, pour ces pauses café-mots croisés qui m'ont tant appris.

Merci aux pathologistes de Haut-Lévêque : Hugues, merci pour ta gentillesse, ton calme et ton enseignement. Hélène, merci pour ton humour, et les corrections musicales dans ton bureau ! Geneviève, merci pour ton esprit de synthèse, même si la longueur de ces remerciements te décevra sans doute. Marie-Laure, je ne sais pas encore si je donnerais plus cher pour ton niveau en dermato ou en badminton. Annick, pour nos corrections express en dermato qui me donnaient l'impression d'être efficace, et Mr Goussot, pour nos rares interactions qui m'ont toujours laissée avec le sourire.

Merci à Martin, que je ne sais pas où mettre, notre québécois préféré, merci pour ta bonne humeur ! J'espère que notre boule à neige personnalisée trône toujours fièrement sur ton bureau.

Au service de pathologie de Libourne, Sébastien, Floriane, Déborah, Gratian et Anca (pour les corrections en musique) et Maryline, merci pour la bonne ambiance !

Merci aux pathologistes du privé de m'avoir accordé leur confiance, et pour leur patience : Isabelle, Muriel, Catherine, Christine, et Emilie, merci pour votre bienveillance au cours de ce dernier stage !

A l'équipe de Unilabs, merci pour votre accueil lors de mes remplacements éclair (jusqu'à 16h).

Merci à l'équipe de biologie moléculaire de Haut-Lévêque, pour votre enseignement mais surtout tous les bons moments, Samuel, Audrey, Charline, Mr Merlio, David C… trop de monde à citer, spéciale dédicace tout de même à Séverine et Ida !

De manière générale, merci aux équipes de techniciens et aides labos, de Pau, Aquipath, Bergonié, Haut-Lévêque et Pellegrin !

Enfin, merci à toute l'équipe de Dermatologie de St André, mention spéciale team 35-36, pour cette excursion en clinique, éprouvante mais enrichissante ! Merci particulier à notre petit Gérard qui nous a tant soutenues !

Merci à mes co-internes, que cette période d'internat m'a permis de rencontrer, et devenus (pour les plus braves) des amis :

Julia « Doudou », tu es tellement plus qu'une paire de joues entourant un sourire toujours présent (du moment qu'il y a à manger). Merci, tout simplement, d'avoir illuminé mon internat ! A toutes nos aventures (je parle notamment de la Volvo en Bretagne) et nos repas de grosses, passés et à venir ! With love.

Merci à Anaïs*.

Marie DC, parce que tu es unique, généreuse, et que tu m'as montré mon premier bourgeon charnu. Et aussi et surtout, pour tous les moments qu'on a passés ensemble, merci ! Mention spéciale à ce chouette petit appendice, Julien.

Aux membres de la coloc Crépon à Gan :
Momo, pour ces parties de Scrabble si mystérieuses que tes victoires font encore polémique aujourd'hui, et aussi, ne l'oublions pas, pour ton expertise en arbres fruitiers. Petit souvenir ému de ces bouteilles de vin descendues en veille de déménagement, sur fond de Luna Parker.
Paul, pour ton humour dont j'ai fait les frais, et ces muscles dont je n'ai heureusement pas fait les frais.
Pierre-Antoine, moitié anapath, moitié radiologue, moitié entièrement gentil, merci d'être l'effigie de cette playlist de thèse, qui n'a plus rien à prouver.
Anne-Iris, pour ton rire communicatif, ta profonde gentillesse, et ton lombricomposteur aussi !

Boubou, pour ces deux fabuleux semestres passés en ta compagnie, et tous les autres moments aussi ! J'ai encore la vidéo de ton solo sur Céline Dion à Gan, et garde un souvenir ému de celle de la théière Disney : un grand merci d'être comme tu es !
Frantz, pour ton amour de l'humour (toujours bien fait), et toutes ces parties de badminton que je n'ai pas payées.

Julie, pour toutes les graines que tu nous as fait découvrir, et parce que tu râles autant que tu rigoles ! Mention spéciale à tes expressions inventées (ne pas foncer tête bêche), et à ce vendredi après-midi baignade avec la team HL !
Lisa, pour tes élans écolos, ton côté aventurier et, au vu des photos, d'indéniables talents de wakeboardeuse.
Bertrand, pour apporter un peu d'intelligence à notre promo d'internes (ne vous sentez pas tous visés, je parle juste de la promo 2014) : j'espère qu'on aura réussi à t'apporter, à toi, un peu d'affection pour le fromage.
Benjamin, pour notre amitié qui a su outrepasser ta passion de l'hygiène et de la géopolitique. Merci d'avoir été notre référent.
Elodie « Dodu » (ce surnom te va si bien), pour ce chouette semestre Pellegrinois passé en ta compagnie ! Vivement votre boum de juin, je saurai me tenir, promis.
Sarah, ex co-interne devenue grande : avec toi, j'ai l'impression d'être à la récré.
Docteur Ling, pour ta perchitude qui n'a d'égal que ta culture !
Déborah, pour ton amour de la grammaire et de l'orthographe, et pour ta chouette compagnie en rempla !
Lucile, parce que tu n'es pas juste une licorne aux cheveux rouges, mais aussi une fille chouette (ça me fait mal de l'avouer)
Léonie, désolée mais même avec toute la bonne volonté du monde je ne peux pas louer tes talents d'escaladeuse.
Marie D, et Paul, pour nos agréables sorties à St Mich et à Gan (et merci à Paul de m'avoir laissé te couper les cheveux).
Julien E, même si tu roules en Porsche, tu aimes discuter avec nous autres, les petites gens, et ça c'est important.
Clémence P et Clémence P, les nouvelles grandes des îles et des villes, respectivement.
Chloé D, parce que tu m'as parlé en premier de la maison Lamour, et leur chausson aux pommes vaut le détour.
Les plus jeunes, ou ceux que je n'ai pas eu la chance de cotôyer en stage : Côme, Yara, Chloé C, Chloé A ou M (on sait plus), Camille L, Damien, Sandra, Adeline, Mathieu, Léa L, Hugo, Rémi, Laure-Amandine.
A Mélanie pour avoir été de si bonne compagnie pendant ce semestre en bio mol, et surtout merci d'être si bon public pour nos blagues à ce bon vieux Samuel.
A mes co-internes de galère en dermato, Marine « brocoli » et Héloïse, à Victoire, pour ton intégration totale dans « l'esprit anapath » : je parle de la burrata que tu as prise pour ton goûter à 16h.
Loulou, pour nos rendez-vous gastronomiques arrosés de bonne musique ! A très vite !

A tous les autres, vieilles connaissances ou nouvelles recrues, que le reste de ma vie m'a fait croiser :

La team des Didous <3 :
Clément, coloc, maman, femme de ménage, ami, je sais pas encore quelle étiquette te coller, merci surtout pour ton expression sur l'endive.
LE Didou, ou Erwan, meilleure rencontre de coloc : ton goût prononcé pour l'apéritif et (bientôt) les tatouages mûrement réfléchis déteignent peu à peu sur moi : le meilleur est à venir !
Margaux, notre petite boule préférée, pour ton intelligence (bien cachée) et ta terrible répartie…
Guillaume (et Marion) : pour toutes ces péripéties de voyages et de soirées pendant l'externat, et le reste ! Merci pour ta bonne humeur constante et communicative !
Loris et Shyam, merci pour nos petites escales parisiennes en votre compagnie, et je dis pas ça que pour l'hébergement !
Marlok, ça me fait peur de compter nos années d'amitié mais passons outre, et en plus on n'a pas pris un centimètre depuis ! Merci !
Léa F, retrouvailles improbables 20 ans plus tard, chouette surprise :)
Olivier C, je garderai toujours le souvenir des péripéties de nos jeunes années !
Hélio, organisateur et fédérateur de nos vacances françaises,
Paul, champion du jeu de mot et du vélo (merci d'avoir porté la tente, sinon je ne serais pas là aujourd'hui)
Liza, mon petit merlu que je vois moins maintenant mais que j'aime toujours autant !
Claire S, pour ces années toulousaines si vite passées en ta compagnie !
Florie et Odavie, meilleures rencontres de Arkose ! Merci pour votre joie de vivre, et pour m'avoir fait rire un gros paquet de fois !
Perrine, parce que c'est toujours agréable de discuter avec toi, et entendre parler de poésie contemporaine ça change ! Merci, aussi, pour ces petits biscuits saveur pizza.
Ingrid, pied-à-terre officiel des virées Parisiennes.
Nasser et Aurore, les vieux nouveaux copains du badminton et du reste !
Mathilde, Baptiste, Ismaël, les nouveaux nouveaux copains !
Céline « Dodo » pour tes tirades qui ne peuvent venir que de toi, Ines « Guinness », Elie et Elora, Florent, une belle brochette paloise.
Siouxsie et Méline, pour avoir égayé mes week-ends à Bordeaux cette année, pour les joutes verbales, les matchs de scrabble et les parties de squash, qui font tranquillement dégonfler mes chevilles surdimensionnées.
Popo, t'as un emploi du temps de ministre mais les moments passés avec toi et les coupes de champagne me donnent beaucoup de points bonheur !
Baptiste ou Bourdon, gastronome, aventurier et vrai gentil, beaucoup d'atouts pour un ami !
Béné, pour toutes les bières et le reste, par ordre d'importance.
Merci à la copro, qui a su transformer le confinement en bons moments !

A ma famille,

Marie, ma sœur préférée et plutôt bonne pote à tes (ou mes ?) heures perdues, je suis contente que maman ait décidé de te garder aussi <3.
Maxou, nos petits rituels vélo-repas-film me manquent ! Promis on s'en refera !

Hugo (animateur officiel de débats familiaux) et Léa (pour tes récits pleins d'aventures), fausse fratrie mais vraie valeur ajoutée.
Papa et Pascale, merci d'être vous ! Pour votre soutien, votre savoir-vivre, et parce que vous aimez les gens !
Maman, merci pour ta patience pendant toutes ces années de baby-sitting, pour ton soutien aussi !
Merci à vous de m'avoir permis de faire ces études (et de les arrêter aussi, et de les reprendre) dans ces conditions : je parle du magret au menu quand je venais manger chez l'un ou l'autre.
Mamie D et G (célèbre marque de vêtements techniques)
Le reste de la famille des deux côtés : Philippe, Kati, les cousins et petits-cousins, les dérivés, Alain, Marie-France, Franck…

* Granaïs, mon souffre-douleur préféré, mon double-menton préféré, et muse de faceswap chien, ta patience face à mes blagues les plus subtiles m'impressionnera toujours, plus encore que ton take-off en surf. Vivement nos prochaines randonnées en Italie.

Sommaire

I : Introduction page 1

I - A : Généralités page 1

I – B : Tumeurs mésothéliales - Définitions selon l'OMS et rappels page 2

II – Matériel et méthodes page 10

III – Résultats page 11

III – A : Données cliniques page 11

III – B : Données anatomopathologiques page 11

III – C : Remarques sur les cas relus page 14

III – D : Discordance diagnostique page 19

III – E : Marqueurs IHC - Détails des marquages sur les cas confirmés de MPS et MBPK page 21

III – F : Données sur la prise en charge et l'évolution, éventuel impact des discordances diagnostiques page 22

IV – Discussion et mise en parallèle avec les données de la littérature page 24

IV – A : Caractéristiques clinicopathologiques, facteurs favorisants et traitement du MPS page 24

IV – B : Caractéristiques clinicopathologiques, facteurs favorisants et traitement du MBPK page 27

IV – C : Marqueurs les plus sensibles / IHC pertinentes page 29

IV – D : Aparté sur BAP1 page 32

IV – E : Aparté sur la FISH P16 page 33

V – Conclusion page 34

Bibliographie page 36

Annexe 1 page 41

Annexe 2 page 44

Annexe 3 page 46

Bibliographie – annexe 3 page 48

Lexique page 50

Serment d'Hippocrate page 52

Résumé – Français page 53

Abstract – English page 54

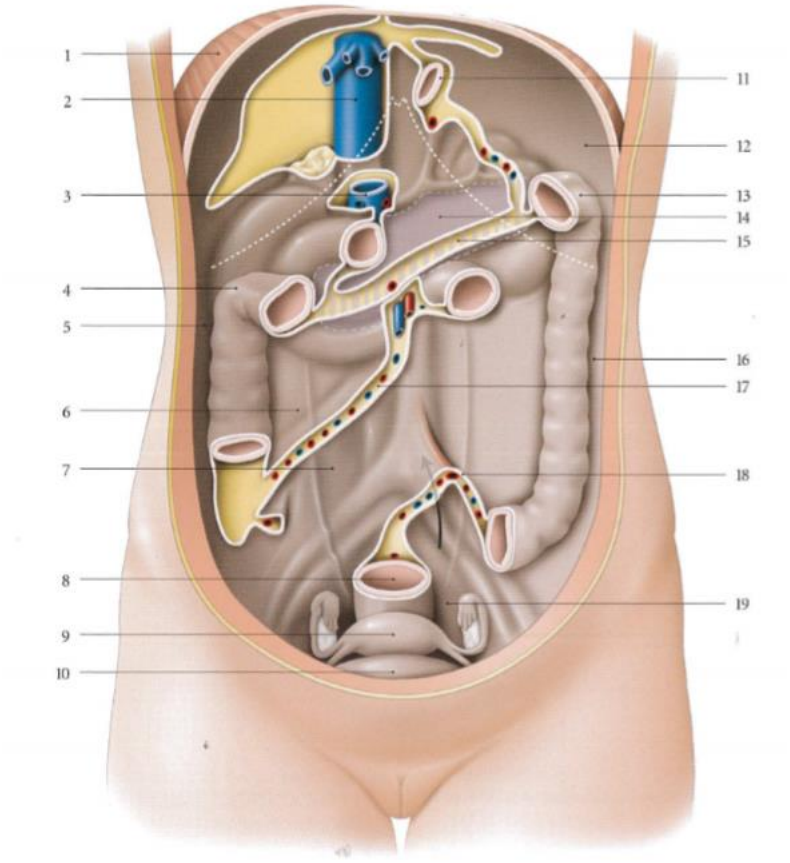
Etude rétrospective de 29 cas de lésions mésothéliales « bénignes » péritonéales ; données clinicopathologiques, difficultés diagnostiques, modalités de prise en charge.

I – Introduction :

I - A : Généralités

Le péritoine est la membrane séreuse des cavités abdominale et pelvienne. Il est constitué du péritoine pariétal, recouvrant la face interne des parois, et du péritoine viscéral, qui tapisse totalement ou partiellement les organes. Ensemble, ils délimitent la cavité péritonéale. Physiologiquement, il s'agit d'une cavité virtuelle, car tous les organes sont contigus. Elle ne devient réelle que lorsqu'il se forme un épanchement liquidien, gazeux ou solide. Elle est close chez l'homme. Chez la femme, elle communique avec les trompes utérines par l'ostium abdominal. La figure 1 représente le péritoine pariétal postérieur chez la femme.(1)

Figure 1 : Topographie du péritoine pariétal postérieur.
Kamina P, Gouazé A. Anatomie clinique : Tome 3, Thorax, abdomen. 4e édition. Paris: Maloine; 2014.



1 : diaphragme
2 : veine (v.) cave. Inférieure
3 : v. porte
4 : angle colique droit
5 : gouttière paracolique droite
6 : espace supramésentérique
7 : espace inframésentérique
8 : rectum
9 : utérus
10 : vessie
11 : œsophage
12 : loge splénique
13 : angle colique gauche
14 : bourse omentale
15 : racine du mésocôlon transverse
16 : gouttière pariétocolique gauche
17 : racine du mésentère
18 : racine du mésosigmoïde
19 : cavité péritonéale pelvienne

Histologiquement, le péritoine est constitué du mésothélium ou revêtement mésothélial, correspondant à une assise de cellules aplaties, et d'une sous-séreuse. Celle-ci est constituée d'un tissu conjonctif lâche renfermant des histiocytes, des lymphocytes, et parfois des adipocytes. Elle disparait au niveau de certains organes, comme le foie. Le péritoine est caractérisé par des fonctions de sécrétion et de résorption. Ses facultés de réparation sont importantes, d'autant plus que la sous-séreuse est indemne. La régénération de l'assise mésothéliale est rapide : après une destruction de la

séreuse, celle-ci est de nouveau en place au bout de 10 jours, et l'on observe des mitoses au niveau des cellules mésothéliales des berges dès le deuxième jour (1).

I – B : Tumeurs mésothéliales - Définitions selon l'OMS et rappels

Les tumeurs mésothéliales péritonéales sont classées par analogie à celles décrites dans la plèvre (OMS 2015), du fait d'une origine embryologique commune (2). Elles sont également en partie mentionnées dans l'OMS de l'appareil génital féminin (2014) (3).

Dans l'OMS des tumeurs pleurales sont référencés :
- – Mésothéliome malin diffus (épithélioïde, sarcomatoïde – desmoplasique, biphasique)
- – Mésothéliome malin localisé (épithélioïde, sarcomatoïde, biphasique)
- – Mésothéliome papillaire bien différencié
- – Tumeur adénomatoïde

Dans l'OMS de l'appareil génital féminin au chapitre des tumeurs péritonéales sont référencés :
- – Mésothéliome malin
- – Mésothéliome papillaire bien différencié
- – Tumeur adénomatoïde

Définitions :

Les ***tumeurs mésothéliales bénignes*** sont représentées par le mésothéliome papillaire bien différencié ou mésothéliome papillaire superficiel (MPS) et la tumeur adénomatoïde (TA), illustrés sur les figures 2 et 3.

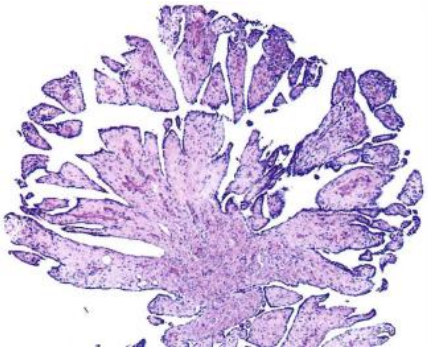


Figure 2 : mésothéliome papillaire bien différencié.
Cancer IA for R on, Organization WH, Pathology IA of, Travis WD. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed., 2015.

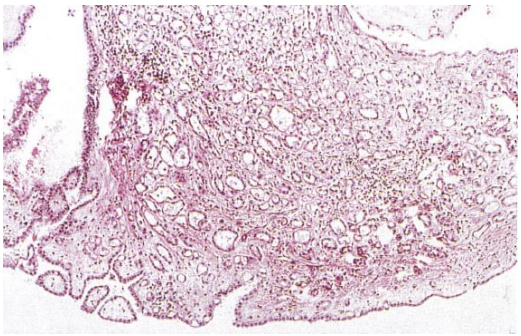


Figure 3 : tumeur adénomatoïde.
Robboy SJ. Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. Elsevier Health Sciences ; 2009.

Le mésothéliome bénin plurikystique (MBPK) est quant à lui mentionné dans l'OMS de l'appareil génital féminin, mais peut aussi se développer chez les hommes. Sa nature tumorale ou non, reste débattue, et il est décrit sous le terme de « mésothéliome multikystique » dans l'OMS de 2003 (figure 4), et « kystes d'inclusion péritonéaux » dans l'OMS de 2014 (3,4).

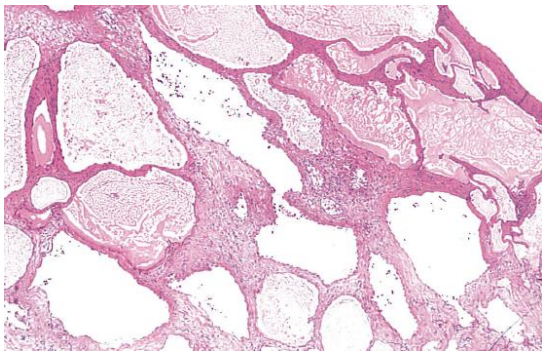


Figure 4 : mésothéliome bénin plurikystique.
Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs - WHO – OMS - 2003

Des formes mixtes de ces entités peuvent exister.

La TA est fréquente, bien connue des cliniciens, d'évolution bénigne et ne nécessite pas de prise en charge particulière. Le MPS et le MBPK sont des tumeurs beaucoup plus rares, ou tout du moins rarement décrites, et leur prise en charge n'est pas clairement définie. Leur caractère strictement bénin, réactionnel, ou éventuellement borderline, a longtemps été discuté.

Dans le monde en 2018, le ***mésothéliome malin*** (MM) représentait 0,2% de tous les cancers, avec plus de 30000 nouveaux cas diagnostiqués, et plus de 25000 décès rapportés (5). Son pronostic est globalement mauvais, et les options thérapeutiques sont limitées. Dans les pays industrialisés, son incidence est estimée, tous sites confondus, de 0,5 à 3 cas par million d'habitants chez l'homme et de 0,2 à 2 cas par million chez la femme.

Le mésothéliome malin péritonéal (MMP) est beaucoup plus rare qu'au niveau pleural (6). Il survient préférentiellement chez l'homme, avec un âge moyen de 55 ans. Il est moins fréquemment associé à l'amiante que son homologue pleural.

Sur le plan histologique, le MMP comporte les types épithélioïde (figure 5), biphasique et sarcomatoïde. Le premier regroupe les variants tubulo-papillaire et solide. Il est de loin le plus fréquent en situation péritonéale.

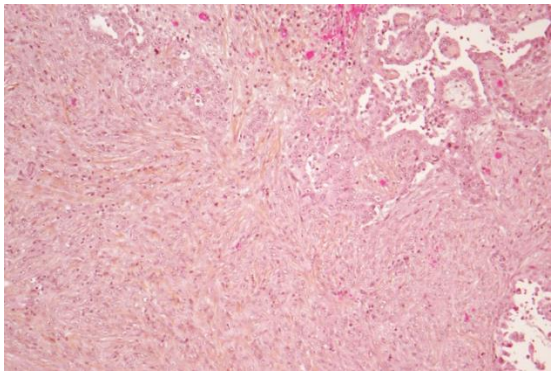


Figure 5 : mésothéliome malin épithélioïde.
https://sides.uness.fr/elearning/pluginfile.php.pdf.

Les deux autres types sont plus rares, et leur incidence est plus faible qu'au niveau pleural (7). Le sous-type sarcomatoïde renferme la variante desmoplasique.

L'affirmation du diagnostic de MM requière un prélèvement histologique (microbiopsie sous contrôle d'imagerie ou biopsie chirurgicale) au cours duquel la nature mésothéliale de la prolifération devra être confirmée par une étude immunohistochimique visant à écarter les diagnostics différentiels, principalement un processus réactionnel (hyperplasie mésothéliale) et une prolifération épithéliale maligne (carcinome) ; ainsi une étude immunohistochimique à l'aide d'un panel d'anticorps sera réalisée et la règle est de valider la nature mésothéliale de la prolifération sur deux marqueurs positifs (dans le sens mésothélial) et deux marqueurs négatifs (pour écarter les autres diagnostics). Plus récemment, d'autres outils diagnostiques ont été proposés, visant notamment à différencier la nature néoplasique ou réactionnelle d'une lésion mésothéliale : la recherche d'une perte d'expression de BAP1 en immunohistochimie (IHC), et d'une délétion du locus P16 par FISH (fluorescence par hybridation in situ) sont en faveur de la nature maligne d'une lésion mésothéliale (8–10). On retrouve en général dans les séries, une perte de BAP1 dans plus de 60% des mésothéliomes malins, tous sites confondus. La FISH P16 montre en pratique une délétion homozygote du locus 9p21, comportant le gène *CDKN2A*, correspondant à la protéine p16. Cette délétion est retrouvée dans 52 à 88% des cas de mésothéliomes malins pleuraux, selon les séries (11–13), et à une fréquence moindre au niveau péritonéal, aux alentours de 25% des cas de MM (12).

Technique	**Gène**	**Locus**	**Fréquence**
IHC	*BAP1*	3p21	60% (tous sites confondus)
FISH	*CDKN2A / P16*	9p21	52-88% (plèvre) 25% (péritoine)

Dans ces études, la sensibilité de ces tests est de 100% par rapport aux lésions péritonéales bénignes. Pour plus de détails, se référer à l'annexe 3.

Microscopie :

Sur le plan morphologique, la cellule mésothéliale est en général cubique ou aplatie, avec un noyau arrondi et régulier. Les marqueurs immunohistochimiques recommandés pour confirmer la nature mésothéliale d'une cellule/lésion sont la Calrétinine, la Cytokératine 5/6, le WT1, et D2-40. Les cellules mésothéliales n'expriment pas le BerEP4, l'ACE monoclonal, la Claudine 4 et le MOC31, ces deux derniers anticorps étant moins répandus dans nos laboratoires. L'EMA trouve son utilité dans le diagnostic différentiel entre une prolifération mésothéliale maligne, et une lésion réactionnelle (péritonite ou pleurésie), en utilisation conjointe avec la Desmine : un profil EMA + / Desmine – est en faveur d'une nature tumorale, alors qu'un profil EMA - / Desmine + est en faveur d'une origine réactionnelle (14). Son utilité dans le diagnostic positif ou négatif des tumeurs mésothéliales telles que le MPS ou le MBPK est moins bien établie, et donne des résultats variables (15). Le CD15, ou Leu-M1, est également décrit de manière anecdotique comme exprimé dans les prolifération carcinomateuses, contrairement aux lésions mésothéliales (16,17). De même, l'équipe de Lee décrit une positivité plus fréquente de GLUT-1 et IMP3 dans les MM, par rapports aux lésions bénignes : respectivement, 60% dans les MM versus 13% des lésions bénignes et 53% versus 27% (18). Enfin le PAX8 et les récepteurs hormonaux peuvent être utiles pour différencier une tumeur mésothéliale d'une tumeur épithéliale annexielle (tumeur séreuse ovarienne notamment) ou d'un carcinome séreux primitivement péritonéal, beaucoup plus rare (toutefois on retrouve une positivité des récepteurs aux Estrogènes (RE) dans les MM péritonéaux : 2% des MM épithélioïdes et 5% des MM biphasiques). La positivité des récepteurs à la Progestérone (RP) est quant à elle retrouvée respectivement dans 3 et 1% des MM épithélioïdes et biphasiques péritonéaux. Au niveau péritonéal, le MPS n'exprime les RP que dans 1% des cas (19).

En France, une relecture des tumeurs mésothéliales (hors TA) par un pathologiste expert est recommandée dans le cadre du réseau national MESOPATH, depuis 1998. Le groupe national de relecture recommande pour le mésothéliome malin et ses diagnostics différentiels, un panel immunohistochimique standardisé comportant 2 marqueurs mésothéliaux positifs (par convention dans nos laboratoires : Calrétinine et WT1) et 2 marqueurs négatifs, à choisir selon le diagnostic différentiel suspecté.

Description clinique et histologique du MPS et MBPK :

MPS / mésothéliome papillaire bien différencié :

Le MPS est plus fréquent au niveau du péritoine que des autres séreuses, et prédomine chez la femme (80%), majoritairement en période d'activité génitale ; au niveau de la plèvre la fréquence est identique dans les 2 sexes. Il peut être localisé ou multifocal. Sa découverte est essentiellement fortuite, rarement liée à des manifestations cliniques (douleurs abdominales, ascite).

Il s'agit d'une tumeur d'architecture papillaire, tapissée par une assise de cellules régulières, aplaties ou épithélioïdes non atypiques. Le chorion renferme fréquemment des histiocytes spumeux, et quelques psammomes peuvent être présents. De rares micro-foyers d'invasion superficielle sont tolérés, insuffisants pour porter le diagnostic de malignité mais pour lesquels le risque de récurrence semblerait plus élevé (20). Il est alors recommandé d'utiliser la mention « mésothéliome papillaire bien différencié avec foyers invasifs ».

Morphologiquement, ces tumeurs font discuter plusieurs diagnostics différentiels : hyperplasie mésothéliale papillaire, mésothéliome malin épithélioïde d'architecture papillaire, foyer d'endosalpingiose, tumeurs séreuses ovariennes (figure 6), et plus largement, métastases de carcinome. Les tumeurs séreuses ovariennes, pouvant être morphologiquement très proches du MPS, seront écartées à l'aide de marqueurs immunohistochimiques. Pour rappel, les tumeurs ovariennes ont un profil RE et PAX8 +, Calrétinine -.

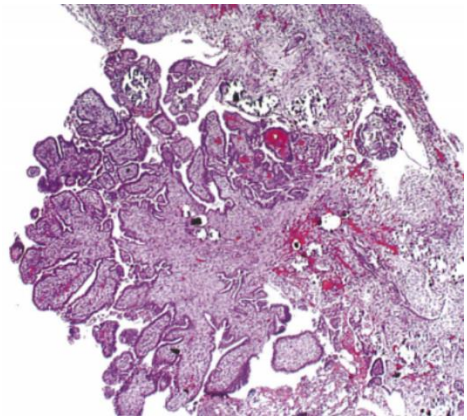


Figure 6 : tumeur séreuse borderline ovarienne : implant péritonéal non invasif.
Vang R, Anna Y, Seidman JD. Differential Diagnoses in Surgical Pathology: Gynecologic Tract. Wolters Kluwer Health; 2016.

Son histogénèse est inconnue, bien qu'en cours d'étude. Il ne semble pas y avoir d'association claire avec l'exposition à l'amiante (cependant retrouvée dans 50% des cas de localisation pleurale).

Les anomalies moléculaires retrouvées récemment dans les MPS suggèrent un processus néoplasique (21).

La relation entre MPS et mésothéliome malin reste incertaine, voire de plus en plus réfutée (21).

Le traitement du MPS n'est pas consensuel, et l'on retrouve dans la littérature des traitements chirurgicaux seuls, ou une association de chirurgie cytoréductive et d'une chimiothérapie, notamment pour les lésions multiples et / ou avec foyers invasifs (20).

MBPK :

Le MBPK a été décrit pour la première fois en 1979 par Mennemeyer et Smith (22). Il se développe majoritairement chez la femme en période d'activité génitale. Il survient presque toujours au niveau péritonéal, mais quelques cas de localisation pleurale ont été décrits (23). Ses circonstances de découverte sont variables, allant d'une découverte fortuite en peropératoire, à la présence de symptômes liés à la masse abdominale (douleur abdominale, masse palpable). L'IRM est l'examen radiologique le plus performant pour estimer l'extension de la lésion, révélant une masse multikystique montrant habituellement un hyposignal en séquence T1 et un hypersignal T2 (figure 7). Toutefois, cet examen ne permet pas de la différencier des autres lésions multikystiques (24).



Figure 7 : Masse multikystique en hypersignal T2 à l'IRM.
Noiret B, Renaud F, Piessen G, Eveno C. Multicystic peritoneal mesothelioma: a systematic review of the literature. Pleura Peritoneum. 1 sept 2019.

Le MBPK est aussi connu sous le nom « kyste d'inclusion péritonéal multiloculaire », faisant discuter sa nature tumorale ou réactionnelle. Cette entité est voisine du kyste mésothélial simple (KM). Lorsqu'il est plurikystique, il est davantage considéré comme un processus tumoral, bénin, constitué de masses kystiques intra-abdominales tapissées par une assise de cellules mésothéliales non atypiques. Il peut cependant exister des dystrophies, ainsi que des aspects cytologiques « hobnail » pouvant être trompeurs et faire évoquer à tort un processus atypique/malin. Une métaplasie malpighienne est fréquente. Des arrangements cribriformes, ou quelques structures papillaires intra-kystiques, peuvent se voir, de même que quelques aspects « pseudo-infiltrants », mimant une tumeur adénomatoïde, et ne devant pas faire porter à tort un diagnostic de malignité.

Ces tumeurs peuvent, macroscopiquement et microscopiquement, être confondues avec des tumeurs ovariennes (tumeurs séreuses borderline), un lymphangiome kystique (figure 8), des formes kystiques d'endométriose ou d'endosalpingiose (figure 9), ou une TA kystique.

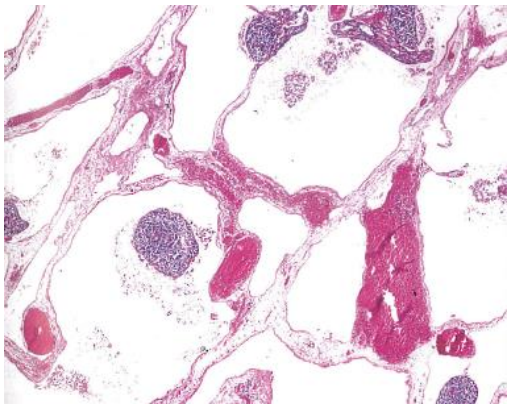


Figure 8 : Lymphangiome kystique.
Weiss SW, Goldblum JR, Folpe AL. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumor Health Sciences; 2007.

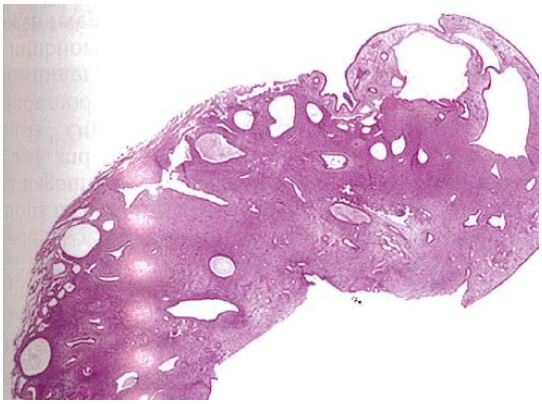


Figure 9 : Endométriose.
Crum CP, Lee KR, Nucci MR. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2011.

Un pseudomyxome péritonéal (PMP) peut aussi être éventuellement discuté, notamment à l'étape macroscopique (figure 10). Il se caractérise par la présence de mucus libre dans la cavité péritonéale, souvent associé à un adénocarcinome mucineux (figure 11), d'origine le plus souvent appendiculaire ou ovarienne. Cette prolifération peut parfois revêtir des aspects kystiques.



Figure 10 : Pseudomyxome péritonéal : macroscopie.
Crum CP, Lee KR, Nucci MR. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2011.

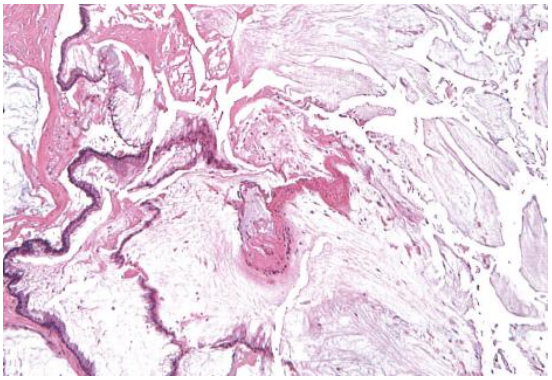


Figure 11 : Pseudomyxome péritonéal : microscopie.
Crum CP, Lee KR, Nucci MR. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2011.

Le diagnostic différentiel avec un kyste müllérien (figure 12) peut également se poser. Ce dernier est, comme son nom l'indique, caractérisé par un revêtement de type müllérien (séreux ou mucineux), comportant classiquement dans sa paroi des fibres musculaires lisses. Ceux-ci peuvent être multiples.

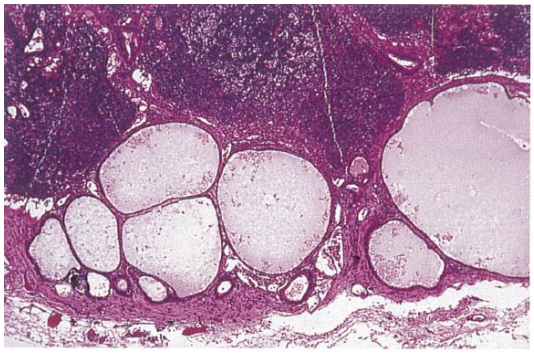


Figure 12 : kystes mulléries (localisation intra-ganglionnaire).
Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. Elsevier Health Sciences; 2009.

Il convient enfin d'éliminer également un MM dans une forme kystique (25) en recherchant d'éventuels territoires infiltrants (zones solides ?) et des atypies cytonucléaires.

On retrouve souvent pour les MBPK un contexte inflammatoire (chirurgie abdominale, maladie pelvienne inflammatoire chronique, endométriose), laissant supposer un rôle précurseur dans la genèse de ces lésions (24). Les récidives sont relativement fréquentes.

Le traitement du MBPK repose en général sur l'excision chirurgicale complète, en bloc, de la lésion. Un traitement complémentaire est parfois administré. Il s'agit le plus souvent d'une chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale (CHIP)**.**

Concernant le diagnostic différentiel du MPS et MBPK *versus* un MM :

Le plus souvent, le MM montre microscopiquement des signes évidents de malignité, la problématique diagnostique étant alors le diagnostic différentiel avec des métastases de carcinome. On s'aidera d'un panel d'anticorps, choisi selon le site, et le type de tumeur considérée comme diagnostic différentiel, et reposant également sur les recommandations du groupe de relecture national.

Parfois, une lésion péritonéale sera découverte, sans critère formel de malignité en peropératoire ou en macroscopie. Ces lésions peuvent être d'architecture papillaire ou kystique, et donc faire évoquer, au faible grossissement, un MPS ou un MBPK, respectivement. Une fois prouvée la nature mésothéliale de la lésion, le pathologiste devra s'appliquer à rechercher des éléments suspects de malignité : invasion, et atypies cytonucléaires.

La mise en évidence d'une infiltration tissulaire est l'élément clé dans le diagnostic de malignité des tumeurs mésothéliales. Celle-ci peut être soulignée par un immunomarquage par la Calrétinine. Elle peut ne concerner qu'une fine épaisseur de collagène sous la surface mésothéliale, et parfois la réaction desmoplasique est peu marquée. Elle ne doit pas être confondue avec des images de pseudo-invasion, par exemple retrouvées dans des foyers d'hyperplasie mésothéliale étirées au sein d'un tissu fibreux. Ces situations sont illustrées ci-dessous par les figures 13 et 14 (7).

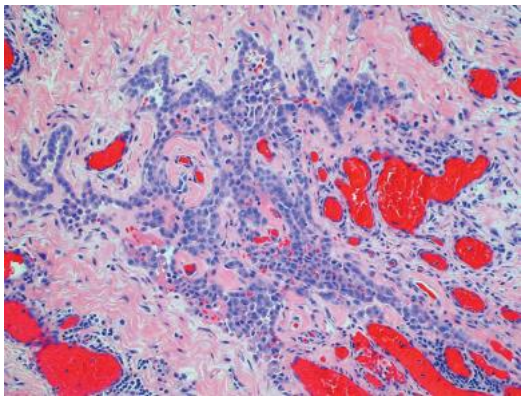


Figure 13 : hyperplasie mésothéliale réactionnelle.

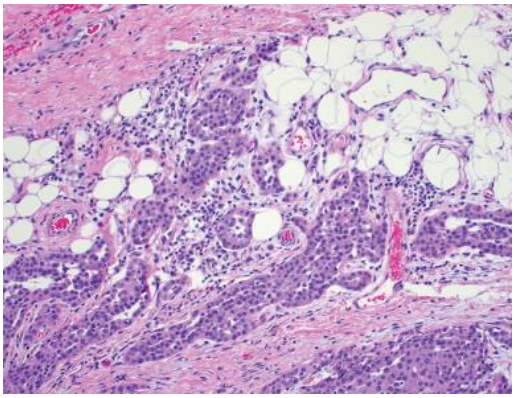


Figure 14 : véritable invasion du tissu adipeux.

Dans le cadre d'une lésion multikystique, le pathologiste devra s'attacher à rechercher macroscopiquement des zones solides, qui le plus souvent correspondront microscopiquement à des foyers tumoraux infiltrants, confirmant une tumeur maligne.

Rappelons qu'il est possible de trouver des atypies cytonucléaires modérées (noyau augmenté de volume, nucléolé) au sein d'authentiques foyers d'hyperplasie mésothéliale : elles seront à considérer comme des dystrophies réactionnelles. Toutefois, elles doivent alerter le pathologiste lorsqu'elles sont présentes sur une lésion évoquant un MPS ou un MBPK, en dehors d'éventuels foyers d'hyperplasie mésothéliale. Le pathologiste pourra également s'aider d'études complémentaires, immunohistochimiques ou moléculaires (en particulier l'IHC BAP1 et la FISH P16).

Dans cette étude rétrospective, nous avons étudié les caractéristiques clinicopathologiques, les difficultés diagnostiques, les modalités de prise en charge et l'évolution de 29 cas de MPS et MBPK. Les objectifs sont :

- de faire le point sur les difficultés diagnostiques rencontrées et la méthodologie utilisée, afin de proposer une démarche diagnostique homogène, notamment pour les étapes macroscopiques et le choix des marqueurs immunohistochimiques ;
- d'établir les recommandations de prise en charge et de suivi qui en découlent.

II – Matériel et méthodes

Nous avons répertorié 29 cas de MPS et MBPK / KM péritonéaux ou pelviens diagnostiqués au CHU de Bordeaux (sites Pellegrin et Haut Lévêque), survenus entre 2000 et 2019, chez des patients pris en charge dans l'Institution. Cette requête a été effectuée à l'aide du logiciel DIAMIC et de la codification ADICAP (26) ; les codes utilisés étaient BH et OH pour le mode de prélèvement (B pour biopsies chirurgicales et O pour pièce opératoire) et le type de technique (H pour histologie). Les organes requêtés étaient le péritoine (code DP), l'appareil digestif (code D%) et l'appareil génital féminin (code G%). La requête a ensuite été effectuée avec les codes lésionnels correspondant au mésothéliome bénin (M0P0), mésothéliome bénin papillaire bien différencié (code M0P5), mésothéliome multikystique (code M0P7).

Les *caractéristiques anatomo-pathologiques* ont été recueillies d'après les comptes-rendus anatomopathologiques : diagnostic (MPS ou MBPK / KM), taille tumorale, cytologie, présence de foyers invasifs, immunohistochimie réalisée et détail des marquages, relecture par le réseau MESOPATH ou non, et si oui, discordance diagnostique éventuelle.

Les *données cliniques* ont été extraites du dossier informatique DxCare, et les informations suivantes ont été recueillies : sexe, âge au diagnostic, mode de découverte, localisation, caractère uni ou multifocal, lésion inflammatoire ou tumorale adjacente, traitement, évolution (éventuelle récidive).

Les cas non relus par le réseau MESOPATH ont été désarchivés et révisés dans le service d'anatomopathologie (lecture de lames avec les Docteurs Marion Marty et Hugues Bégueret, membre du réseau de relecture MESOPATH). Au besoin, des immunomarquages complémentaires ont été réalisés.

III – Résultats

Entre 2000 et 2019, 29 cas de MPS et MBPK / KM ont été initialement diagnostiqués chez des patients pris en charge au CHU de Bordeaux (12 MPS, 17 MBPK/KM : 15 MBPK, 2 KM) sur les sites de Pellegrin et Haut-Levêque.

Les annexes 1 et 2 récapitulent l'ensemble des données clinicopathologiques.

III – A : Données cliniques

Il s'agissait majoritairement de femmes (n= 25 ; 86%). Les patients étaient âgés de 1 jour à 82 ans au diagnostic, avec un âge médian de 53,5 ans. La découverte était fortuite pour 17 cas (57%), essentiellement en peropératoire pour une autre pathologie, ou au décours de l'examen macroscopique. Six patients (20%) étaient symptomatiques, dont 5 présentaient des douleurs abdominales, et 1 un tableau d'altération de l'état général avec augmentation du périmètre abdominal. Tous les cas symptomatiques étaient des MBPK au diagnostic initial. Le mode de découverte n'était pas renseigné pour les 6 cas restants (20%), mais pour 1 cas il était décrit un tableau évoquant une carcinose péritonéale en per-opératoire, sans précision sur le mode de découverte. Ces lésions étaient unifocales pour 20 cas (69%), et multifocales pour les 9 restants.

Trois cas étaient de localisation hépatique ou juxta-hépatique (10%), et 1 cas péricholédocien (3.5%). Trois cas (10%) étaient de localisation annexielle gauche, dont 1 cas multifocal avec localisation associée au niveau du cul de sac de Douglas. Un cas était annexiel droit (3.5%). Quatre cas (14%) étaient situés sur le péritoine pelvien, dont 1 cas (multifocal) avec localisation cervicale utérine. Un cas (3.5%) était localisé au niveau du caecum et 1 au niveau de la séreuse gastrique (3.5%), avec localisations associées au niveau du mésentère. Trois cas étaient localisés sur l'épiploon (10%). Les 12 cas restants (42%) étaient situés sur le péritoine, sans autre précision.

Douze cas (41%) ne présentaient pas de lésion inflammatoire ou tumorale adjacente. Seize autres cas (55%) étaient découverts au voisinage de lésions tumorales ou de conditions inflammatoires ou autres. Parmi les lésions tumorales (n=9), on retrouvait 1 cas de léiomyomes utérins multiples et volumineux, 2 cas de tumeurs neuroendocrines multiples du grêle, 1 adénocarcinome colique, 1 adénocarcinome gastrique, 1 adénocarcinome et 1 TIPMP (tumeur intracanalaire papillaire et mucineuse) du pancréas, 1 carcinome œsophagien et 1 kyste ovarien (diagnostic non précisé). Les conditions inflammatoires et autres (n=7) étaient représentées par 1 cholécystite « porcelaine », 1 cholécystite compliquée d'angiocholite, 1 kyste hydatique, 1 endométriome ovarien, 1 omphalocèle, 1 cas de contexte cicatriciel lié à de multiples opérations, et 1 cas de cirrhose par déficit en alpha-1-anti-trypsine. Le dernier cas n'était pas renseigné.

III – B : Données anatomopathologiques

Taille lésionnelle :

La dimension des lésions, renseignée pour 24 cas (83%), était comprise entre 1.5 et 210 mm (taille moyenne : 45 mm ; médiane : 10 mm).

La taille des MBPK et KM initialement diagnostiqués était comprise entre 3 et 210 mm, soit une taille médiane de 45 mm. Pour les cas primitivement diagnostiqués comme MPS, la taille médiane était de 4.5 mm, avec des dimensions comprises entre 1.5 et 40 mm (cas n°24). Hormis le cas n°24, tous les cas de MPS diagnostiqués ne dépassaient pas 10 mm.

Cytologie des tumeurs :

La cytologie était non atypique dans 28 cas (97%). Les cellules étaient généralement décrites comme aplaties, parfois cubiques. Pour 2 cas il était décrit une métaplasie malpighienne (cas n°3 et 17). Il s'agissait de 2 MBPK. Le cas restant (n°24) décrivait des atypies classées comme modérées.

Invasion / Micro-invasion :

Un caractère (micro-)invasif a été retenu pour 2 patients (7% des cas, n°24 et n°26), initialement diagnostiqués comme MPS.

Pour le cas n°26, le diagnostic de micro-invasion a été porté lors de la relecture par le réseau MESOPATH, elle n'avait pas été reconnue lors de la première lecture ; il s'agissait de rares amas retrouvés au sein des axes papillaires (taille inframillimétrique). Il s'agissait d'une manifestation plurifocale, et la plus grande lésion mesurait 4 mm de grand axe.

Le second cas (n°24), discuté ultérieurement, n'avait pas fait l'objet d'une relecture MESOPATH et nous l'avons donc revu à l'occasion de notre étude, conjointement avec le Dr Bégueret. Il s'agissait d'une lésion unifocale de 40 mm. Pour ce cas, l'invasion a été considérée comme franche à la relecture, et le diagnostic retenu est celui de mésothéliome malin épithélioïde (d'architecture papillaire). Initialement, un caractère micro-invasif avait cependant été décrit dans le compte-rendu.

Démarche immunohistochimique initiale et détails des marquages :

Les analyses immunohistochimiques réalisées dans le cadre de la relecture ont été effectuées avec les anticorps listés dans le tableau ci-dessous :

Anticorps	Clone	Fournisseur	Pré-traitement	Dilution
BAP1	C-4	CliniSciences	ER2/ 20	1/100
Calrétinine	CAL6	Leica	ER2/ 20	Pure
CK5/6	D5/16 B4	Agilent	ER2/ 20	1/75
Desmine	D33	Agilent	ER1/ 30	1/100
EMA	E29	Agilent	ER1/ 30	1/600
RE	EP1	Agilent	ER1/ 30	1/200
RP	PgR 636	Agilent	ER1/ 20	1/200
WT1	6F-H2	MM France	ER1/ 30	Pure

Microscopiquement, 7 cas (24%) ont été premièrement diagnostiqués sans examen immunohistochimique (4 MPS, 2 MBPK « vrais » et 1 KM).

Trois cas (10%) ont été diagnostiqués à l'aide d'un ou deux marqueurs immunohistochimiques positifs (2 cas de MBPK diagnostiqués avec la positivité de la CK 5/6 seule, et 1 MPS diagnostiqué avec la positivité conjointe de la Calrétinine et du WT1).

Quinze cas (52%) ont fait l'objet d'une combinaison de marqueurs visant à confirmer la nature mésothéliale, et éliminer les diagnostics différentiels, soit en écartant la nature épithéliale au sens large (utilisation de BerEP4 et ACE notamment), soit en utilisant d'autres anticorps afin d'écarter des diagnostics différentiels plus spécifiques.

Parmi ces 15 cas, 9 ont associé l'utilisation des marqueurs mésothéliaux aux marqueurs épithéliaux (BerEP4 et / ou ACE). Pour 9 cas il était utilisé (en association ou en substitut au BerEP4 et / ou l'ACE) d'autres anticorps afin d'écarter des diagnostics différentiels spécifiques : les récepteurs hormonaux

(RH) et le PAX8 qui éliminent les tumeurs ovariennes/müllériennes, et le CD31 et le CD34 qui éliminent les tumeurs d'origine vasculaire (lymphangiome kystique notamment).

Quatre cas (14%) associaient également des marqueurs « autres » pour le diagnostic positif de lésion mésothéliale. Le cas n°1 a par exemple été testé également par le binôme EMA/Desmine en plus des marqueurs mésothéliaux et épithéliaux. Le cas n°10 (MPS) associait une CK 5/6 et une Calrétinine positives, et deux marqueurs autres (CK7 et CK19 +). Le cas n°11 (MBPK) a été diagnostiqué en associant des marqueurs mésothéliaux (D2-40 +, Calrétinine et Vimentine -) à des marqueurs autres (EMA, CK7 +). Le cas n°17 (MBPK) associait un marqueur mésothélial (CK 5/6 +) à deux marqueurs autres (P40, P63 +).

Pour 7 cas (24%), des marqueurs immunohistochimiques visant à conforter la nature bénigne, ou non agressive, de la lésion étaient également utilisés. Dans 2 cas, le Ki67 était réalisé, évalué comme nul. La P16 était réalisée pour 3 cas, et était négative. La P53, réalisée pour 1 cas, était non surexprimée. Une immunohistochimie anti-BAP1 était réalisée au diagnostic initial pour 3 cas, qui montrait un marquage conservé.

Envoi en relecture dans le cadre du réseau MESOPATH et examens complémentaires :

Sur les 29 cas diagnostiqués, 13 (44%) avaient été envoyés pour relecture systématique dans le cadre du réseau MESOPATH. Un cas supplémentaire (n°15) avait été adressé initialement pour avis et relecture MESOPATH, mais reclassé en KM, donc non transmis au réseau.

Lors de cette relecture, une immunohistochimie complémentaire était ajoutée pour 6 cas (55%).

Dans 3 cas il était ajouté un marqueur mésothélial supplémentaire (WT1 ou HBME1), retrouvé positif.

Pour 4 cas il était réalisé des marqueurs visant à éliminer les diagnostics différentiels : les RH étaient retrouvés négatifs dans 3 cas sur 3. Le PAX8 était positif dans 2 cas sur 2. L'ACE était réalisé dans 2 cas, retrouvé négatif. Le BerEP4, ajouté pour 1 cas, était négatif.

Deux comprenaient également un ajout de marqueurs autres : EMA, CK20, CD10 (retrouvés négatifs).

Le BAP1 était demandé par le relecteur dans 4 cas (36%) : il était conservé pour chacun de ces cas.

Une immunohistochimie anti-P16 était rajoutée dans un cas, retrouvant un marquage hétérogène.

Une FISH P16 était ajoutée dans 2 cas (18%), où elle était retrouvée négative.

Relecture secondairement réalisée dans le service et examens complémentaires :

Les 15 autres cas (52%) n'étaient ni envoyés en relecture MESOPATH, ni relus initialement. Un désarchivage des lames HES, blocs et lames IHC correspondants a été réalisé (sites Pellegrin, Haut-Levêque et EVERIAL). Pour 1 cas, aucun matériel n'a été retrouvé (n°29). Les 14 autres ont fait l'objet d'une relecture dans le service de Haut-Levêque (triple lecture comprenant le Docteur Marion Marty et Aude Cassagne, interne, en collaboration avec le Docteur Hugues Bégueret, membre du réseau de relecture MESOPATH).

Une immunohistochimie complémentaire était ajoutée pour 2 cas (12%).

Pour l'un de ces cas (n°9), qui n'avait bénéficié d'aucune IHC initialement, des marqueurs mésothéliaux ont été ajoutés (WT1 +, CK 5/6 + hétérogène et Calrétinine -), ainsi que des marqueurs visant à éliminer les diagnostics différentiels (PAX8, RE : + et RP : -). Comme discuté ultérieurement, ce cas initialement diagnostiqué MPS a été reclassé en endosalpingiose.

Pour le second cas (n°24), un immunomarquage anti BAP1 a été réalisé, montrant une perte d'expression. Il s'agissait d'une lésion d'architecture papillaire, initialement diagnostiquée comme « mésothéliome papillaire bien différencié ». A l'occasion de cette relecture, la tumeur a été reclassée en mésothéliome malin (MM) épithélioïde (cf infra).

III – C : Remarques sur les cas relus

Cas n°2 : il s'agissait d'un cas diagnostiqué comme MBPK, non envoyé en relecture MESOPATH. Ce cas a fait l'objet d'une relecture dans le service, et a été reclassé en kyste mésothélial simple (KM), devant la petite taille lésionnelle (12 mm) et en l'absence d'aspect multikystique à l'examen microscopique. A noter que ce cas ne présentait pas de description macroscopique sur son caractère uni ou multiloculaire.

Cas n°3 : il s'agissait également d'un cas diagnostiqué comme MBPK, pour lequel le caractère fragmenté du prélèvement ne permettait pas d'affirmer la nature uni ou multikystique. S'il s'agissait d'une formation unikystique, le diagnostic de KM simple est possible, réfutant la nature tumorale de la lésion. Cependant pour ce cas, la grande taille lésionnelle (3 fragments dont le plus grand mesure 96 mm) est plus en faveur d'un MBPK.

La description peropératoire et la macroscopie sont une étape essentielle. En effet, microscopiquement, devant une lésion de taille moyenne, sans aspect multikystique évident, il peut être impossible de trancher entre un kyste mésothélial (de nature réactionnelle) et un MBPK (de nature tumorale). Selon que l'on retient un KM ou un MBPK, le devenir et la prise en charge diffèrent : le KM, totalement bénin, sans risque de récidive, ne nécessite pas de surveillance particulière ni de traitement adjuvant ; au contraire, le MBPK présente un risque de récurrence (24). Une surveillance sera indiquée. De plus, ce dernier requiert un échantillonnage macroscopique adéquat afin de ne pas méconnaitre un MM sous une forme kystique.

Dans notre étude, le caractère uni ou multikystique n'était pas renseigné (description macroscopique ou photo de la pièce opératoire) pour 7 des 17 lésions kystiques (41%).

Cas n°7 : ce cas de MBPK a été confirmé lors de la relecture réalisée à l'occasion de notre étude. A noter qu'il s'agissait d'une lésion présentant de petits foyers d'hyperplasie mésothéliale, qu'il est classique de retrouver dans ces lésions (figure 15).

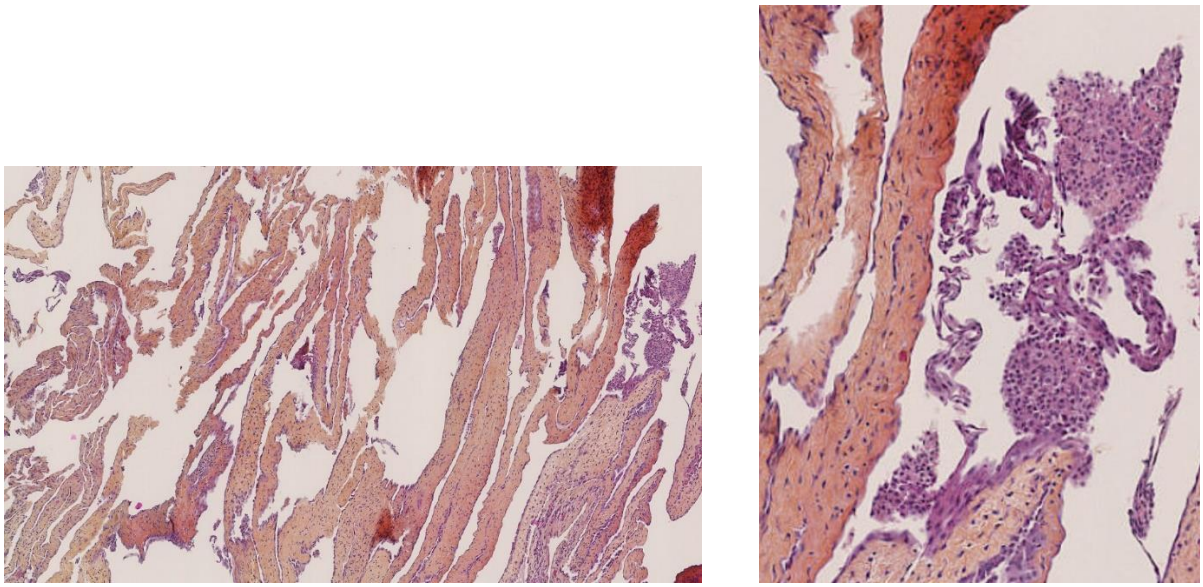


Figure 15 : Cas n°7 : mésothéliome bénin plurikystique – foyers d'hyperplasie mésothéliale.

A noter qu'en cas d'hyperplasie mésothéliale floride, les critères d'atypie et d'invasion sont importants pour ne pas méconnaître un MM, et l'on peut alors s'aider d'IHC (BAP1) et d'une FISH (P16).

Cas n°9 : ce cas initialement diagnostiqué comme MPS du fait de son architecture papillaire, a fait l'objet d'une relecture dans notre service et a finalement été reclassé comme un foyer d'endosalpingiose. C'est une lésion bénigne, définie par la présence d'épithélium tubo-endométrioïde en dehors des trompes utérines, pouvant parfois se développer jusqu'à former une lésion visible, en per-opératoire notamment. Ce diagnostic est conforté par la positivité des RE en association à PAX8, et la négativité de la Calrétinine. La positivité du WT1, et de la CK 5/6 (faible) sont dans ce cas non significatives. On notait également la présence de nombreux psammommes, très évocateurs du diagnostic (figure 16).

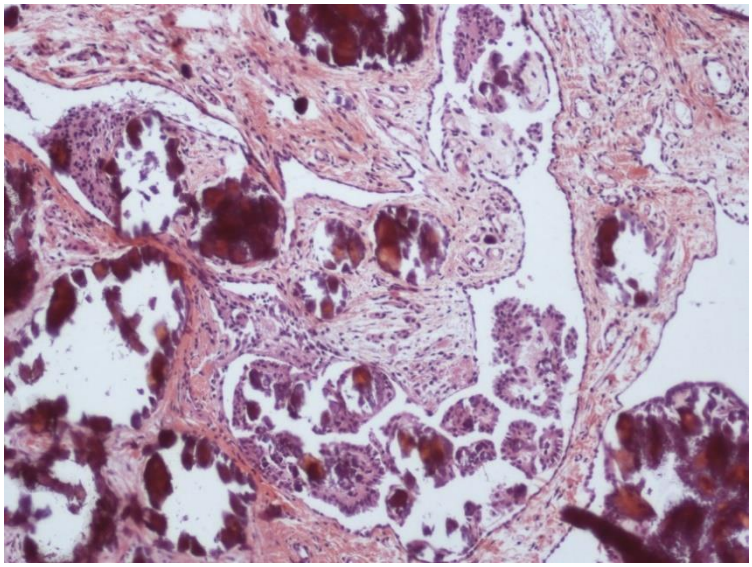


Figure 16 : Cas n°9 : endosalpingiose.

Cas n°11 : il s'agissait d'un cas diagnostiqué comme MBPK, négatif pour la Calrétinine et la Vimentine, non testé pour les CK5/6 ni le WT1, et ne montrant qu'une faible positivité pour le D2-40. De plus, la petite taille lésionnelle (5 mm), en l'absence de description macroscopique (lésion uni ou multikystique), font discuter une lésion kystique réactionnelle, un KM notamment. L'absence de marquage pour la Calrétinine soulève l'hypothèse d'un kyste de nature müllérienne. Ce dernier est, pour rappel, caractérisé par un revêtement de type müllérien séreux ou mucineux, comportant classiquement dans sa paroi des fibres musculaires lisses.

Cas n°12 : il s'agissait d'un cas de MBPK annexiel droit de 80 mm, diagnostiqué lors de l'exploration de douleurs pelviennes. La persistance des douleurs après exérèse chirurgicale de la lésion, sans aspect récidivant à l'imagerie, remet en cause l'origine des douleurs, et invite à rechercher une autre étiologie. Le diagnostic de MBPK a bien été confirmé par le réseau MESOPATH.

Cas n°14 : cette lésion, macroscopiquement typique de MBPK (figure 17), a fait l'objet de 2 récidives. On notait également à son niveau des foyers microscopiques d'hyperplasie mésothéliale, mais sans atypie.

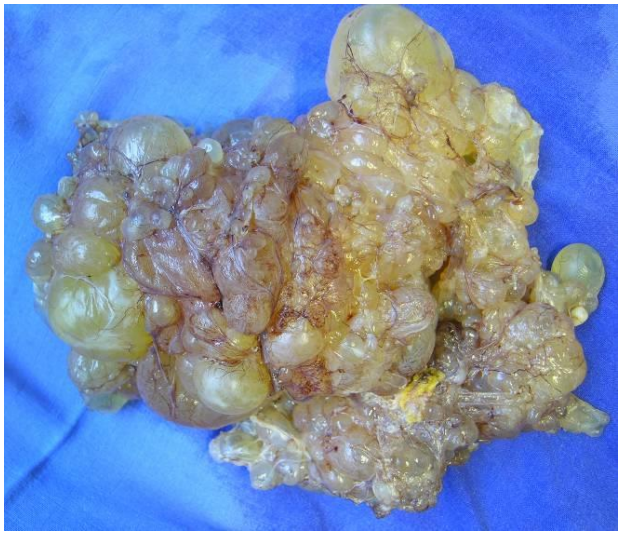


Figure 17 : Cas n°14 : MBPK – macroscopie.

Cas n°17 : il s'agissait d'un autre cas typique de MBPK, confirmé par le réseau de relecture MESOPATH. Il existait, de manière classique, plusieurs foyers de métaplasie malpighienne (figure 18).

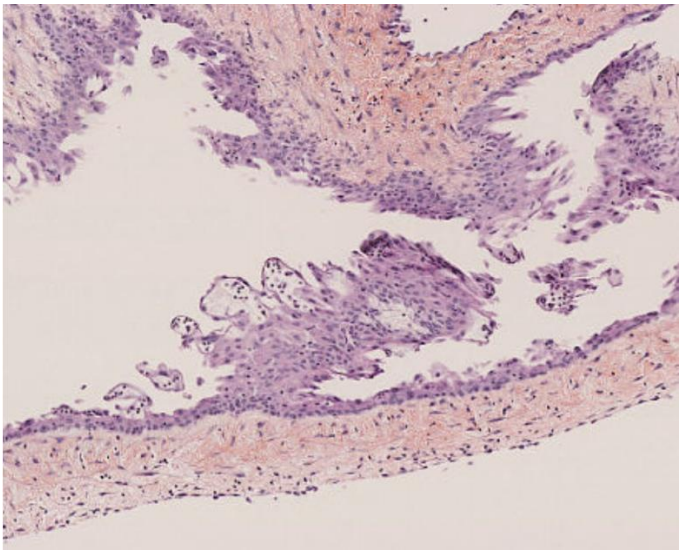


Figure 18 : Cas n°17 : MBPK – foyers d'hyperplasie mésothéliale, métaplasie malpighienne.

Cas n°18 : ce cas de MBPK, relu dans le service lors de ce travail, a été confirmé. A noter qu'il s'agissait d'une lésion probablement traumatisée, présentant des foyers d'infarcissement (figure 19), expliquant possiblement les douleurs pelviennes ayant mené à sa découverte.

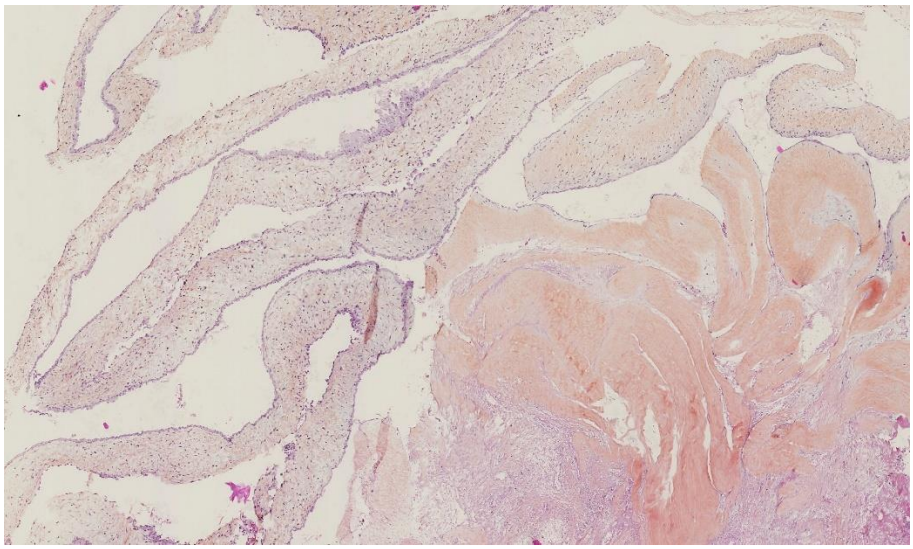


Figure 19 : Cas n°18 : MBPK – territoires infarcis.

Cas n°24 : il s'agissait d'une patiente présentant un « antécédent de mésothéliome », sans aucun autre renseignement complémentaire. Elle présentait une tumeur œsophagienne concomitante. C'était une lésion de 40 mm de siège épiploïque. Des foyers micro-invasifs et des atypies cytonucléaires modérées étaient initialement décrites. La nature mésothéliale a bien été prouvée, en écartant la nature épithéliale, et le diagnostic de « mésothéliome papillaire bien différencié » a été porté (code M0P0), sans relecture MESOPATH. Lors de la relecture dans le service à l'occasion de notre étude, le diagnostic de mésothéliome malin (MM) épithélioïde, d'architecture papillaire, a finalement été retenu devant la taille lésionnelle relativement importante (40 mm) et son caractère floride, avec atypies cytoarchitecturales et présence d'authentiques foyers invasifs. Ce diagnostic est conforté par la perte d'expression de BAP1 en immunohistochimie, demandée à l'occasion de notre relecture (figures 20, 21 et 22). Les témoins internes étaient bien conservés (cellules stromales).

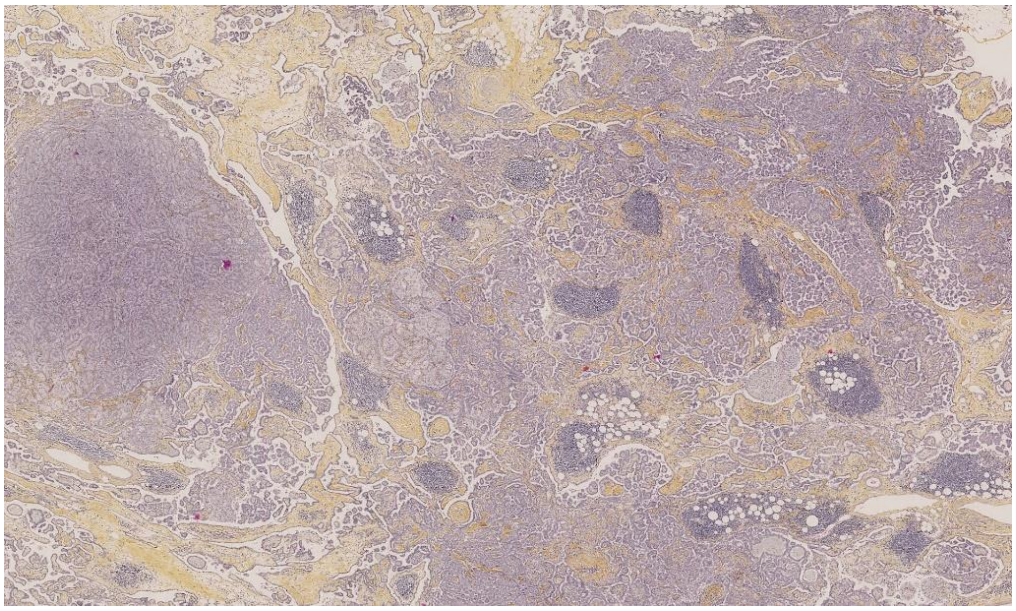


Figure 20 : Cas n°24 : MM épithélioïde d'architecture papillaire – lésion floride avec zones massives (à gauche).

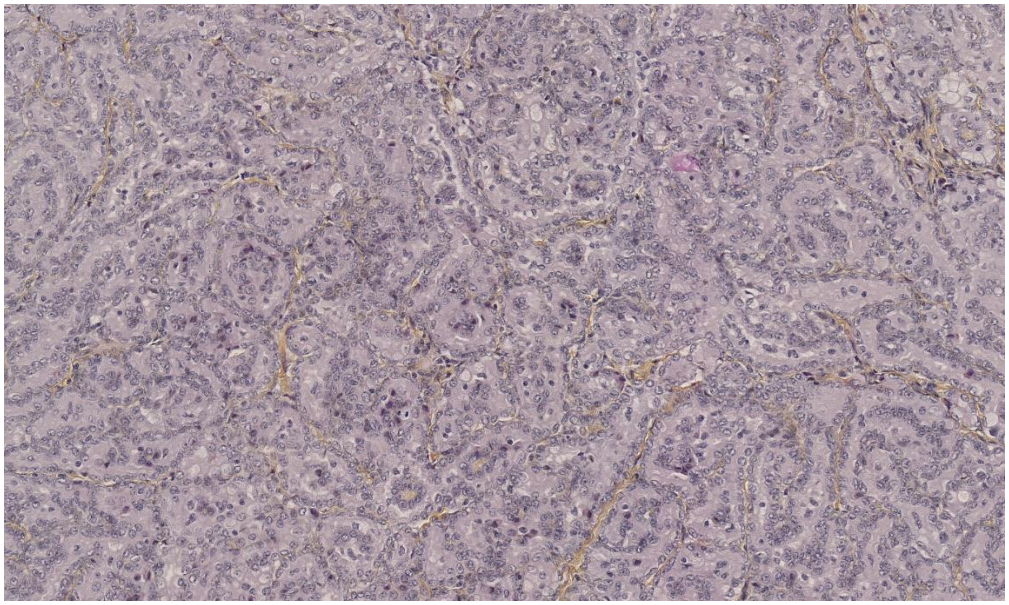


Figure 21 : Cas n°24 : MM épithélioïde d'architecture papillaire – foyers invasifs, atypies cytonucléaires

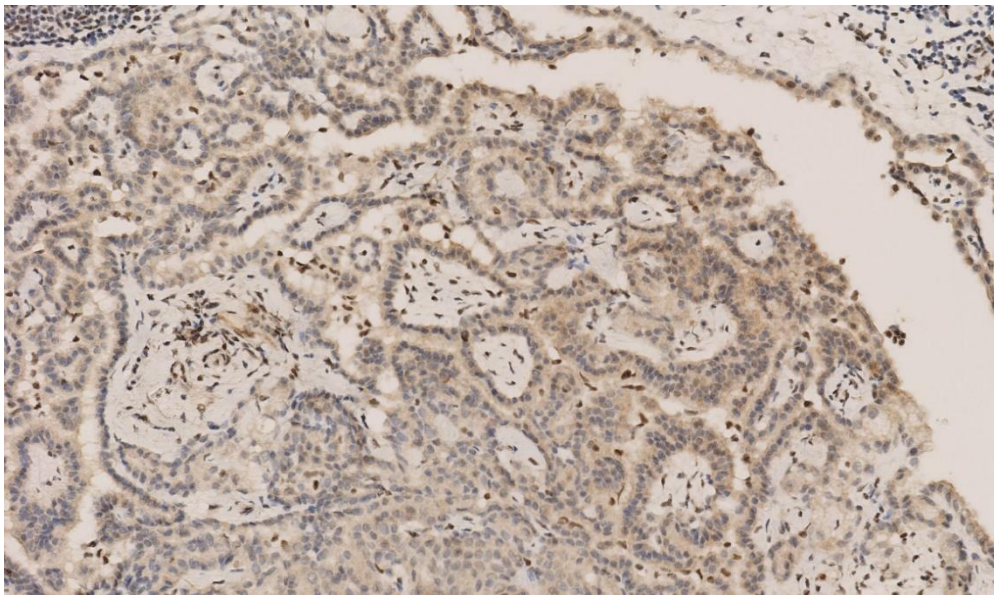


Figure 22 : Cas n°24 : Perte d'expression IHC de BAP1 dans les cellules tumorales – témoins internes conservés.

La difficulté diagnostique s'est donc posée ici entre le caractère bénin et malin de cette prolifération mésothéliale d'architecture papillaire. Les éventuelles données radiologiques et peropératoires sont essentielles. La taille lésionnelle devra alerter le pathologiste, de même que la notion d'antécédent de mésothéliome, même si dans ce cas il n'était pas mentionné plus de précision. La présence de foyers solides aidera également au diagnostic. Ce cas illustre également l'intérêt de bien nommer ces lésions et il est primordial pour cela d'utiliser la dénomination proposée par l'OMS. En effet si le premier pathologiste décrivait des atypies et des foyers micro-invasifs, certainement jugés inquiétants ou malins, le terme de « mésothéliome papillaire bien différencié » n'est pas adéquat et faussement rassurant.

Cas n°26 : ce patient présentait un tableau de MPS multiples. L'envoi en relecture MESOPATH a permis de révéler de rares foyers micro-invasifs, conduisant à une surveillance plus régulière, et le patient a également reçu une chimiothérapie. Le suivi disponible, de 132 mois, n'a pas révélé de récidive.

III – D : Discordance diagnostique

MESOPATH :

Parmi les 13 cas envoyés en relecture dans le cadre du réseau MESOPATH, le diagnostic était inchangé dans 12 (92%). Pour 1 cas de MPS (n°26), il a été mis en évidence après relecture, un caractère micro-invasif.

Avis simple :

Un cas initialement diagnostiqué comme MBPK avait fait l'objet d'un envoi pour avis et relecture MESOPATH. Comme dit précédemment, il avait été reclassé à l'occasion de la relecture initiale en KM.

Relecture interne :

Pour rappel, 15 cas n'ont été ni envoyés au réseau MESOPATH ni adressés en avis. Parmi eux, 14 ont pu être désarchivés. A l'occasion de notre relecture interne, 4 (29%) ont fait l'objet d'une rectification diagnostique :

Pour un cas (n°9), le diagnostic initial était celui de MPS, et la lésion a été reclassée en foyer d'endosalpingiose.

Pour deux cas (n°2 et 11), il s'agissait de lésions kystiques diagnostiquées comme MBPK, et secondairement reclassées en lésions réactionnelles (kyste mésothélial / kyste mullérien).

Pour le dernier cas (n°24), la discordance diagnostique est majeure. En effet, la lésion a initialement été diagnostiquée comme bénigne (« mésothéliome papillaire bien différencié », code M0P0), et reclassée comme maligne à la relecture (mésothéliome malin épithélioïde).

Au total, après relecture MESOPATH et lors de notre travail, le diagnostic était modifié pour 6 des 28 cas ayant pu bénéficier d'une relecture, dont 3 avec un diagnostic plus rassurant de lésion réactionnelle (KM, kyste mullérien) ou bénigne (endosalpingiose), et 2 avec des foyers (micro)invasifs de pronostic plus péjoratif (Schéma 1).

Ainsi, notre série comportait donc finalement 10 MPS (12 initialement), 12 MBPK (15 initialement) (11 confirmés et 1 non confirmé – matériel non disponible), 1 MM épithélioïde, et 6 lésions non tumorales : 1 endosalpingiose, et 5 kystes simples : 3 kystes mésothéliaux (KM), et 2 lésions kystiques posant la question d'un kyste mésothélial simple ou d'un kyste mullérien. Les deux cas de MPS non retenus se sont avérés être une endosalpingiose et un MM épithélioïde (revus lors de l'étude).

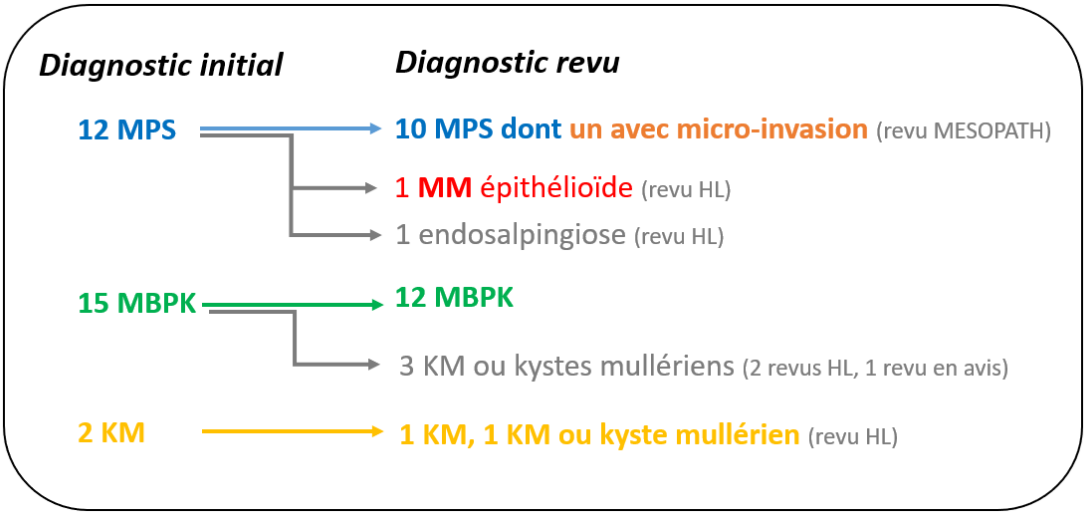


Schéma 1 : récapitulatif de la relecture des cas

III – E : Marqueurs IHC - Détails des marquages sur les cas confirmés de MPS et MBPK

- **Marqueurs mésothéliaux : fréquence d'utilisation, sensibilité (Se)**

La *CK5/6* était utilisée au total (relecture comprise) pour 12 de nos 21 cas confirmés de MPS et MBPK (57%), et retrouvée positive pour tous (Sensibilité de 100% pour confirmer la nature mésothéliale de la lésion).

Le *WT1* était utilisé dans 11 cas (52%), et également positif sur les 11 cas testés (Se = 100%).

La *Calrétinine* était utilisée dans 14 cas (67%) et positive pour tous (Se = 100%).

Le *D2-40* était utilisé dans 1 des cas (5%), retrouvé positif (Se = 100%).

La *Vimentine* était utilisée dans 2 cas (10%) des cas et positive pour les deux (Se = 100%).

Le HBME-1 était utilisé dans 1 des cas (5%), retrouvé positif (Se = 100%).

Anticorps	**Nombre de cas testés**	**Fréquence d'utilisation**	**Nombre de cas positifs**	**Sensibilité**
CK5/6	12	57%	12	100%
WT1	11	52%	11	100%
Calrétinine	14	67%	14	100%
D2-40	1	5%	1	100%
Vimentine	2	10%	2	100%
HBME1	1	5%	1	100%

- **Marqueurs épithéliaux et de diagnostics différentiels spécifiques : valeur prédictive négative (VPN)**

Le *BerEP4* était utilisé dans 8 cas (38%). Il était retrouvé négatif dans 5 de ces cas (VPN = 62.5%). Pour les 3 autres cas, il était décrit comme positif (avec un marquage cependant noté comme faible ou focal pour 2 de ces cas).

L'*ACE* était utilisé pour 9 cas (42%), et était retrouvé négatif pour l'ensemble des cas testés (VPN = 100%).

Le *PAX8* était effectué dans 5 cas (23%). Il était retrouvé positif sur l'unique MPS testé, et 1 MBPK. (VPN = 60%).

Les *récepteurs à l'Estrogène* (RE), effectués dans 8 cas (38%), et retrouvés négatifs pour tous (VPN = 100%).

Pour 1 cas de MBPK, une tumeur d'origine vasculaire était éliminée à l'aide de la négativité de l'anticorps *CD34*.

Le CD10, utilisé pour un cas de MBPK, a permis d'écarter par sa négativité une forme kystique d'endométriose.

Anticorps	Nombre de cas testés	Fréquence d'utilisation	Nombre de cas négatifs	Valeur prédictive négative (VPN)
BerEP4	8	38%	5	62.5%
ACE	9	42%	9	100%
PAX8	5	23%	3	60%
RE	8	38%	8	100%
CD34	1	5%	1	100%
CD10	1	5%	1	100%

- **BAP1**

L'immunomarquage anti-BAP1 a été effectué dans 7 cas (33% ; 3 MPS et 4 MBPK). Il était conservé pour tous (VPN = 100%).

A noter que son expression était perdue dans le cas n°24, reclassé en MM épithélioïde, et donc concordant.

- **Autres marqueurs**

L'EMA était utilisé dans 8 cas (38%). Il était négatif dans 2 cas, positif faible ou focal dans 5 cas, et montrait une positivité franche dans le cas restant. Pour 1 cas montrant un marquage focal de l'EMA, la Desmine était ajoutée, retrouvée négative (cas n°1, MPS).

III – F : Données sur la prise en charge et l'évolution, éventuel impact des discordances diagnostiques

Pour 27 cas (93%) une chirurgie seule a été réalisée. Un de ces patients a par ailleurs reçu une chimiothérapie pour un adénocarcinome pancréatique concomitant.

Un patient a reçu une chimiothérapie adjuvante dans le cadre de sa maladie mésothéliale**.** Il s'agissait du patient présentant un tableau peropératoire de pseudo-carcinose péritonéale avec MPS multifocaux, et mise en évidence, après relecture MESOPATH, d'un caractère micro-invasif (cas n°26).

Un cas supplémentaire a été traité par chirurgie avec CHIP (chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale). Il s'agissait d'une récidive ovarienne gauche d'un MBPK (cas n°22).

Le suivi était disponible pour 26 des 29 patients (90%). La durée de suivi était comprise entre 1 et 209 mois, avec une durée moyenne de 63.5 mois (médiane : 32.5 mois). Parmi l'ensemble de ces patients, 3 (10%) ont fait l'objet d'une récidive. Il s'agissait de 3 MBPK (cas n°14, 16 et 22), dont la taille était comprise entre 100 mm et 210 mm. Aucune récidive n'était mentionnée pour les 23 autres patients dont le suivi était disponible, mais il est noté un cas (n°12) pour lequel les douleurs pelviennes ont persisté après exérèse chirurgicale.

Concernant l'éventuel impact des discordances diagnostiques retrouvées :

Le cas n°2, initialement diagnostiqué comme MBPK, a été secondairement reclassé en KM. Un traitement chirurgical seul a été effectué, sans traitement associé. L'impact est donc limité à l'information délivrée quant au risque évolutif (éventuelle récidive en cas de MBPK). Il en est de même pour les cas n°11 et 15, reclassés en kystes simples (de nature mésothéliale ou mullérienne).

Pour le cas n°9, reclassé de MPS à endosalpingiose, l'impact est minime, car ces deux lésions sont bénignes, et une excision chirurgicale simple a été réalisée.

La patiente dont la tumeur a été reclassée en MM épithélioïde, initialement diagnostiquée comme MPS (cas n°24), n'a pas bénéficié de traitement complémentaire, outre la chirurgie. Il s'agissait d'une patiente de 82 ans, présentant une tumeur œsophagienne concomitante, et prise en charge de manière palliative. Pour ce cas précis, l'impact sur la prise en charge semble donc minime.

Pour le cas n°26, initialement diagnostiqué comme MPS (lésions multiples), des foyers micro-invasifs ont été mis en évidence à l'occasion de la relecture MESOPATH. Le caractère à la fois multiple et micro-invasif des lésions a conduit à l'introduction d'une chimiothérapie adjuvante.

IV – Discussion et mise en parallèle avec les données de la littérature

IV – A : Caractéristiques clinicopathologiques, facteurs favorisants et traitement du MPS

Les *données cliniques et pathologiques* recueillies dans notre série sont semblables à celles retrouvées dans la littérature. En effet, la découverte est essentiellement fortuite lors de la prise en charge chirurgicale abdomino-pelvienne d'une autre pathologie, tumorale ou non. Ces lésions se présentent en général comme un petit nodule unique situé à la surface du péritoine, mais le caractère multiple n'est pas rare (27).

Concernant les *éventuels facteurs favorisants*, la série de 26 MPS de Malpica retrouvait un contexte de chirurgie antérieure chez 10 patients, et une endométriose pour 6 (27). Il n'était pas retrouvé d'association à l'amiante. Les 12 cas répertoriés dans la série de Kim présentaient des lésions associées, ayant abouti à la découverte peropératoire du ou des MPS. Il s'agissait majoritairement de carcinomes digestifs ou hépato-biliaires (28).

Dans notre série, 8 des 10 MPS étaient découverts au voisinage de lésions tumorales (dont 1 bénigne, 3 malignes, et 2 non précisées ou non confirmées), de conditions inflammatoires ou autres (kyste hydatique, endométriome ovarien…). La théorie d'une induction dans la genèse des MPS est possible, cependant l'hypothèse d'un biais de sélection semble la plus vraisemblable. La petite taille de ces lésions et leur caractère généralement asymptomatique limite en effet leur diagnostic, à l'occasion de la prise en charge d'une pathologie plus bruyante.

Pathogénèse

L'équipe de Stevers a quant à elle montré sur une série de 10 MPS que toutes ces tumeurs présentaient une mutation non-sens de deux gènes : *CDC42* et *TRAF7*. Le gène *TRAF7* est également muté dans la TA, suggérant une pathogénèse commune. D'autres gènes, fréquemment mutés dans les MM, ont également été testés : *BAP1*, *NF2*, *CDKN2A* (correspondant à la protéine p16), *DDX3X*, *SETD2* et *ALK* : aucun n'était muté dans les 10 cas de MPS (21). Une étude immunohistochimique a également été réalisée, montrant une conservation de l'expression de BAP1 pour tous les cas. Ces travaux suggèrent fortement que le MPS et le MM seraient bien deux entités distinctes, et non des extrémités d'un même spectre lésionnel.

Evolution

Dans notre série, comme le plus souvent, les MPS ne récidivent pas après exérèse chirurgicale (28). Un caractère récurrent est cependant décrit, notamment par l'équipe de Churg, retrouvé pour 8 patients de leur série (dont 4 cas de récurrences multiples), comprenant 20 MPS avec foyers invasifs ; parmi eux, 1 patient est déclaré décédé de sa maladie, cependant sans confirmation histologique (20). Nous notons aussi que ces cas montraient des dimensions comprises entre moins d'un cm et 12 cm, et la description cytologique mentionne pour certains un nucléole proéminent, parfois des aspects de haut grade, formant des nappes ou structures glandulaires constituées de cellules atypiques. De plus, ces cas n'ont pas été testés pour BAP1 en immunohistochimie. Il nous parait donc possible que le diagnostic de MPS puisse être remis en cause au vu des données actuelles. En effet, la taille lésionnelle parfois très importante, associée aux aspects architecturaux solides et cytologiques atypiques, et à la description d'un caractère au minimum « micro-invasif », fait tout de même discuter fortement le diagnostic différentiel de MM épithélioïde (photos ci-dessous issues de l'article – figures 23 et 24). A noter que dans cette série, les 5 cas testés pour la FISH P16 n'ont pas révélé de délétion. Pour rappel, la FISH P16 montre une délétion dans 52 à 88% des cas de mésothéliomes malins, avec une fréquence

moindre au niveau péritonéal (25% environ). La spécificité par rapport à une lésion bénigne est de 100%.

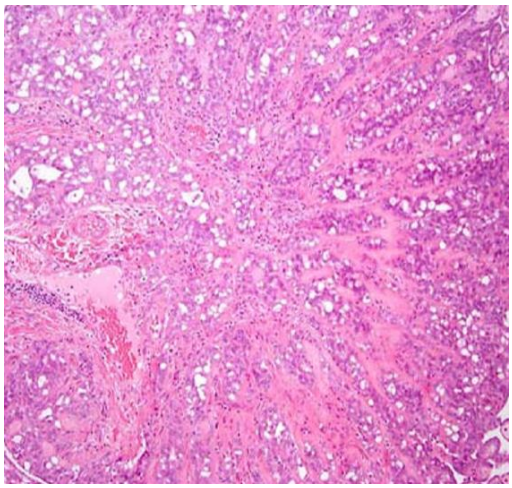


Figure 23 : foyer invasif – architecture complexe

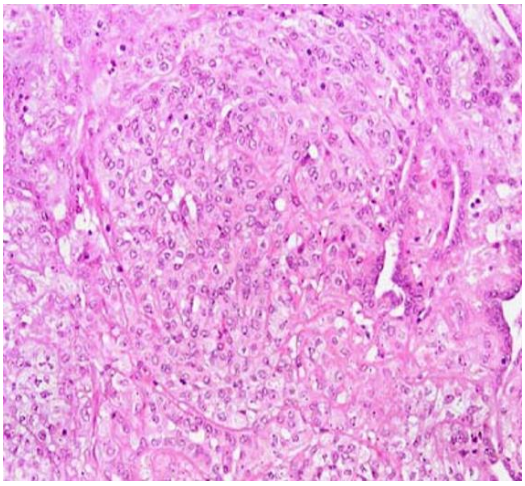


Figure 24 : autre foyer invasif avec zone solide

Churg A, Allen T, Borczuk AC, Cagle PT, Galateau-Sallé F, Hwang H, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma with invasive foci. Am J Surg Pathol. juill 2014

L'équipe de Malpica retrouvait un seul cas de récurrence sur 22 patients (27). Cette récurrence était également de découverte fortuite.

L'équipe de Torii a rapporté un cas de MPS pleural avec invasion du poumon et de la paroi thoracique (29). Le patient a bénéficié d'une résection chirurgicale après chimiothérapie première, et il n'a pas été mentionné de récurrence au suivi de 8 mois. Cependant, le caractère macroscopiquement floride, la probable grande taille lésionnelle (non précisée) paraissant largement supra-centimétrique (figure 25) nous amène à douter du diagnostic de MPS, ici encore *versus* mésothéliome malin épithélioïde, d'autant plus qu'un caractère nettement invasif de la paroi thoracique était décrit. De plus, les cellules de cette prolifération papillaire présentent selon nous des atypies cytonucléaires au moins modérées (figure 26).



Figure 25 : Vue peropératoire.

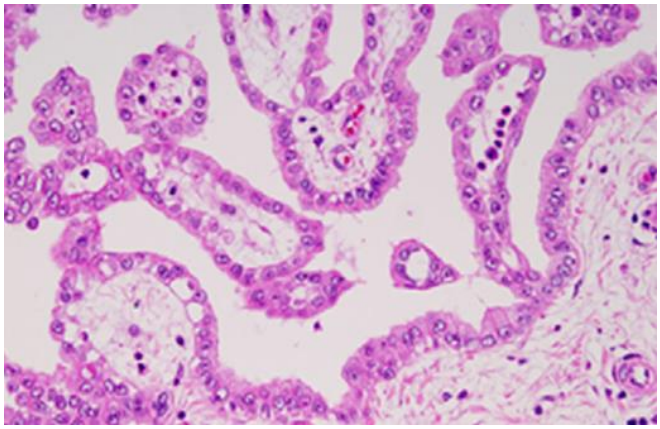


Figure 26 : Détail de la cytologie.

Torii I, Hashimoto M, Terada T, Kondo N, Fushimi H, Shimazu K, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma with invasion to the chest wall. Lung Cancer Amst Neth. févr 2010

L'équipe de Sun a rapporté une série de 75 cas de MPS diagnostiqués sur 17 ans, dont l'un d'entre eux aurait présenté, 15 ans après le diagnostic initial, une transformation maligne avérée. Cependant, plusieurs points peuvent être remis en cause : les données concernant le diagnostic de MPS réalisé antérieurement sont limitées, notamment concernant la taille lésionnelle et la description cyto-architecturale. De plus l'immunohistochimie anti-BAP1 n'avait pas été effectuée. Il est donc légitime de se demander si ce cas de MPS ne constituait pas déjà une lésion maligne à minima (30).

Un cas de MPS de 15 cm de grand axe a été également décrit chez une femme de 28 ans. La description pathologique n'était pas disponible. Cette grande taille lésionnelle nous amène également à discuter le diagnostic différentiel avec un MM d'architecture papillaire (31). L'équipe de Burrig rapportait en 1990, le cas d'un patient présentant 2 MPS péritonéaux de découverte fortuite, chez qui il a été diagnostiqué 5 ans après un véritable MMP (32). Encore une fois, les détails anatomopathologiques ne sont pas disponibles, et il est difficile d'affirmer la causalité entre les deux lésions.

L'équipe de Washimi décrivait en 2013 le cas d'une patiente opérée pour une tumeur carcinoïde rectale, chez qui de multiples lésions intra-abdominales ont été retrouvées à type de miliaire, et diagnostiquées comme MPS. Sept ans plus tard, elle développait une masse tumorale abdominale correspondant à un MMP (33). Cependant certains auteurs ont critiqué le diagnostic initial de MPS, et argumenté qu'il s'agissait plutôt d'une hyperplasie mésothéliale réactionnelle (figure 27).

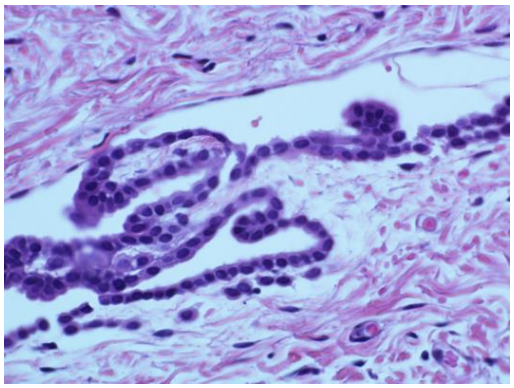


Figure 27 : lésion décrite comme MPS dans l'article

Prise en charge

Dans notre série, seul un cas de MPS (n°26, MPS multiples avec micro-invasion) a bénéficié d'un traitement complémentaire par chimiothérapie. Les autres cas de MPS ont été traités par résection chirurgicale seule, ce qui est en accord avec les données de la littérature (27).

Certaines séries rassemblant des cas décrits comme des MPS multiples ou récidivants comportent des traitements associés : chimiothérapie pré-opératoire, ou CHIP le plus souvent (34,35), et il est tout de même noté dans par l'équipe de Deraco, 4 décès sur les 45 patients, et 24% de morbidité sévère. Il est donc nécessaire de s'assurer, d'une part, du diagnostic de MPS, afin de ne pas sous-évaluer un potentiel de malignité, et d'autre part, de ne pas sur-traiter des patients dont le potentiel évolutif aurait été indolent.

IV – B : Caractéristiques clinicopathologiques, facteurs favorisants et traitement du MBPK

Les *données cliniques et pathologiques* de notre étude sont semblables à celles retrouvées dans la littérature. En effet, il s'agit de lésions fréquemment symptomatiques, découvertes au cours de l'exploration de douleurs abdominales. Il est parfois décrit une masse abdominale palpable (36). Elles se présentent comme des lésions multikystiques, souvent volumineuses (24).

Concernant les *éventuels facteurs favorisants et la pathogénèse,* la nature réactionnelle ou tumorale du MBPK est controversée. Certains auteurs prônent la nature réactionnelle devant la relation parfois étroite entre cette lésion et une inflammation chronique, une chirurgie antérieure, ou des lésions d'endométriose. A noter qu'il n'est pas retrouvé d'association à l'amiante. Le fait que cette lésion soit le plus souvent découverte chez la femme en période reproductive, et exceptionnelle après la ménopause, a fait soulever l'idée d'une hormonosensibilité, ayant débouché sur l'essai de traitements anti-oestrogéniques avec des résultats mitigés : il était décrit une réduction initiale de volume (non précisé), suivie par une stabilisation de ce dernier malgré la poursuite du traitement durant 18 mois (37).

Le MBPK constituerait donc pour ces auteurs une réaction péritonéale à un stimulus chronique, aboutissant à l'invagination du revêtement mésothélial, avec prolifération réactionnelle et formation de kystes (38). Certains proposent donc de séparer les MBPK en 2 groupes, néoplasiques ou non néoplasiques. La proche localisation d'un MBPK avec des lésions d'endométriose, voire l'intrication de ces deux lésions, serait en faveur d'une origine non néoplasique (39). L'équipe de Carr soutient plus largement cette hypothèse et considère comme néoplasiques des lésions péritonéales multikystiques, d'aspect cliniquement tumoral, récidivant fréquemment après chirurgie. Au contraire, lorsqu'il s'agit de kystes mésothéliaux isolés, de petite taille, l'origine réactionnelle serait plus vraisemblable (40).

D'autres auteurs rapportent un cas de MMP développé au sein d'un MBPK (41). Ils suggèrent que la coexistence de secteurs typiques de MBPK (figure 28), sans atypie cytologique, et de secteurs manifestement malins (figure 29), est en faveur d'une transformation maligne. De plus, il s'agissait d'un patient jeune, sans exposition à l'amiante, chez qui la survenue d'un MMP de novo semble très peu probable. Cependant il est légitime de se demander si le MMP s'est réellement développé, après un temps de latence, au sein d'un MBPK, suggérant une réelle transformation maligne, ou si toute la lésion n'est pas à considérer comme un MMP sous une forme kystique, malgré le jeune âge du patient.

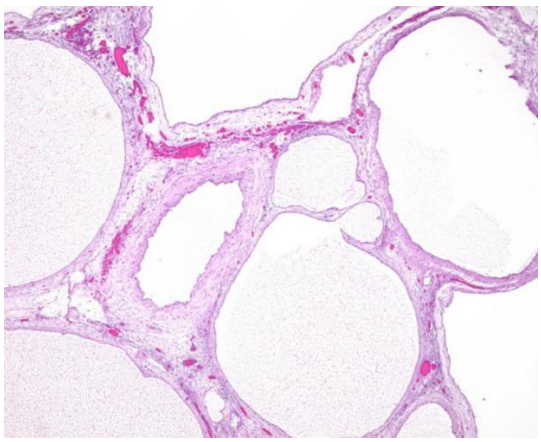


Figure 28 : secteurs évoquant un MBPK.

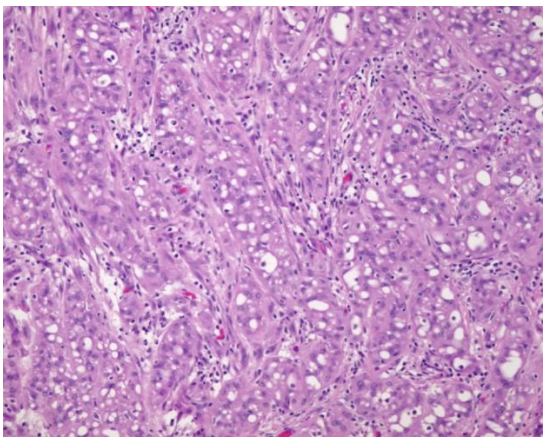


Figure 29 : secteurs manifestement malins.

L'équipe de Gonzales Moreno a également décrit en 2002 un cas de MBPK multirécidivant, ayant subi une transformation maligne en véritable mésothéliome malin après 10 ans d'évolution. La tumeur envahissait de multiples organes intra-abdominaux et des métastases ganglionnaires étaient observées (42). Il est là aussi licite de se demander si la tumeur primitive était déjà un MM, non diagnostiqué, dans une forme multikystique. Cependant les détails anatomopathologiques ne sont pas disponibles.

Pour ces deux cas particulièrement, une immunohistochimie BAP1 voire une analyse par FISH P16 aurait éventuellement pu contribuer, si l'expression était perdue/le gène *CDKN2A* délété, à rectifier le diagnostic initial et ainsi adapter la prise en charge.

Pathogenèse

Peu d'études se sont penchées sur la pathogénèse moléculaire du MBPK. Dans les articles de Takeda datant de 2010 et 2012, plusieurs pertes chromosomiques sont retrouvées dans les cas de MM testés (dans le locus 9p21 comportant le gène CDKN2A notamment). Les cas contrôles de MBPK, TA et d'hyperplasie mésothéliale étaient tous indemnes de gains ou pertes chromosomiques (13,43). Ces données seraient plus en faveur de deux voies pathogéniques différentes entre MM et MBPK, mais d'autres études sont nécessaires pour mieux explorer les voies moléculaires impliquées dans ces derniers.

Evolution

Sur les 11 MBPK confirmés de notre série, seuls 3 ont récidivé (27%), dont 1 cas de récidives multiples. Ces taux sont inférieurs à ceux retrouvés dans la littérature, qui avoisinent plutôt les 50% (44,45). Ces récurrences sont parfois très tardives, pouvant survenir plusieurs dizaines d'années après le diagnostic initial (46). A noter que nos trois cas récidivants avaient une taille lésionnelle comprise entre 10 et 21 cm de grand axe. Il est donc possible que la taille tumorale joue un rôle dans le caractère plus ou moins récidivant.

Prise en charge

Dans notre série, seul 1 des 11 cas confirmés de MBPK a bénéficié d'un traitement complémentaire par CHIP en plus de l'excision chirurgicale. Il s'agissait d'une tumeur récidivante, volumineuse (cas n°22). Ces données sont en accord avec la littérature, où le traitement effectué est le plus souvent chirurgical seul (résection complète). Lorsqu'un traitement adjuvant est indiqué, il s'agit majoritairement d'une CHIP associant du Cisplastine et de la Doxorubicine. Le pronostic est alors en général bon, avec une survie sans maladie au terme du suivi dans des séries de 12 et 26 patients (suivis médians de 64 et 54 mois, respectivement) (47,48).

De manière plus anecdotique, il est mentionné d'autres traitements alternatifs, comme l'hormonothérapie anti-oestrogénique (37), ou via l'utilisation d'un agoniste de la GnRH (49), ayant entrainé une réduction du volume tumoral. D'autres techniques thérapeutiques sont décrites, notamment la sclérothérapie (50), consistant en une injection intra-kystique d'un agent sclérosant, et la vaporisation laser intra-lésionnelle de potassium-titanyl-phosphate (51).

IV – C : Marqueurs les plus sensibles / IHC pertinentes

- *Marqueurs mésothéliaux*

Pour le MPS comme le MBPK, il convient de confirmer la nature mésothéliale de la prolifération. Dans notre série, la Calrétinine, la CK5/6 et le WT1 présentaient tous trois une sensibilité de 100% sur les 21 cas confirmés de MPS et MBPK. La petite taille des effectifs testés ne permet pas de nuancer la sensibilité de ces marqueurs.

Il est important de rappeler que le marquage attendu pour la Calrétinine doit être cytoplasmique et nucléaire. Le WT1 doit, lui, présenter un marquage nucléaire. La CK 5/6 requière un marquage membranaire. De manière générale, dans la littérature, ces 3 anticorps sont considérés comme très utiles pour prouver la nature mésothéliale (7). Certains auteurs rapportent une sensibilité plus importante de la Calrétinine (30), légèrement plus faible de la CK5/6 et du WT1 (89 à 98% selon les séries). En pratique, les sensibilités dépendent également des clones et des laboratoires, ainsi le choix des marqueurs à privilégier doit être apprécié par chaque service.

La sensibilité du D2-40 est évaluée à environ 80% (19,28).

- *PAX8*

Pour rappel, le MPS peut poser le problème du diagnostic différentiel avec les tumeurs épithéliales séreuses annexielles, notamment sous forme d'implants péritonéaux d'une tumeur ovarienne séreuse - borderline ou d'un carcinome séreux de bas grade. L'anticorps PAX8, marqueur d'une origine Müllerienne, est couramment utilisé pour déterminer ou réfuter l'origine gynécologique d'une tumeur.

Dans notre série, sur les 4 cas de MBPK confirmés, cet anticorps était positif sur 1. Il était exprimé sur le seul cas de MPS testé.

Il est en effet décrit dans certains articles une positivité du MPS pour cet anticorps, sur environ 60% des cas (52). De même, il était retrouvé une positivité focale de PAX8 dans 4 cas de MM péritonéal, 2 cas de MM pleural et 2 cas d'hyperplasie mésothéliale réactionnelle. Les MBPK et les TA testés dans la série étaient négatifs. Dans la série de Sun, cette expression de PAX8 est même retrouvée sur 94% des MPS (30). L'équipe de Laury a également décrit une positivité de PAX8 sur leurs 2 MPS, ainsi que leur cas de MBPK (figure 30). Il était également noté une positivité dans 2 des 23 cas de MM péritonéaux (figure 31). Les 24 cas de MM pleuraux étaient négatifs (53).

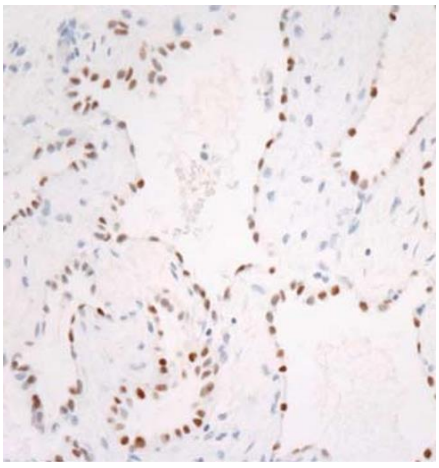


Figure 30 : MBPK et positivité de PAX8.

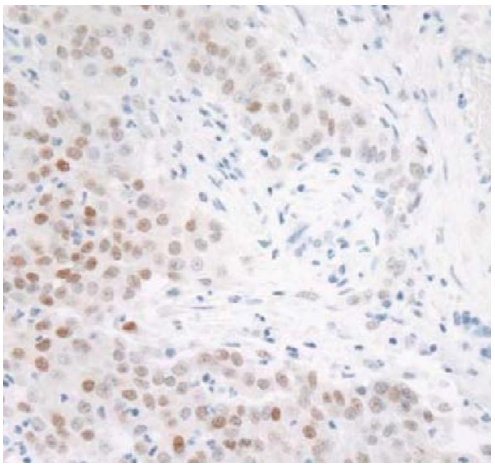


Figure 31 : MM et positivité de PAX8.

Même si l'anticorps PAX8 peut se révéler utile dans le diagnostic différentiel de ces tumeurs, il est important de connaitre cette positivité non exceptionnelle dans les lésions mésothéliales (MPS notamment). Ce marqueur ne doit donc pas être utilisé seul mais faire partie d'un panel d'anticorps.

- *Récepteurs aux œstrogènes (RE)*

L'immunomarquage anti RE doit s'effectuer avec l'anticorps RE-α, reporté dans la plupart des articles comme négatif dans 100% des tumeurs mésothéliales (16). Ceci est en accord avec notre série qui montrait une négativité des RE pour les 8 cas testés de MPS et MBPK confirmés. Au contraire, il est fréquemment retrouvé une positivité de l'anticorps RE-β, et son expression semblerait même constituer un facteur de bon pronostic dans le cadre des MM pleuraux ; il réduirait notamment la toxicité du Cisplatine (54). A noter qu'il est reporté dans certains MBPK, une positivité des RH ; la fréquence n'est toutefois pas mentionnée (24).

- *EMA et Desmine*

Comme dit précédemment, le binôme EMA/Desmine serait un outil pour différencier une prolifération mésothéliale maligne d'une lésion réactionnelle, la positivité de l'EMA étant en faveur d'une nature tumorale, et celle de la Desmine d'une origine réactionnelle (14). Son utilité dans le diagnostic des tumeurs mésothéliales bénignes que nous étudions n'est pas démontrée (15). Pour rappel, dans notre série, l'expression de l'EMA était très variable (négatif dans 2 cas, positif faible ou focal dans 5 cas, et positivité diffuse dans le cas restant).

L'intérêt de l'EMA pour les lésions mésothéliales bénignes parait également controversé dans la littérature, tantôt décrit comme négatif (27,55), tantôt comme montrant une expression faible (28) sur les MPS. Son utilité ne semble donc pas établie dans le cadre d'une lésion mésothéliale d'architecture papillaire pour laquelle la problématique est de déterminer sa nature bénigne ou maligne. Concernant le MBPK, le marquage de l'EMA est peu mentionné dans la littérature. L'équipe de Stojsic décrit une positivité sur leur cas (56).

La Desmine était retrouvée négative dans notre seul cas de MPS testé. Dans la littérature, son expression est peu documentée, et son utilité diagnostique n'est pas établie pour les lésions mésothéliales bénignes. Elle est mentionnée comme négative sur les MPS dans la série de Chen (15), et focalement positive sur 1 cas des 28 MPS testés dans la série de Sun (30). Elle peut donc éventuellement être utile en cas de doute diagnostique entre un MPS et une simple hyperplasie mésothéliale papillaire réactionnelle. Elle a peu été étudiée sur les MBPK.

- *BerEP4*

Dans notre série, le BerEP4 était exprimé dans 3 des 8 cas testés (1 MPS et 2 MBPK – 37%). L'équipe de Xing retrouve également une positivité de cet anticorps dans 7% de leurs cas de MPS (52). Son utilisation est indiquée pour préciser la nature mésothéliale ou épithéliale (carcinomateuse) d'une tumeur maligne de localisation séreuse : il est en effet exprimé dans 95 à 100% des (adéno)carcinomes mais il faut savoir qu'il peut être positif focalement dans < 20% des cas de MM (7).

- *ACE monoclonal*

L'ACE monoclonal était négatif sur nos 9 cas testés (5 MPS et 4 MBPK). Les données concernant son expression par ces tumeurs bénignes sont rares dans la littérature. Une positivité est reportée dans moins de 5% des cas de MM (7) ; sa positivité est donc, à l'instar de BerEP4, un argument en faveur d'une prolifération épithéliale *versus* mésothéliale.

- *BAP1*

L'immunomarquage anti-BAP1 était testé pour 7 cas de MPS et MBPK confirmés de notre série, et aucun ne montrait de perte d'expression. Ceci est en accord avec les données de la littérature : son marquage est toujours conservé dans les lésions mésothéliales bénignes (10), alors qu'elle est perdue dans plus de 60% des MM (10).

A noter qu'il était perdu dans le cas n°24, reclassé en MM épithélioïde après relecture dans notre service (et n'avait pas été réalisé à l'époque de la première lecture).

- *Marqueurs autres*

Les autres marqueurs utilisés dans notre série (pancytokératines AE1/AE3, CK7, CK19…) sont non discriminants au vu des diagnostics différentiels à considérer, et d'utilité non établie. Leur utilisation est d'ailleurs peu ou pas mentionnée dans la littérature ; elle reflète néanmoins ici l'hétérogénéité des pratiques sur le diagnostic de ces lésions rares.

L'équipe de Tandon (19) a répertorié en 2017 les marquages de 17 anticorps sur plus de 200 cas de tumeurs mésothéliales péritonéales (MM épithélioïde, MM biphasique et MPS), résumés dans le tableau ci-dessous (figure 32).

La Calrétinine montrait une sensibilité de 100% pour toutes ces tumeurs mésothéliales. Le WT1 présentait une sensibilité globale de 94% (96% pour les MM épithélioïdes, 84% pour les MM biphasiques et 100% pour les MPS). La CK5/6 avait une sensibilité globale légèrement inférieure (89%) avec une positivité des MM épithélioïdes et biphasiques dans 91 et 84% des cas respectivement, et de 75% des cas de MPS.

BAP1 était donc conservé dans 100% des MPS. Au contraire il était perdu dans 58% des MM épithélioïdes et 50% des MM biphasiques.

Le PAX8 était retrouvé positif dans 17% des MPS testés, et dans 6 et 7% des MM épithélioïdes et biphasiques. Les RE étaient négatifs sur tous les cas de MPS testés. A noter une positivité retrouvée dans 1 cas de MM épithélioïde et 1 cas de MM biphasique (2% et 5% des cas, respectivement).

	Positive Results by Subtype							
	All Types		Epithelioid		Biphasic		WDPM	
Marker	Total Cases	Positive Cases, No. (%)	Total Cases	Positive Cases, No. (%)	Total Cases	Positive Cases, No. (%)	Total Cases	Positive Cases, No. (%)
B72.3	196	6 (3)	147	4 (3)	41	2 (5)	8	0 (0)
BAP1	181	82 (45)	137	58 (42)	40	20 (50)	4	4 (100)
Ber-EP4	209	17 (7)	153	11 (8)	44	5 (11)	12	1 (8)
Calretinin	244	244 (100)	177	177 (100)	50	50 (100)	17	17 (100)
CD138	91	9 (10)	68	8 (12)	18	1 (6)	5	0 (0)
CD15	192	7 (4)	141	4 (3)	43	3 (7)	8	0 (0)
CEA	199	9 (5)	147	6 (4)	43	3 (7)	9	0 (0)
CK56	194	173 (89)	148	135 (91)	38	32 (84)	8	6 (75)
CK7	132	123 (93)	92	84 (91)	35	34 (97)	5	5 (100)
CK20	116	5 (4)	82	4 (5)	31	1 (3)	3	0 (0)
D2-40	97	78 (80)	74	63 (85)	20	12 (60)	3	3 (100)
ER	84	2 (2)	60	1 (2)	20	1 (5)	4	0 (0)
Mesothelin	150	132 (88)	112	105 (94)	34	24 (71)	4	3 (75)
p63	62	3 (5)	43	2 (5)	16	1 (6)	3	0 (0)
PAX8	191	12 (6)	142	8 (6)	43	3 (7)	6	1 (17)
PR	71	5 (7)	50	3 (6)	18	1 (6)	3	1 (3)
WT1	218	205 (94)	159	153 (96)	45	38 (84)	14	14 (100)

Abbreviations: BAP1, breast cancer 1–associated protein; CEA, carcinoembryonic antigen; ER, estrogen receptor; PAX8, paired box gene 8; PR, progesterone receptor; WDPM, well-differentiated papillary mesothelioma; WT1, Wilms tumor protein.

Figure 32 : liste des 17 anticorps testés par l'équipe de Tandon.

IV – D : Aparté sur BAP1

Le gène *BAP1* est un gène suppresseur de tumeurs situé sur le bras court du chromosome 3 (locus 3p21), dont la mutation germinale a pour conséquence une prédisposition pour un certain nombre de cancers. Ce syndrome, découvert par l'équipe de Carbone (57), entraîne un risque augmenté de mésothéliome malin, de mélanome uvéal et cutané, de nævus de Spitz atypique, de carcinome basocellulaire, de carcinome rénal à cellules claires et de méningiome.

BAP1 est une protéine nucléaire (ubiquitinase) régulant de nombreuses activités cellulaires, notamment la progression dans le cycle cellulaire, et l'expression de certains gènes, avec un rôle dans le remodelage chromatinien. Elle est également impliquée dans les phénomènes de réparation d'ADN.

La perte de BAP1 dans les mésothéliomes malins s'explique par de larges délétions, des mutations ponctuelles et des insertions (58). L'équipe de Cigognetti a montré qu'elle était plus fréquente dans les sous-types épithélioïde ou biphasique (70% et 60%, respectivement) que dans les sous-types sarcomatoïde ou desmoplastique (15%) (10). Il est estimé que plus de 90% des mutations sont somatiques. Parmi les patients présentant un mésothéliome malin ou MM, entre 5 et 10% sont porteurs d'une mutation germinale de BAP1 (59).

Il n'a pas été retrouvé d'association entre la perte de BAP1 et les autres mutations habituellement présentes dans les mésothéliomes malins.

La perte d'expression de BAP1 en immunohistochimie est en général homogène. Elle est dans la majorité des cas liée à une délétion homozygote du locus correspondant. De plus, dans le cadre des biopsies pleurales initialement diagnostiquées comme « prolifération mésothéliales réactionnelles atypiques », la perte de BAP1 était à 100% prédictive de la survenue d'un mésothéliome malin (6 cas sur 6) (10). Sa valeur prédictive négative est de 90% ; seulement 3 des 36 autres cas sans perte de BAP1 ont évolué vers un mésothéliome malin. A notre connaissance, aucun article n'a mentionné de perte de BAP1 convaincante sur des lésions n'ayant pas évolué vers un MM (60). Il est tout de même nécessaire, avant de conclure à une perte d'expression de BAP1, de s'assurer de la significativité du marquage, notamment en comparant aux cellules non tumorales qui doivent être marquées (témoin interne sur la lame d'IHC).

La perte d'expression est aussi bien retrouvée dans le contingent invasif qu'au niveau de l'assise mésothéliale de surface (et ce indépendamment du degré d'atypie à son niveau), indiquant que la perte de BAP1 est un évènement précoce dans la survenue de la transformation maligne (figure 33). Ces données sont en faveur de l'existence du « mésothéliome in situ » (10).

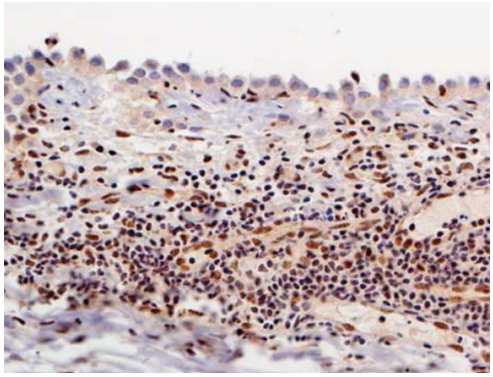


Figure 33 : Perte de BAP1 en IHC sur le revêtement mésothélial (en haut), les cellules inflammatoires montrant une expression conservée (en bas – témoin interne).

A noter que son utilité diagnostique est également validée sur les cytoblocs (10), permettant parfois d'évoquer/de poser le diagnostic de mésothéliome malin sur un prélèvement cytologique (ponction pleurale), ce qui est plutôt inhabituel.

IV – E : Aparté sur la FISH P16

La délétion du locus 9p21 est l'anomalie moléculaire la plus fréquemment retrouvée dans les MM pleuraux (80%), avec une fréquence atteignant 90 à 100% pour les sous-types sarcomatoïdes. Elle n'est retrouvée que dans 25% des MM péritonéaux (7).

Cette délétion a pour conséquence la perte des gènes *CDKN2A* (protéines P16 et P14) et *CDKN2B* (protéine P15) ; ce sont des gènes suppresseurs de tumeur codant pour des inhibiteurs de kinase de la voie Rétinoblastome Rb, et jouant un rôle dans la régulation de la phase G1/S du cycle cellulaire (61).

La perte de P14 entraine la déstabilisation de P53, autre gène suppresseur de tumeur, conduisant à la perte fonctionnelle de ce dernier (figure 34).

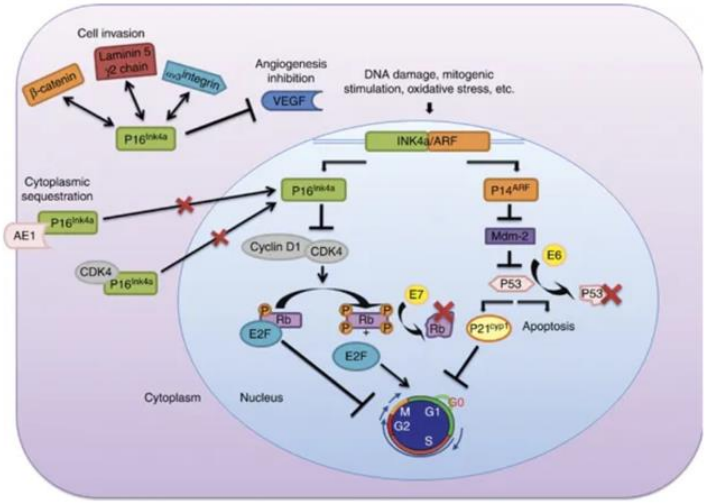


Figure 34 : rôle de P16 dans la régulation du cycle cellulaire.

A noter que l'immunohistochimie anti-P16 n'est pas directement corrélée à la FISH. Toutefois, la perte de P16 en immunohistochimie s'avère être un critère de mauvais pronostic.

De manière similaire aux études menées sur BAP1, l'équipe de Hwang a montré que la détection par FISH d'une délétion de P16 sur le revêtement mésothélial de surface était prédictive de la survenue d'un mésothéliome malin invasif (62).

Pour rappel, dans notre série, la FISH P16 ne montrait pas de délétion sur les 2 cas testés (1 MPS et 1 MBPK).

V – Conclusion

Les tumeurs péritonéales bénignes sont rares. Nous avons recensé 29 cas pris en charge au CHU de Bordeaux entre 2000 et 2019, initialement diagnostiqués MPS pour 12, MBPK pour 15 et KM pour 2. Dans 57% il s'agissait d'une découverte fortuite lors de la prise en charge d'une autre pathologie (tumorale ou inflammatoire), affectant principalement des femmes (25 des 29 cas). Après relecture nous avons confirmé 10 MPS, dont un avec microinvasion, et 12 MBPK. Deux cas initialement diagnostiqués comme MPS ont été reclassés en 1 endosalpingiose et 1 mésothéliome malin (MM) épithélioïde. Ce dernier mesurait 40 mm et présentait des « atypies modérées ». Tous les autres MPS de la série mesuraient moins de 10 mm. Parmi les MBPK initialement diagnostiqués, 3 ont été reclassés en kystes simples (KM ou kyste mullérien). Trois ont récidivé, et il s'agissait également de lésions initialement de grande taille (100 à 210 mm). Pour 2 patients, une chimiothérapie a été indiquée pendant ou dans les suites de la résection chirurgicale devant un caractère multifocal (MPS multiples avec microinvasion) ou récidivant (MBPK : traitement complémentaire par CHIP). L'ensemble des données reste en accord avec celles de la littérature, à l'exception du caractère récidivant du MBPK qui est rapporté jusqu'à 50% quand nous en décrivons un quart (3 sur 12 au total).

Ce travail illustre l'hétérogénéité des pratiques quant au diagnostic de ces tumeurs, tant sur les IHC utilisées et la dénomination exacte des lésions que sur les modalités de relecture, qui n'avait pas toujours été faite. Nous avons souhaité clarifier la démarche diagnostique en soulignant les pièges, rappeler les dénominations que le pathologiste devra utiliser de manière à donner un diagnostic précis, et faire le point sur les recommandations de prise en charge diagnostique et thérapeutique **:**

Ainsi, le **MPS** est à considérer comme une tumeur bénigne. Il est possible de retrouver un caractère micro-invasif limité, entrainant un risque de récurrence : le pathologiste devra conclure par « MPS avec microinvasion », et un suivi sera alors recommandé. Il est conseillé de repérer la base d'implantation quand cela est possible à l'étape macroscopique, et la pièce doit être incluse en totalité. Le diagnostic de MPS doit selon nous, afin de limiter les erreurs diagnostiques, être réservé aux lésions de petite taille (< 2 cm), sans atypie cytologique tolérée. En cas de lésion de plus grande taille et/ou en présence d'atypies cytonucléaires non réactionnelles, le pathologiste devra être particulièrement vigilant afin de ne pas méconnaître un MM épithélioïde, d'architecture papillaire.

Nous proposons, devant la suspicion diagnostique d'un MPS, le panel IHC suivant :

- Calrétinine, CK5/6 ou WT1 (2 anticorps au choix parmi ces 3 marqueurs mésothéliaux, les 3 ayant une excellente sensibilité)
- BerEP4 ou ACE
- Récepteurs aux œstrogènes (RE-α) plutôt que PAX8 car leur VPN est bien meilleure (100% *versus* 60%)
- BAP1 (notamment si clinique particulière : épanchement, antécédent de mésothéliome)

Le **MBPK** est à considérer, selon les données actuelles, comme une tumeur bénigne, mais à potentiel de récidive locale, et volontiers tardive, notamment en cas de lésion de grande taille. Il faut surtout le différencier d'un MM, qui peut prendre des aspects kystiques pseudo-bénins. Un large échantillonnage est primordial lors de la macroscopie, visant à rechercher des zones infiltrantes vraies ou cytologiquement atypiques. Il faut également le distinguer d'un kyste mésothélial simple (uniloculaire, petite taille), et d'un kyste müllérien, ces deux entités correspondant à des lésions non tumorales, sans potentiel évolutif, et qui donc ne nécessiteront pas de suivi clinique. L'étape macroscopique est également essentielle pour ce point : il est donc capital de mentionner la taille lésionnelle, ainsi que le caractère uni ou multiloculaire. Une fiche macroscopique pré-remplie pourrait être proposée dans le

cadre des lésions kystiques. Une étude immunohistochimique est également nécessaire pour confirmer le diagnostic et nous proposons, devant la suspicion diagnostique d'un MBPK, le panel IHC suivant :

- Calrétinine, CK5/6 ou WT1
- BerEP4 ou ACE
- CD34 ou CD31
- BAP1 (notamment si clinique particulière : épanchement, antécédent de mésothéliome)

Le traitement indiqué est une résection chirurgicale complète, en bloc. Un traitement complémentaire (CHIP) sera discuté au cas par cas, notamment lors des éventuelles récidives. Enfin un suivi devra être proposé, à long terme, en raison d'une possible récidive tardive.

La relecture de ces deux tumeurs par le réseau MESOPATH reste recommandée afin de limiter d'éventuelles erreurs diagnostiques, et donc de prise en charge et / ou une surveillance inadaptée. Le diagnostic différentiel se pose avec des lésions réactionnelles non tumorales, et, de manière capitale, avec des lésions malignes : le mésothéliome malin reste le piège diagnostique majeur. Il est possible d'utiliser le terme de MM épithélioïde « localisé » pour une lésion plus volumineuse, présentant des atypies et / ou un caractère invasif, a fortiori lorsqu'il existe une perte d'expression immunohistochimique de BAP1, dont l'utilisation est primordiale au moindre doute. En effet l'immunohistochimie anti-BAP1 est 100% spécifique dans la distinction entre prolifération mésothéliales bénignes et malignes. Sa perte d'expression doit immédiatement alerter le pathologiste, qui doit soulever le caractère malin de la prolifération mésothéliale, in situ ou infiltrante. Dans le cadre de lésions résécables, la perte de BAP1 peut être utilisée pour réaliser une cartographie préopératoire (10).

Le développement d'un mésothéliome avec perte de BAP1 doit faire soulever la possibilité d'une enquête génétique familiale, malgré le faible taux de mutations germinales (59).

Enfin, une analyse moléculaire complémentaire par FISH P16 pourra éventuellement être réalisée en cas de suspicion de MM, même si la perte de p16 est beaucoup moins fréquente que dans les MM pleuraux.

Au total, ces lésions volontiers découvertes fortuitement restant rares, il est primordial de les reconnaitre ; il faudra confirmer leur nature mésothéliale par un panel IHC adapté, et rechercher les critères suspects que sont les atypies cytologiques et les foyers (micro)invasifs, afin d'évaluer le risque évolutif et de ne pas méconnaître un MM ; la relecture systématique permettra de confirmer le diagnostic. Une terminologie référencée par l'OMS, et actualisée, doit alors être utilisée afin d'homogénéiser les pratiques et d'éclairer la prise en charge. Celle-ci est dominée par la résection chirurgicale complète éventuellement associée à une chimiothérapie (CHIP dans les cas de MBPK récidivants, et éventuellement chimiothérapie adjuvante dans les cas de MPS multifocaux) ; enfin une surveillance à long terme doit être proposée dans l'éventualité d'une récidive volontiers tardive.

Bibliographie

1. Kamina P, Gouazé A. Anatomie clinique : Tome 3, Thorax, abdomen. 4e édition. Paris: Maloine; 2014. 342 p.

2. Cancer IA for R on, Organization WH, Pathology IA of, Travis WD. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed., 2015. Lyon: IARC; 2015. 412 p.

3. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition - WHO - OMS - [Internet]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4006

4. Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs - WHO - OMS - [Internet]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4

5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

6. Mery É, Hommell-Fontaine J, Capovilla M, Chevallier A, Bibeau F, Croce S, et al. Mésothéliome malin péritonéal : mise au point et données actuelles. Ann Pathol. 1 févr 2014;34(1):26-33.

7. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med. janv 2018;142(1):89-108.

8. Chung CT-S, Santos GDC, Hwang DM, Ludkovski O, Pintilie M, Squire JA, et al. FISH assay development for the detection of p16/CDKN2A deletion in malignant pleural mesothelioma. J Clin Pathol. juill 2010;63(7):630-4.

9. Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Morita S, Anraku M, Nakajima J, Fukayama M. Diagnostic utility of BAP1 and EZH2 expression in malignant mesothelioma. Histopathology. 2017;70(5):722-33.

10. Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, Balzarini P, Pellegrini V, Tironi A, et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. août 2015;28(8):1043-57.

11. Sheffield BS, Hwang HC, Lee AF, Thompson K, Rodriguez S, Tse CH, et al. BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH to separate benign from malignant mesothelial proliferations. Am J Surg Pathol. juill 2015;39(7):977-82.

12. Monaco SE, Shuai Y, Bansal M, Krasinskas AM, Dacic S. The diagnostic utility of p16 FISH and GLUT-1 immunohistochemical analysis in mesothelial proliferations. Am J Clin Pathol. avr 2011;135(4):619-27.

13. Takeda M, Kasai T, Enomoto Y, Takano M, Morita K, Kadota E, et al. 9p21 deletion in the diagnosis of malignant mesothelioma, using fluorescence in situ hybridization analysis. Pathol Int. mai 2010;60(5):395-9.

14. Hasteh F, Lin GY, Weidner N, Michael CW. The use of immunohistochemistry to distinguish reactive mesothelial cells from malignant mesothelioma in cytologic effusions. Cancer Cytopathol. 2010;118(2):90-6.

15. Chen X, Sheng W, Wang J. Well-differentiated papillary mesothelioma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 18 cases with additional observation. Histopathology. avr 2013;62(5):805-13.

16. Le Stang N, Burke L, Blaizot G, Gibbs AR, Lebailly P, Clin B, et al. Differential Diagnosis of Epithelioid Malignant Mesothelioma With Lung and Breast Pleural Metastasis: A Systematic Review Compared With a Standardized Panel of Antibodies—A New Proposal That May Influence Pathologic Practice. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 7 août 2019 [cité 12 déc 2019]; Disponible sur: https://www.archivesofpathology.org/doi/10.5858/arpa.2018-0457-OA

17. Sheibani K, Battifora H, Burke JS. Antigenic phenotype of malignant mesotheliomas and pulmonary adenocarcinomas. An immunohistologic analysis demonstrating the value of Leu M1 antigen. Am J Pathol. mai 1986;123(2):212-9.

18. Lee AF, Gown AM, Churg A. IMP3 and GLUT-1 immunohistochemistry for distinguishing benign from malignant mesothelial proliferations. Am J Surg Pathol. mars 2013;37(3):421-6.

19. Tandon RT, Jimenez-Cortez Y, Taub R, Borczuk AC. Immunohistochemistry in Peritoneal Mesothelioma: A Single-Center Experience of 244 Cases. Arch Pathol Lab Med. 19 oct 2017;142(2):236-42.

20. Churg A, Allen T, Borczuk AC, Cagle PT, Galateau-Sallé F, Hwang H, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma with invasive foci. Am J Surg Pathol. juill 2014;38(7):990-8.

21. Stevers M, Rabban JT, Garg K, Van Ziffle J, Onodera C, Grenert JP, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum is genetically defined by mutually exclusive mutations in TRAF7 and CDC42. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. janv 2019;32(1):88-99.

22. Mennemeyer R, Smith M. Multicystic, peritoneal mesothelioma: a report with electron microscopy of a case mimicking intra-abdominal cystic hygroma (lymphangioma). Cancer. août 1979;44(2):692-8.

23. Agarwal S, Mullick S, Gupta K, Prasad S. Pleural multicystic mesothelial proliferation: a mimicker of benign peritoneal mesothelioma. Indian J Pathol Microbiol. déc 2013;56(4):476-7.

24. Noiret B, Renaud F, Piessen G, Eveno C. Multicystic peritoneal mesothelioma: a systematic review of the literature. Pleura Peritoneum. 1 sept 2019;4(3):20190024.

25. Santangelo G, Accardo M, De Vita F, Del Giudice S, Gallucci F, Fabozzi A, et al. Malignant transformation in non-recurrent peritoneal cystic mesothelioma Our experience and review of the literature. Ann Ital Chir. 29 janv 2016;87(ePub).

26. Adicap_v5-03.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2020]. Disponible sur: http://www.oncopathologie.com/Cyberpat/squelettes/dmde_avis/Adicap_v5-03.pdf

27. Malpica A, Sant'Ambrogio S, Deavers MT, Silva EG. Well-differentiated papillary mesothelioma of the female peritoneum: a clinicopathologic study of 26 cases. Am J Surg Pathol. janv 2012;36(1):117-27.

28. KIM M, KIM H-S. Clinicopathological Characteristics of Well-differentiated Papillary Mesothelioma of The Peritoneum: A Single-institutional Experience of 12 Cases. In Vivo. 3 mars 2019;33(2):633-42.

29. Torii I, Hashimoto M, Terada T, Kondo N, Fushimi H, Shimazu K, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma with invasion to the chest wall. Lung Cancer Amst Neth. févr 2010;67(2):244-7.

30. Sun M, Zhao L, Weng Lao I, Yu L, Wang J. Well-differentiated papillary mesothelioma: A 17-year single institution experience with a series of 75 cases. Ann Diagn Pathol. févr 2019;38:43-50.

31. Saha A, Mandal PK, Manna A, Khan K, Pal S. Well differentiated papillary mesothelioma of abdomen- a rare case with diagnostic dilemma. J Lab Physicians. juin 2018;10(2):248-50.

32. Bürrig KF, Pfitzer P, Hort W. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum: a borderline mesothelioma. Report of two cases and review of literature. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1990;417(5):443-7.

33. Washimi K, Yokose T, Amitani Y, Nakamura M, Osanai S, Noda H, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma, possibly giving rise to diffuse malignant mesothelioma: a case report. Pathol Int. avr 2013;63(4):220-5.

34. Deraco M, Nizri E, Glehen O, Baratti D, Tuech J-J, Bereder J-M, et al. Well differentiated papillary peritoneal mesothelioma treated by cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy-the experience of the PSOGI registry. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. 2019;45(3):371-5.

35. Vogin G, Hettal L, Vignaud J-M, Dartigues P, Goere D, Ferron G, et al. Well-Differentiated Papillary Mesothelioma of the Peritoneum: A Retrospective Study from the RENAPE Observational Registry. Ann Surg Oncol. mars 2019;26(3):852-60.

36. Pitta X, Andreadis E, Ekonomou A, Papachristodoulou A, Tziouvaras C, Papapaulou L, et al. Benign multicystic peritoneal mesothelioma: a case report. J Med Case Reports. 29 nov 2010;4:385.

37. Letterie GS, Yon JL. The antiestrogen tamoxifen in the treatment of recurrent benign cystic mesothelioma. Gynecol Oncol. juill 1998;70(1):131-3.

38. Safioleas MC, Constantinos K, Michael S, Konstantinos G, Constantinos S, Alkiviadis K. Benign multicystic peritoneal mesothelioma: A case report and review of the literature. World J Gastroenterol WJG. 21 sept 2006;12(35):5739-42.

39. Kurisu Y, Tsuji M, Shibayama Y, Yamada T, Ohmichi M. Multicystic mesothelioma caused by endometriosis: 2 case reports and review of the literature. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. mars 2011;30(2):163-6.

40. Carr NJ. Low Grade Mesothelial Tumors of the Peritoneum: Multicystic Mesothelioma, Well-Differentiated Papillary Mesothelioma, and Adenomatoid Tumor. AJSP Rev Rep. juin 2019;24(3):111.

41. Mino JS, Monteiro R, Pigalarga R, Varghese S, Guisto L, Rezac C. Diffuse malignant epithelioid mesothelioma in a background of benign multicystic peritoneal mesothelioma: a case report and review of the literature. BMJ Case Rep. 5 févr 2014;2014.

42. González-Moreno S, Yan H, Alcorn KW, Sugarbaker PH. Malignant transformation of « benign » cystic mesothelioma of the peritoneum. J Surg Oncol. avr 2002;79(4):243-51.

43. Takeda M, Kasai T, Enomoto Y, Takano M, Morita K, Kadota E, et al. Genomic gains and losses in malignant mesothelioma demonstrated by FISH analysis of paraffin-embedded tissues. J Clin Pathol. janv 2012;65(1):77-82.

44. Wang T-B, Dai W-G, Liu D-W, Shi H-P, Dong W-G. Diagnosis and treatment of benign multicystic peritoneal mesothelioma. World J Gastroenterol. 21 oct 2013;19(39):6689-92.

45. Nizri E, Baratti D, Guaglio M, Sinukumar S, Cabras A, Kusamura S, et al. Multicystic mesothelioma: Operative and long-term outcomes with cytoreductive surgery and hyperthermic intra peritoneal chemotherapy. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. 2018;44(7):1100-4.

46. Lee CE, Agrawal A. Remote Recurrence of Benign Multicystic Peritoneal Mesothelioma. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC. nov 2017;39(11):1042-5.

47. Baratti D, Vaira M, Kusamura S, D'Amico S, Balestra MR, Cioppa T, et al. Multicystic peritoneal mesothelioma: outcomes and patho-biological features in a multi-institutional series treated by cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. nov 2010;36(11):1047-53.

48. Chua TC, Yan TD, Deraco M, Glehen O, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Multi-institutional experience of diffuse intra-abdominal multicystic peritoneal mesothelioma. Br J Surg. janv 2011;98(1):60-4.

49. Letterie GS, Yon JL. Use of a long-acting GnRH agonist for benign cystic mesothelioma. Obstet Gynecol. mai 1995;85(5 Pt 2):901-3.

50. Jeong JY, Kim SH. Sclerotherapy of peritoneal inclusion cysts: preliminary results in seven patients. Korean J Radiol. sept 2001;2(3):164-70.

51. Rosen DM, Sutton CJ. Use of the potassium titanyl phosphate (KTP) laser in the treatment of benign multicystic peritoneal mesothelioma. Br J Obstet Gynaecol. mai 1999;106(5):505-6.

52. Xing D, Banet N, Sharma R, Vang R, Ronnett BM, Illei PB. Aberrant Pax-8 expression in well-differentiated papillary mesothelioma and malignant mesothelioma of the peritoneum: a clinicopathologic study. Hum Pathol. 2018;72:160-6.

53. Laury AR, Hornick JL, Perets R, Krane JF, Corson J, Drapkin R, et al. PAX8 reliably distinguishes ovarian serous tumors from malignant mesothelioma. Am J Surg Pathol. mai 2010;34(5):627-35.

54. Pinton G, Moro L. Expression and therapeutic significance of estrogen receptor β in malignant pleural mesothelioma. Future Sci OA [Internet]. 17 févr 2017 [cité 12 déc 2019];3(2). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5481858/

55. Ribeiro C, Campelos S, Moura CS, Machado JC, Justino A, Parente B. Well-differentiated papillary mesothelioma: clustering in a Portuguese family with a germline BAP1 mutation. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. août 2013;24(8):2147-50.

56. Stojsic Z, Jankovic R, Jovanovic B, Vujovic D, Vucinic B, Bacetic D. Benign cystic mesothelioma of the peritoneum in a male child. J Pediatr Surg. oct 2012;47(10):e45-49.

57. Carbone M, Ferris LK, Baumann F, Napolitano A, Lum CA, Flores EG, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs. J Transl Med. 30 août 2012;10:179.

58. Alakus H, Yost SE, Woo B, French R, Lin GY, Jepsen K, et al. BAP1 mutation is a frequent somatic event in peritoneal malignant mesothelioma. J Transl Med. 16 avr 2015;13:122.

59. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. Nat Genet. 28 août 2011;43(10):1022-5.

60. Andrici J, Sheen A, Sioson L, Wardell K, Clarkson A, Watson N, et al. Loss of expression of BAP1 is a useful adjunct, which strongly supports the diagnosis of mesothelioma in effusion cytology. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. oct 2015;28(10):1360-8.

61. Romagosa C, Simonetti S, López-Vicente L, Mazo A, Lleonart ME, Castellvi J, et al. p16 Ink4a overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors. Oncogene. mai 2011;30(18):2087-97.

62. Hwang H, Tse C, Rodriguez S, Gown A, Churg A. p16 FISH deletion in surface epithelial mesothelial proliferations is predictive of underlying invasive mesothelioma. Am J Surg Pathol. mai 2014;38(5):681-8.

Annexe 1 : Caractéristiques anatomopathologiques

Cas	Age	**Macroscopie**			**Microscopie**	Diagnostic		Cytologie	IHC	BAP1	FISH P16
		Taille (mm)	Unique / Multiple	Uni / Plurikystique	Diagnostic initial	Mesopath	Relecture actuelle				
1	69	5	Unique	-	MPS	**MPS**	-	Non atypiques, aplaties ou cubiques	*CK5/6, Calrétinine, WT1 + *EMA, BerEP4 + focal *Desmine, P16, ACE, RE-	Conservé	Pas de délétion : négative
2	30	12	Unique	NR	MBPK	Non envoyé	**KM (D)**	Non atypiques, aplaties	*CK5/6 +	Non fait	Non fait
3	28	96 (fragments)	Unique	NR	MBPK	Non envoyé	**MBPK** (KM non éliminé devant prélèvement fragmenté)	Non atypiques, aplaties ; métaplasie malpighienne complète	*CK5/6 +	Non fait	Non fait
4	31	NR	Unique	NR	MBPK	**MBPK**	-	Non atypiques	* Calrétinine, WT1 + *PAX8, RE, CKpan -	Conservé	Non fait
5	44	1.5	Unique	-	MPS	**MPS**	-	Non atypiques, aplaties ou cubiques	* Calrétinine, WT1+	Non fait	Non fait
6	70	2	Unique	-	MPS	Non envoyé	**MPS**	Non atypiques	Aucune	Non fait	Non fait
7	58	30	Unique	Plurikystique	MBPK	Non envoyé	**MBPK**	Non atypiques Foyers d'hyperplasie mésothéliale	Aucune	Non fait	Non fait
8	55	8	Multiple	-	MPS	Non envoyé	**MPS**	Non atypiques, aplaties	Aucune	Non fait	Non fait
9	70	NR	Unique	-	MPS	Non envoyé	**Endosalpingiose (D)**	Non atypiques, psamommes	Aucune *PAX8, RE, WT1, *CK5/6 + faible *Calrétinine, RP -	Non fait	Non fait

10	51	2	Unique	-	MPS	**MPS**	-	Non atypiques, cubiques	*CK 5/6, Calrétinine, WT1 + * CK7, CK19+ * EMA, RH - * Ki67 nul	Conservé	Non fait
11	25	5	Unique	NR	MBPK	Non envoyé	**KM ou kyste mullérien (D)**	Non atypiques, aplaties	*EMA, CK7 + *D2-40 + faible *Calrétinine, Vimentine-	Non fait	Non fait
12	39	80	Unique	Plurikystique	MBPK	**MBPK**	-	Non atypiques, aplaties	* Calrétinine, WT1, PAX8 + *RE -	Conservé	Non fait
13	76	NR	Unique	Unikystique	KM	Non envoyé	**KM**	Non atypiques, aplaties	*Calrétinine+ *CK7+ *CD31, CD34 -	Non fait	Non fait
14	57	100 / 180 (récidive)	Unique	Plurikystique	MBPK	Non envoyé	**MBPK**	Non atypiques, aplaties	* Vimentine + *CKpan+ *CD34-	Non fait	Non fait
15	55	70	Unique	Plurikystique	MBPK	Non envoyé Avis au Dr Begueret : **KM (D)**	-	Non atypiques	*CK5/6, P63, D2-40, WT1, Calrétinine, EMA + *BerEP4, RH, PAX8 - *Ki67 nul	Non fait	Non fait
16	56	210 (fragments)	Multiple	Plurikystique	MBPK	**MBPK**	-	Non atypiques, aplaties	*CK 5/6, WT1, Calrétinine + *BerEP4, EMA+ * P16, ACE, PAX8, RE -	Conservé	Pas de délétion : négative
17	61	60 (fragments)	Multiple	NR	MBPK	**MBPK**	-	Non atypiques, métaplasie malpighienne	*CK5/6 + P40, P63 + *P16 -	Non fait	Non fait
18	25	NR	Multiple	NR	MBPK	Non envoyé	**MBPK**	Non atypiques Foyers infarcis	*Calrétinine, CK5/6 + *ACE-	Non fait	Non fait
19	38	30	Unique	NR	MBPK	**MBPK**	-	Non atypiques	*Calrétinine, WT1, CK5/6 + *BerEP4, EMA + faible * P16 hétérogène *ACE, RH, PAX8 -	Conservé	Non fait
20	56	8	Unique	-	MPS	**MPS**	-	Non atypiques	*CK5/6, WT1, Calrétinine+ *EMA, PAX8 + focal	Conservé	Non fait

									*BerEP4, ACE, RH – * Ki67 < 5%		
21	53	NR	Multiple	-	MPS	Non envoyé	**MPS**	Non atypiques	Aucune	Non fait	Non fait
22	46	210	Multiple	Plurikystique	MBPK	**MBPK**	**-**	Non atypiques Foyers de pseudo TA	*CK5/6, CK7, HBME1, Calrétinine + *EMA + focal * ACE, RH, CD10, CK20, BerEP4 -	Non fait	Non fait
23	43	10	Unique	-	MPS	**MPS**	-	Non atypiques	* Calrétinine, WT1, CK5/6 + * ACE, BerEP4-	Non fait	Non fait
24	82	40	Unique	-	MPS	Non envoyé	**MM épithélioïde, d'architecture papillaire (D)**	Atypies modérées	*Calrétinine, CK5/6, HBME1 + *BerEP4, ACE -	Perdu	Non fait
25	37	6	Unique	Unikystique	KM	Non envoyé	**KM ou kyste mullérien**	Non atypiques	Aucune	Non fait	Non fait
26	52	4	Multiple	-	MPS	**MPS avec micro-invasion (D)**	-	Non atypiques	*Calrétinine, Vimentine + *BerEP4, ACE, EMA-	Non fait	Non fait
27	54	3	Multiple	-	MPS	**MPS**	-	Non atypiques	*Calrétinine, CK5/6, WT1+ *EMA + faible *BerEP4, ACE, Desmine, P16, P53 non surexprimée	Non fait	Non fait
28	56	10 (fragments)	Multiple	NR	MBPK	Non envoyé	**MBPK**	Non atypiques	Aucune	Non fait	Non fait
29	1 jour	15	Unique	NR	**MBPK**	Non envoyé	ND	Non atypiques	*Calrétinine, D2-40 + *CD34, CD31 -	Non fait	Non fait

Souligné : examens complémentaires réalisés dans le cadre de la relecture

(D) : discordance diagnostique après relecture

Abrégés

NR : non renseigné ; ND : matériel non disponible

Annexe 2 : Caractéristiques cliniques

Cas n°	Sexe	Age	Diagnostic définitif	Mode de découverte	Localisation	Lésion adjacente chronique	Traitement	Suivi (mois)
1	F	69	**MPS**	Fortuite (per op)	Péritoine	Multiples TNE	Chirurgie	42, NED
2	F	30	KM	Fortuite (per op volvulus)	Péritoine	Non	Chirurgie	181, NED
3	F	28	**MBPK**	NR	Péritoine	Non	Chirurgie	91, NED
4	F	31	**MBPK**	Douleurs pelviennes chroniques	Douglas, annexe G	Non	Chirurgie	5, NED
5	F	44	**MPS**	Fortuite (per op myomectomie)	Trompe G	Myomes 10 cm	Chirurgie	1, NED
6	F	70	**MPS**	Fortuite (examen AP)	Péritoine	ADK gastrique	Chirurgie	15, NED
7	F	58	**MBPK**	Fortuite (per op)	Caecum	ADK colique	Chirurgie	209, NED
8	F	55	**MPS**	Fortuite (per op)	Mésentère + séreuse gastrique	PseudoK hépatique suspicion TIPMP pancréas (douleur HCD)	Chirurgie	134, NED
9	F	70	Endosalpingiose	NR	Péritoine	NR	Chirurgie	NR
10	F	51	**MPS**	Fortuite (examen AP cholécystec-tomie)	Péri cholédocien	Cholécystite porcelaine	Chirurgie	1, NED
11	F	25	KM ou kyste mullerien	Fortuite (per op)	Péritoine	KH foie	Chirurgie	9, NED
12	F	39	**MBPK**	Douleurs pelviennes	Annexe D	Contexte cicatriciel : multiples opérations	Chirurgie	5, NED mais douleurs persistantes
13	F	76	KM	Fortuite (per op)	Juxta-hépatique	Cholécystite + Angiocholite	Chirurgie	2, NED
14	F	57	**MBPK**	NR	Péritoine	Non	Chirurgie	170 : 2 récidives à 96 et 170 mois
15	F	55	KM	Douleur flanc droit	Hépatique	Non	Chirurgie	23, NED
16	F	56	**MBPK**	AEG, augmentation périmètre abdominal, ascite	Péritoine	Non	Chirurgie	15, récidive IRM : 5 cm
17	F	61	**MBPK**	Douleurs abdominales	Pelvis + col utérin	Non	Chirurgie	10, NED
18	F	25	**MBPK**	Douleurs pelviennes	Pelvis	Non	Chirurgie	NR
19	F	38	**MBPK**	Fortuite (per op sleeve gastrectomy)	Epiploon	Non	Chirurgie	15, NED
20	F	56	**MPS**	Fortuite (per op explant hépatique)	Péritoine	Cirrhose (déficit AT)	Chirurgie	13, NED
21	F	53	**MPS**	Fortuite (per op polype caecum)	Épiploon	Non	Chirurgie	94, NED
22	F	46	**MBPK**	NR	Ovaire gauche, péritoine	Non	Chirurgie + CHIP	183, récidive à 36 mois
23	F	43	**MPS**	Fortuite (per op kyste ovarien)	Pelvien gauche	Kyste ovaire gauche	Chirurgie	55, NED
24	F	82	MM épithélioïde	NR	Épiploon	Tumeur œsophage	Chirurgie	NR
25	F	37	KM	Fortuite (per op)	Péritoine	Endométriome	Chirurgie	111
26	M	52	**MPS + micro-invasion**	NR (« carcinose péritonéale » décrite en per op ?)	Péritoine	Non	Chirurgie + chimio	132, NED
27	M	54	**MPS**	Fortuite (per op)	Péritoine, pelviens	TNE jéjunum	Chirurgie	49, NED
28	M	56	**MBPK**	Fortuite (per op)	Péritoine	ADK pancréas	Chirurgie (+ chimio pancréas)	2, NED

29	M	1 jour	**MBPK**	Fortuite (per op omphalocèle)	Foie	Omphalocèle	Chirurgie	85, NED

Abrégés : ADK : adénocarcinome ; AEG : altération de l'état général ; cholécystite ; Chimio : chimiothérapie ; AT : déficit en alpha1 anti-trypsine : kyste hydatique ; NED : no evidence of disease : sans maladie ; NR : non renseigné ; Per op : per opératoire ; PseudoK : pseudokyste ; TIPMP : tumeur intracanalaire papillaire et mucineuse ; TNE : tumeur neuroendocrine

Annexe 3 : données complémentaires sur le MMP

Facteurs favorisants du MMP

Outre l'exposition à l'amiante, d'autres facteurs favorisants sont décrits dans le développement du MM, notamment l'exposition à d'autres fibres minérales (erionite, fluoro-edenite) (1,2), la péritonite chronique, et probablement les nanotubes de carbone (3). Les radiations ionisantes sont également incriminées (4), avec un délai de latence variant de 5 à 50 ans. L'exposition au Thorotrast, un produit de contraste utilisé en radiodiagnostic jusque dans les années 1940, a aussi été décrit comme facteur favorisant (5). L'induction d'un MM par le virus SV40 reste débattue chez l'homme. Comme dit précédemment, il existe un syndrome de prédisposition génétique caractérisé par une mutation germinale de *BAP1* (6).

Diagnostic du MMP

Pour rappel, le diagnostic de MM requière un prélèvement histologique sur lequel la nature mésothéliale de la prolifération sera confirmée par une étude immunohistochimique visant à écarter les diagnostics différentiels : hyperplasie mésothéliale, tumeurs mésothéliales autres, et surtout carcinome ; un panel d'anticorps devra être utilisé pour confirmer la nature mésothéliale sur deux marqueurs positifs et deux marqueurs négatifs.

Parce qu'il existe des variabilités de marquage selon les clones d'anticorps choisis, et même selon les laboratoires, il n'est pas recommandé de panel fixe : il incombe à chaque laboratoire de tester les marquages avec des contrôles adaptés. Il est préférable d'utiliser des anticorps dont la sensibilité ou la spécificité est supérieure à 80%. Il est tout de même recommandé d'utiliser un panel initial comprenant 2 marqueurs mésothéliaux et 2 marqueurs visant à écarter les diagnostics différentiels à considérer. Ce panel pourra être complété s'il persiste un doute diagnostique (7).

Dans la plupart des cas de MMP, la nature tumorale maligne est évidente et il s'agira de les différencier d'une carcinose péritonéale. Cette dernière peut être d'origine tubo-ovarienne, digestive (gastrique, colique, biliopancréatique), ou mammaire. Le panel d'anticorps doit donc être ajusté au cas par cas, en fonction du contexte clinique. Il est à noter que la Calrétinine reste le marqueur mésothélial de choix pour le diagnostic de MMP chez les femmes ; en effet, la CK5/6 et surtout le WT1 montrent des positivités fréquentes sur les carcinomes séreux tubo-ovariens. Pour rappel, le PAX8 est en général diffusément positif sur les carcinomes séreux. Il peut être positif, dans de rares cas, sur les MMP. Cependant le marquage sera plutôt faible et focal (7). A noter qu'une positivité de GATA3 est décrite dans les lésions mésothéliales, allant jusqu'à 58% des cas de MM dans la série de Miettinen (8) ; cette positivité est à connaître lorsque l'on souhaite discuter la localisation d'un carcinome primitivement mammaire.

Anomalies moléculaires

L'anomalie moléculaire la plus fréquemment retrouvée dans les MMP est l'altération de BAP1 (délétions, mutations tronquantes). Les autres mutations également retrouvées de manière récurrente dans le MMP sont des mutations de *NF2* (gène suppresseur de tumeur : mutation inactivatrice), *SETD2* et *DDX3X* (gènes de régulation épigénétique, au même titre que *BAP1*)(9). Ces mutations ont également été rapportées dans les MM pleuraux (10). La délétion homozygote de CDKN2A est beaucoup plus rare qu'au niveau pleural ; elle est surtout retrouvée lorsqu'il existe un contingent sarcomatoïde (9).

L'équipe de Hung a décrit, pour quelques cas de MMP, non exposés à l'amiante, un réarrangement de *ALK*. Il est à noter que ces cas ne présentaient pas d'autres altérations associées habituellement retrouvées, notamment de *BAP1* (11).

Facteurs pronostiques :

L'équipe de Kadota a montré en 2012 qu'un grading nucléaire en trois tiers des MM épithélioïdes, basé sur les atypies cytonucléaires (légères, modérées ou sévères) et l'activité mitotique, était bien corrélé à la survie globale et permettait de stratifier les patients en 3 groupes pronostiques (12).

Il est rapporté que les MM épithélioïdes montrant un pléomorphisme marqué sur plus de 10% de la tumeur auraient un pronostic péjoratif, proche des variantes biphasique et sarcomatoïde (13,14).

Il a été décrit sur une série de MM épithélioïdes pleuraux, une valeur pronostique de la réponse inflammatoire stromale, avec une survie globale augmentée dans les cas présentant un abondant infiltrat inflammatoire chronique. Ces résultats laissent envisager une possible réponse à l'immunothérapie (15).

La mutation germinale de BAP1, retrouvée dans 1-2% des MM, confèrerait un pronostic plutôt favorable sur la survie globale (16). La perte somatique de BAP1, beaucoup plus fréquente, n'a pas, à ce jour, d'incidence pronostique (17).

Il semblerait que la perte homozygote de CDKN2A associée à la perte hétérozygote de NF2 soit de mauvais pronostic, avec une survie globale moindre (17).

Données sur le traitement du MMP :

Le traitement des mésothéliomes péritonéaux a longtemps été de nature palliative, basé sur une chimiothérapie systémique. Plusieurs agents chimiothérapiques ont été utilisés (cisplatine, gemcitabine, vinorelbine…). Plus récemment, la chirurgie cytoréductive associée à la CHIP, ou à une chimiothérapie post-opératoire immédiate, ont contribué à améliorer le contrôle de la maladie, notamment la survie sans récidive (18). Cependant, la morbi/mortalité périopératoire reste importante. Concernant la CHIP, il n'existe pas de protocole standardisé. Les molécules utilisées sont en général le Cisplatine et la Doxorubicine. Les Taxanes sont quant à eux utilisés pour la chimiothérapie post-opératoire immédiate (19).

Il semblerait qu'un statut BAP1 muté entraîne une sensibilité moindre à la Gemcitabine (20).

La découverte récente d'altérations des gènes en lien avec la régulation épigénétique (*BAP1*, *DDX3X*, *SETD2*) suggère une possible efficacité des traitements inhibiteurs de modifications épigénétiques, notamment l'histone methyltransferase EZH2 (21).

De manière anecdotique, un cas de MMP présentant une amplification de MET a été rapporté, donnant la possibilité d'un traitement par inhibiteur de MET (9).

La découverte de réarrangements de *ALK* donnerait, pour les rares cas de MMP concernés, l'accès à une thérapie ciblée.

Bibliographie – annexe 3

1. Ortega-Guerrero MA, Carrasco-Núñez G, Barragán-Campos H, Ortega MR. High incidence of lung cancer and malignant mesothelioma linked to erionite fibre exposure in a rural community in Central Mexico. Occup Environ Med. 1 mars 2015;72(3):216-8.

2. Attanoos RL, Churg A, Galateau-Salle F, Gibbs AR, Roggli VL. Malignant Mesothelioma and Its Non-Asbestos Causes. Arch Pathol Lab Med. 26 févr 2018;142(6):753-60.

3. Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, Tayama K, Maekawa A, Imai K, et al. Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. J Toxicol Sci. 2009;34(1):65-76.

4. Teta MJ, Lau E, Sceurman BK, Wagner ME. Therapeutic radiation for lymphoma. Cancer. 2007;109(7):1432-8.

5. Stey C, Landolt-Weber U, Vetter W, Sauter C, Marincek B. Malignant peritoneal mesothelioma after Thorotrast exposure. Am J Clin Oncol. août 1995;18(4):313-7.

6. Mery É, Hommell-Fontaine J, Capovilla M, Chevallier A, Bibeau F, Croce S, et al. Mésothéliome malin péritonéal : mise au point et données actuelles. Ann Pathol. 1 févr 2014;34(1):26-33.

7. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med. janv 2018;142(1):89-108.

8. Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Czapiewski P, Wazny K, et al. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. Am J Surg Pathol. janv 2014;38(1):13-22.

9. Joseph NM, Chen Y-Y, Nasr A, Yeh I, Talevich E, Onodera C, et al. Genomic Profiling of Malignant Peritoneal Mesothelioma Reveals Recurrent Alterations in Epigenetic Regulatory Genes BAP1, SETD2, and DDX3X. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. févr 2017;30(2):246-54.

10. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, Durinck S, De Rienzo A, Modrusan Z, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. Nat Genet. avr 2016;48(4):407-16.

11. Hung YP, Dong F, Watkins JC, Nardi V, Bueno R, Dal Cin P, et al. Identification of ALK Rearrangements in Malignant Peritoneal Mesothelioma. JAMA Oncol. 1 févr 2018;4(2):235-8.

12. Kadota K, Suzuki K, Colovos C, Sima CS, Rusch VW, Travis WD, et al. A nuclear grading system is a strong predictor of survival in epitheloid diffuse malignant pleural mesothelioma. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. févr 2012;25(2):260-71.

13. Kadota K, Suzuki K, Sima CS, Rusch VW, Adusumilli PS, Travis WD. Pleomorphic epithelioid diffuse malignant pleural mesothelioma: a clinicopathological review and conceptual proposal to reclassify as biphasic or sarcomatoid mesothelioma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. mai 2011;6(5):896-904.

14. Brčić L, Jakopović M, Brčić I, Klarić V, Milošević M, Sepac A, et al. Reproducibility of histological subtyping of malignant pleural mesothelioma. Virchows Arch Int J Pathol. déc 2014;465(6):679-85.

15. Suzuki K, Kadota K, Sima CS, Sadelain M, Rusch VW, Travis WD, et al. Chronic inflammation in tumor stroma is an independent predictor of prolonged survival in epithelioid malignant pleural mesothelioma patients. Cancer Immunol Immunother CII. déc 2011;60(12):1721-8.

16. Baumann F, Flores E, Napolitano A, Kanodia S, Taioli E, Pass H, et al. Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival. Carcinogenesis. janv 2015;36(1):76-81.

17. Singhi AD, Krasinskas AM, Choudry HA, Bartlett DL, Pingpank JF, Zeh HJ, et al. The prognostic significance of BAP1, NF2, and CDKN2A in malignant peritoneal mesothelioma. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. janv 2016;29(1):14-24.

18. Baratti D, Vaira M, Kusamura S, D'Amico S, Balestra MR, Cioppa T, et al. Multicystic peritoneal mesothelioma: outcomes and patho-biological features in a multi-institutional series treated by cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. nov 2010;36(11):1047-53.

19. Mésothéliome - renape [Internet]. [cité 12 déc 2019]. Disponible sur: http://www.renape-online.fr/fr/tumeurs-peritoine/mesotheliome-peritoneal-tumeurs-rares-peritoine-ca.html

20. Guazzelli A, Meysami P, Bakker E, Demonacos C, Giordano A, Krstic-Demonacos M, et al. BAP1 Status Determines the Sensitivity of Malignant Mesothelioma Cells to Gemcitabine Treatment. Int J Mol Sci. 19 janv 2019;20(2).

21. LaFave LM, Béguelin W, Koche R, Teater M, Spitzer B, Chramiec A, et al. Loss of BAP1 function leads to EZH2-dependent transformation. Nat Med. nov 2015;21(11):1344-9.

Lexique

ACE : antigène carcino-embryonnaire

ALK : Anaplastic lymphoma kinase

BAP1 : BRCA1-associated protein 1

BerEP4 : Ep-CAM (Epithelial Specific Antigen) ou MOC31

CD15 : LeuM1

CDC42 : Cell division control protein 42 homolog

CDKN2A : cyclin dependent kinase inhibitor 2A

CHIP : chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale

CK5/6 : cytokératine 5/6

CK20 : cytokératine 20

D2-40 : podoplanine

DDX3X : DEAD-box helicase 3 X-linked gene

EMA : epithelial membrane antigen

FISH : fluorescence par hybridation in situ

GLUT-1 : glucose transporter 1

HBME1 : Hector Battifora mesothelial-1

IHC : immunohistochimie

IMP3 : Insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3

KM : kyste mésothélial

MBPK : mésothéliome bénin plurikystique

MM : mésothéliome malin

MMP : mésothéliome malin péritonéal

MPS : mésothéliome papillaire superficiel

NF2 : Neurofibromatosis type 2 gene

PAX8 : Paired box gene 8

PMP : pseudomyxome péritonéal

RE : récepteurs aux Estrogènes

RH : récepteurs hormonaux

RP : récepteurs à la Progestérone

SETD2 : SET Domain Containing 2, Histone Lysine Methyltransferase

TA : tumeur adénomatoïde

TIPMP : tumeur intracanalaire papillaire et mucineuse

TRAF7 : TNF receptor associated factor 7

WT1 : Wilms tumor protein 1

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.
Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.
J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.
Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Résumé – Français

Les tumeurs mésothéliales bénignes péritonéales (tumeur adénomatoïde - TA et mésothéliome papillaire superficiel – MPS) sont rares. Le mésothéliome bénin plurikystique (MBPK) est voisin du kyste mésothélial (KM). La TA est bien connue, mais le diagnostic des deux autres est moins aisé et leur potentiel évolutif et prise en charge sont débattus.

Nous avons recensé les MPS, MBPK et KM pris en charge au CHU de Bordeaux entre 2000 et 2019, et relevé leurs caractéristiques clinico-pathologiques.

Nous avons recueilli 15 MBPK, 12 MPS et 2 KM. La relecture confirmait 12 MBPK et 10 MPS dont un avec micro-invasion. Deux MPS ont été reclassés en endosalpingiose et mésothéliome malin (MM) épithélioïde. Trois MBPK ont été reclassés en kyste simple ; 3 lésions de plus de 10 cm ont récidivé. Deux patients ont reçu une chimiothérapie (MPS micro-invasif et MBPK récidivant).

La nature mésothéliale du MPS et MBK doit dans un premier temps être confirmée par un panel IHC adapté ; il faut ensuite rechercher les critères suspects pour ne pas méconnaître un MM. Le MPS est une tumeur bénigne, ne récidivant pas après exérèse. Une lésion supracentimétrique plurifocale avec atypies cytologiques, mitoses et/ou foyer(s) (micro)infiltrant(s), doit alerter le pathologiste et faire discuter un MM. La perte d'expression immunohistochimique de BAP1 aidera à confirmer la malignité. Le MBPK est une tumeur à potentiel de récidive locale tardive, notamment s'il est de grande taille. Ses diagnostics différentiels principaux sont les kystes simples et le MM dans une forme kystique. La relecture systématique de ces lésions permet de confirmer le diagnostic et la terminologie référencée par l'OMS doit être utilisée afin d'homogénéiser les pratiques et d'éclairer la prise en charge. Celle-ci est dominée par la résection chirurgicale complète éventuellement associée à une chimiothérapie adjuvante pour dans les cas multifocaux ou récidivants ; enfin une surveillance à long terme doit être instaurée.

Abstract – English

Benign mesothelial peritoneal tumours are rare, represented by adenomatoid tumour (AT) and well-differentiated papillary mesothelioma (WDPM). Benign multicystic mesothelioma (BMM) is close to the mesothelial cyst (MC). By contrast to AT, WDPM and BMM may be difficult to diagnose, and their pathogenesis and potential of malignancy are still questioned.

We retrieved the WDPM, BMM and MC treated in Bordeaux's CHU between 2000 and 2019, and listed their clinical and pathological characteristics.

We collected 15 BMM, 12 WDPM and 2 MC. After revision, 10 WDPM (one with micro-invasion) and 12 BMM remained. Two WDPM were reclassified as endosalpingiosis and epithelioid malignant mesothelioma (MM). Among the BMM, 3 were reclassified as simple cysts; 3 BMM more than 10cm recurred. An adjuvant chemotherapy was indicated for 2 patients (micro-invasive WDPM and recurrent BMM).

The first step was to confirm the mesothelial nature of these tumors with an adapted immunohistochemistry study, then the pathologist must look for atypical/malignant criteria. As a benign tumour, WDPM must imperatively be differentiated from MM: a supracentimetric multifocal lesion with cytological atypia and/or invasive focii should alert the pathologist. Loss of BAP1 immunohistochemistry expression, frequent in peritoneal MM, is a useful clue to confirm a MM. BMM should be considered as a tumour with potential late local recurrence, mostly for lesion bigger than 10 cm. Its main differential diagnoses are from simple cysts (which are reactive processes, without any recurrent potential) and a cystic form of MM. Systematic review is recommended for both to assert the proper diagnosis, using the WHO classification, so diagnosis and treatment will be homogeneous. Its curative treatment is complete surgical excision, sometimes accompanied by (hyperthermic intraperitoneal) chemotherapy for recurrent/multifocal tumors. Finally, patient will be watched for a long period, as late recurrence may occur.