

Mise à jour

**2021**

# Mésothéliome pleural malin

**16<sup>ème</sup>  
édition**



**Référentiels Auvergne Rhône-Alpes  
en oncologie thoracique**

**Dr. Myriam Locatelli-Sanchez**

Coordinatrice

**Dr. Pascal Foucher – Dr. Virginie Avrillon  
Pr. Arnaud Scherpereel – Pr. Gérard Zalcman  
Et le comité de rédaction de l'édition 2021**

*Une co-édition*



Sous licence *Creative Commons* BY-NC-ND 4.0

## SOMMAIRE

→ Ce sommaire est interactif : cliquez sur les titres pour accéder à la page. Cliquez sur « SOMMAIRE » en haut de page pour revenir au sommaire.

SOMMAIRE .....	2
GRUPE DE TRAVAIL MESOTHELIOME PLEURAL MALIN (MPM) .....	4
COMITE DE RÉDACTION .....	5
EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES MESOTHELIOMES PLEURAUX MALINS.....	6
INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE .....	7
HISTOIRE NATURELLE .....	7
DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE.....	8
CLASSIFICATIONS .....	10
FACTEURS PRONOSTIQUES .....	12
BILAN D'EXTENSION .....	13
1. Évaluation radiologique de l'extension anatomique de la tumeur .....	13
2. Evaluation thoracoscopique de l'extension pleurale .....	13
3. Evaluation de l'extension ganglionnaire .....	14
4. Evaluation de l'extension extra-thoracique .....	14
MODALITES THERAPEUTIQUES .....	15
1. Chirurgie du mésothéliome pleural malin.....	15
1.1. <i>Pleurectomie-décortication (+/- élargie)</i> .....	15
1.2. <i>Pleuro-pneumonectomie élargie (PPE)</i> .....	16
1.3. <i>Symphyse pleurale</i> .....	18
2. Radiothérapie du mésothéliome pleural malin .....	18
2.1. <i>Radiothérapie "radicale" du mésothéliome pleural malin</i> .....	18
2.2. <i>Radiothérapie adjuvante après pleuro-pneumonectomie élargie</i> .....	18
2.3. <i>Radiothérapie adjuvante après pleurectomie-décortication</i> .....	19
2.4. <i>Radiothérapie préventive de l'envahissement pariétal à partir des trajets de drainage medical et procédures chirurgicales</i> .....	20
2.5. <i>Radiothérapie palliative</i> .....	21
3. Chimiothérapie du mésothéliome pleural malin .....	21
3.1. <i>Critères d'évaluation de la chimiothérapie</i> .....	21
3.2. <i>Monochimiothérapie</i> .....	22
3.3. <i>Polychimiothérapie</i> .....	22
3.4. <i>Chimiothérapie de seconde ligne et au-delà</i> .....	24
4. Traitements intra-pleuraux.....	25
4.1. <i>Chimiothérapie intra-pleurale</i> .....	25
4.2. <i>Thérapie photodynamique (PDT) intra-pleurale</i> .....	26
4.3. <i>Immunothérapie intra-pleurale</i> .....	26
5. Thérapeutiques ciblées.....	26
6. Immunothérapie par inhibiteurs des « checkpoints » de la réponse immunitaire .....	26
SYNTHESE DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES .....	29
1. Notion de "résécabilité" chirurgicale du mésothéliome pleural malin .....	29

<b>2. Quelle prise en charge doit-on proposer à un patient atteint d'un mésothéliome pleural malin non résecable ?</b>	<b>29</b>
<b>2.1. Chimiothérapie</b>	<b>29</b>
<b>2.2. Radiothérapie</b>	<b>30</b>
<b>2.3. Soins de support</b>	<b>30</b>
<b>3. Quelle prise en charge doit-on proposer à un patient atteint d'un mésothéliome pleural malin chirurgicalement résecable?</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Mésothéliome sarcomatoïde ou biphasique ou facteurs pronostiques défavorables</b>	<b>30</b>
<b>3.2. Mésothéliome épithélioïde avec facteurs de "bon pronostic"</b>	<b>30</b>
<b>4. Surveillance</b>	<b>30</b>
<b>ALGORITHME THERAPEUTIQUE</b>	<b>31</b>
<b>MODALITES DE REPARATION DES MPM RECONNAISSANCE EN MALADIE PROFESSIONNELLE ET/OU PAR LE FOND D'INDEMNISATION DES VICTIMES DE L'AMIANTE (FIVA)</b>	<b>32</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>33</b>
<b>DECLARATION DES LIENS D'INTERETS</b>	<b>39</b>
<b>MENTIONS LEGALES</b>	<b>40</b>

## GROUPE DE TRAVAIL MESOTHELIOME PLEURAL MALIN (MPM)

---

**Dr Myriam Locatelli-Sanchez (Coord)**

Service de Pneumologie Aiguë Spécialisée et Cancérologie Thoracique  
CH Lyon Sud, Institut de cancérologie des Hospices Civils de Lyon

**Dr Pascal FOUCHER**

Service de Pneumologie et Oncologie thoracique  
CHU Dijon

**Dr Virginie Avrillon**

Service de cancérologie médicale – Poumon  
Centre Léon Bérard, Lyon

**Pr Arnaud Scherpereel**

Coordonnateur national du réseau NETMESO/MESOCLIN  
Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique  
CHU de Lille.

**Pr Gérard Zalcman**

Service de Pneumologie et Oncologie thoracique  
Hôpital Bichat, APHP  
Coordonnateur adjoint du réseau NETMESO/MESOCLIN pour les DOM-TOM

Le référentiel Auvergne-Rhône-Alpes 2021 sur le mésothéliome pleural malin est reconnu par le réseau national expert pour le mésothéliome pleural malin NETMESO/MESOCLIN.



## COMITE DE RÉDACTION

### Participants de la région AURA

Dr. ARCHINARD Camille, Lyon  
Dr. AVRILLON Virginie, Lyon  
Dr. BARANZELLI Anne, Chambéry  
Dr. BAYLE BLEUEZ Sophie, St Etienne  
Dr. BEAUFILS Fabien, Lyon  
Dr. BELLIERE Aurélie, Clermont-Ferrand  
Dr. BOMBARON Pierre, Lyon  
Dr. BOSSET Matthieu, Valence  
Dr. BOUSSAGEON Maxime, Lyon  
Pr. BREVET Marie, Lyon  
Dr. BRUN Philippe, Valence  
Dr. CHALABREYSSE Lara, Lyon  
Dr. CHALBET Sophie, Valence  
Pr. CONFAVREUX Cyrille, Lyon  
Pr. COURAUD Sebastien, Lyon  
Dr. DANHIER Serge, Chambéry  
Dr. DARRASON Marie, Lyon  
Dr. DE LA ROCHE Eric, Lyon  
Dr. DEMIR Sarah, Lyon  
Dr. DESAINTEAN Charlene, Lyon  
Dr. DUBRAY-LONGERAS Pascale, Clermont- Ferrand  
Dr. DUPONT Clarisse, Lyon  
Dr. DURUISSEAU Michael, Lyon  
Dr. FALCHERO Lionel, Villefranche  
Dr. FILAIRE Marc, Clermont- Ferrand  
Dr. FONTAINE-DELARUELLE Clara, Lyon  
Pr. FOURNEL Pierre, Saint-Etienne  
Dr. FOURNERET Philippe, Chambéry  
Dr. FREY Gil, Grenoble  
Dr. GALVAING Géraud, Clermont-Ferrand  
Dr. GAUTHIER Florent, Lyon  
Dr. GERINIERE Laurence, Lyon  
Dr. GIBELIN Cécilia, Lyon  
Dr. GRIMA Renaud, Lyon  
M. GROLLEAU Emmanuel, Lyon  
Dr. HERREMAN Chloé, Chambéry  
Dr. JANICOT Henri, Clermont-Ferrand  
Dr. JEANNIN Gaëlle, Clermont-Ferrand  
Dr. JOUAN Mathilde, Lyon  
Dr. KIAKOUAMA Lize, Lyon  
Pr. LANTUEJOULS Sylvie, Lyon  
Dr. LE BON Marielle, Lyon  
Dr. LOCATELLI SANCHEZ Myriam, Lyon  
Dr. MARICHY Catherine, Vienne  
Dr. MARTEL-LAFAY Isabelle, Lyon  
Dr. MAS Patrick, Vénissieux  
Dr. MASTROIANNI Bénédicte, Lyon  
Dr. MAUGUIN Pauline, Lyon  
Dr. MAURY Jean Michel, Lyon

Dr. MERLE Patrick, Clermont-Ferrand  
Pr. MORO-SIBILOT Denis, Grenoble  
Dr. MOULET Isabelle, Lyon  
Dr. ODIER Luc, Villefranche sur Saône  
Dr. PAULUS Valérie, Valence  
Dr. PEROL Maurice, Lyon  
Dr. PERROT Emilie, Lyon  
Dr. PIERRET Thomas, Grenoble  
Dr. RANCHON Florence, Lyon  
Dr. SAKHRI Linda, Grenoble  
Dr. SANSON Christian, Montbrison  
Pr. SOUQUET Pierre-Jean, Lyon  
Dr. SWALDUZ Aurélie, Lyon  
Dr. TABUTIN Mayeul, Lyon  
Dr. TANGUY Ronan, Lyon  
Dr. TAVIOT Bruno, Villeurbanne  
Dr. TEMPLEMENT Dorine, Annecy  
Dr. TEYSSANDIER Régis, Montluçon  
Dr. THIBONNIER Lise, Clermont Ferrand  
Dr. TISSOT Claire, St Etienne  
Dr. TOFFART Anne-Claire, Grenoble  
Pr. TRONC François, Lyon

### Participants invités des autres régions

Dr. AUDIGIER VALETTE Clarisse, Toulon  
Dr. BERNARDI Marie, Aix-en-Provence  
Dr. DELCLAUX Bertrand, Troyes  
Dr. FAVIER Laure, Dijon  
Dr. GROUET Aurélie, Chalon Sur Saone  
Dr. KARDEBAI COURECHE Guillaume, Dijon  
Dr. MARTIN Etienne, Dijon  
Dr. MASCAUX Céline, Strasbourg  
Pr. SCHERPEREEL Arnaud, Lille  
Pr. ZALCMAN Gérard, Paris

## EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES MESOTHELIOMES PLEURAUX MALINS

---

- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire (passage en RCP NETMESO/MESOCLIN recommandé par l'INCa), tenant compte de son âge, du PS, de ses comorbidités, du stade TNM, de la situation socio-familiale et des souhaits du sujet. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.
- Les différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à ses proches (après accord du patient).
- Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient.
- Les protocoles et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets secondaires.
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'arrêt du tabagisme.
- Le patient doit bénéficier d'une prise en charge de la douleur.
- Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile, ainsi que de soins de support.
- Le patient et ses proches peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.
- Le patient et ses proches peuvent bénéficier d'une prise en charge par une assistante sociale.
- Une recherche d'exposition à l'amiante, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation (tableau 30) en cas d'exposition professionnelle doit être systématique. Une réparation par le FIVA est possible pour un MPM quel que soit le type d'exposition à l'amiante (professionnelle et/ou domestique ou environnementale).
- En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une consultation d'oncogénétique sera proposée.
- Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique, à tous les stades de sa pathologie

## INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE

Le mésothéliome malin est un cancer primitif développé à partir d'une séreuse, le plus souvent la plèvre, de façon moins fréquente le péritoine et exceptionnellement le péricarde ou la tunique vaginale testiculaire. Le mésothéliome malin de la plèvre est une tumeur rare, touchant environ 800 à 1000 personnes chaque année en France, avec une prédominance masculine importante (incidence voisine de 16 cas/10<sup>6</sup> chez l'homme et de 1,6 cas/10<sup>6</sup> chez la femme). En raison de l'augmentation de l'exposition industrielle à l'amiante d'après-guerre, le pic de fréquence est prévu aux alentours de 2020 (1,2).

La survenue d'un mésothéliome pleural est en effet étroitement liée à une exposition à l'amiante, retrouvée dans 70% des cas, essentiellement chez l'homme sous la forme d'une exposition professionnelle (90% des cas), plus rarement chez la femme (< 50% des cas), mais cette exposition peut être aussi domestique et/ou environnementale. La relation entre mésothéliome et exposition à l'amiante est démontrée depuis 1960 (3). Le temps séparant le début de l'exposition à l'amiante et la survenue d'un mésothéliome pleural malin (temps de latence) est habituellement long, de l'ordre de 30 à 50 ans. Il existe probablement une relation dose-effet pour l'exposition à l'amiante en tenant compte de la durée, de la fréquence et de l'intensité de l'exposition, mais il n'existe pas de seuil d'innocuité ; des mésothéliomes peuvent probablement survenir chez des personnes exposées de façon brève à l'amiante. Le risque carcinogène dépend des caractéristiques physiques (biométrie) des fibres d'amiante, s'accroissant avec la longueur et la finesse des fibres : les amphiboles (crocidolite, trémolite) sont ainsi plus toxiques que les serpentines (chrysotile).

D'autres facteurs étiologiques ont été mis en cause : exposition aux radiations ionisantes avec un risque relatif estimé à 1,56 ; rôle possible mais très discuté du virus simien SV40 accidentellement inoculé entre 1959 et 1961 par le biais de la contamination des vaccinations anti-poliomyélite essentiellement aux USA et Grande-Bretagne (1).

Des facteurs génétiques sont en train d'émerger notamment avec la perte d'expression de BAP1, ou protéine associée à BRCA1, qui est une enzyme de déubiquitination (4). *BAP1* est considéré comme un gène suppresseur de tumeur. La présence de mutations germinales favorise la survenue de mésothéliomes pleuraux (si elle est associée à une exposition à l'amiante) et d'autres types de tumeurs (mélanome uvéal, cancer du rein à cellules claires) (5). Si plusieurs membres d'une même famille sont atteints de mésothéliome ou de mélanome uvéal, une consultation d'oncogénétique pourra être proposée. Cependant, la perte d'expression de BAP-1 dans le mésothéliome pleural malin, fréquente (≈60% des cas), est bien plus souvent acquise que germinale (6).

## HISTOIRE NATURELLE

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 75 ans avec un *sex ratio* de 4/1 selon le PNSM (1,2). Les signes d'appel sont principalement une douleur thoracique latéralisée et une dyspnée d'effort faisant découvrir un épanchement pleural, souvent récidivant. Les signes généraux sont inconstants, les formes fébriles et inflammatoires étant de plus mauvais pronostic. L'évolution s'effectue vers un épaississement pleural circonférentiel progressif, associé à une réaction liquidienne d'importance variable, rétractant progressivement l'hémithorax atteint. L'envahissement se fait de proche en proche vers le péricarde, la paroi thoracique avec un envahissement fréquent des trajets de ponction ou de drainage et le médiastin. Les douleurs thoraciques sont fréquemment importantes et difficiles à contrôler par le traitement antalgique. Le décès survient souvent dans un tableau d'insuffisance respiratoire, parfois à la suite d'une complication cardiaque. Les métastases sont rarement mises en évidence du fait de la prédominance de l'extension loco-régionale ; elles sont fréquentes dans les séries autopsiques et non exceptionnelles chez les patients traités par chirurgie dite radicale.

La médiane de survie est de l'ordre de 12 à 15 mois après le début des symptômes et de 8 à 10 mois après le diagnostic ; on note cependant dans la plupart des séries des survies parfois plus prolongées.

## DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE

Le diagnostic histopathologique du mésothéliome constitue une étape essentielle de la prise en charge des patients, à la fois dans l'optique de la prise en charge thérapeutique et dans celle de la reconnaissance d'une maladie professionnelle (6,7). Il s'agit d'un diagnostic difficile, devant faire appel à des pathologistes expérimentés ; l'examen extemporané est de ce fait prohibé. Le diagnostic cytologique est en règle insuffisant ; des prélèvements biopsiques de taille suffisante, habituellement effectués par thoracoscopie, voire thoracotomie, sont indispensables pour effectuer le diagnostic qui requiert une confirmation immunohistochimique. Chez les patients fragilisés, une biopsie transcutanée sous contrôle tomodensitométrique, éventuellement précédée d'une tomographie à émission de positons, peut parfois s'avérer suffisante.

La morphologie des mésothéliomes pleuraux malins est variable, avec environ 70% de formes épithélioïdes, 10% de formes biphasiques ou mixtes et 15% de formes fusiformes ou sarcomatoïdes selon l'OMS 2015 (8,9)

La démarche diagnostique passe par deux étapes : la première étape est d'affirmer la malignité de la lésion ; il est parfois difficile de différencier une hyperplasie mésothéliale atypique d'un mésothéliome malin épithélioïde débutant ou de voisinage, ou une pachypleurite d'un mésothéliome desmoplastique. La mise en évidence d'une délétion homozygote du gène *CDKN2A* (p16) par FISH constitue un argument important en faveur d'un mésothéliome dans les cas difficiles. De même, la perte d'expression de BAP1 en immunohistochimie apparaît très spécifique pour affirmer le diagnostic de mésothéliome malin en cas de doute diagnostique avec une hyperplasie mésothéliale atypique (10). La mise en évidence sur prélèvement cytologique (cytobloc) d'une prolifération mésothéliale avec délétion homozygote du gène *CDKN2A* et/ou perte d'expression de la protéine BAP1 doit faire privilégier l'hypothèse d'un mésothéliome malin, qui ne peut être affirmé sur la morphologie seule. La seconde étape consiste à différencier le mésothéliome malin d'une autre prolifération tumorale pleurale. Les formes mixtes posent le problème du diagnostic différentiel avec le synovialo-sarcome et les formes sarcomatoïdes avec un sarcome ou un carcinome sarcomatoïde, mais le problème le plus fréquent est celui de la distinction entre métastase pleurale d'un adénocarcinome et mésothéliome pleural malin. L'immunohistochimie est alors primordiale (cf tableau 1).

A savoir que les mésothéliomes sarcomatoïdes sont parfois uniquement positifs pour les cytokératines, plus rarement pour la calrétinine ; il faut éliminer un sarcome (le mésothéliome peut être desmine et actine positif) ou une tumeur solitaire fibreuse de la plèvre (le mésothéliome est CD34 et STAT6 négatif) ou encore une métastase d'un carcinome sarcomatoïde (qui peut être TTF1 ou P40 positif).

Les échantillons doivent être adressés au panel d'anatomopathologistes spécialisés (groupe NETMESO/MESOPATH (11)), sans que cela ne retarde la décision thérapeutique ou légale.

### Recommandations

- Le diagnostic histologique du mésothéliome pleural malin doit être effectué sur des prélèvements biopsiques de taille suffisante (thoracoscopie sauf contre-indications). L'examen extemporané n'est pas accepté pour ce diagnostic.
- Le diagnostic morphologique doit toujours être complété par une étude immunohistochimique confirmative.
- Le diagnostic histopathologique doit être confirmé par l'expertise du réseau NETMESO/MESOPATH après transmission à un expert régional du réseau, dans l'optique d'une indemnisation par le FIVA et/ou la CPAM.



Critères	Mésothéliome	Adénocarcinome
<b>Histochimie</b>		
	Absence de vacuoles cytoplasmiques de mucus	Vacuoles de mucus cytoplasmiques (PAS + diastase) parfois
<b>Immunohistochimie</b>		
Cytokératines (AE1-AE2, KL1, CK8-18, ..)	+	+
EMA	souvent + membranaire	souvent + cytoplasmique diffus
ACE	-	souvent +
Ber EP 4	- (20% +)	souvent + (60%)
<b>Calrétinine*</b>	+	-
<b>Cytokératine 5/6</b>	+	-
WT1	+ nucléaire	-
Récepteur oestrogènes	-	Parfois +
TTF1	-	souvent +

**Tableau 1 – Aspect histochimique et immuno-histochimique comparé du mésothéliome épithélioïde et de l'adénocarcinome**

*\* Marquage nucléaire et cytoplasmique. Seul le marquage nucléaire est spécifique du mésothéliome. Un minimum de deux marqueurs pour le mésothéliome positifs ET deux marqueurs pour l'adénocarcinome négatifs sont requis pour le diagnostic.*

## CLASSIFICATIONS

---

L'*International Mesothelioma Interest Group* avait proposé une stadification selon les principes de la classification TNM (12), classification admise par l'UICC dans sa 6<sup>ème</sup> édition.

Cette classification avait été établie à partir d'un nombre limité de cas essentiellement chirurgicaux et reposait essentiellement (pour le T) sur la *staging* chirurgical lors de la thoracotomie ; la valeur pronostique des stades ainsi définis a été confirmée par l'analyse rétrospective de séries de patients ayant subi une thoracotomie à fin d'exérèse pour mésothéliome (13). Cette validation ne concerne néanmoins que la classification pTNM, c'est-à-dire après *staging* chirurgical, mais non la stadification clinique, établie à partir de moyens non invasifs, thoracoscopie incluse. L'appréciation réelle du degré d'extension n'est en effet possible que lors d'une thoracotomie, les moyens de *staging* clinique n'étant pas suffisamment discriminants. Cette classification s'avère donc peu adéquate pour la sélection des patients candidats à une éventuelle chirurgie d'exérèse.

Ces insuffisances ont conduit à envisager une révision de la classification TNM à partir de l'analyse d'une série de 3101 patients. Elle confirme l'absence de différence de pronostic entre les T1 et les T2 de même qu'entre les stades I et II et l'impossibilité de classer correctement les patients avec les moyens de l'évaluation pré-chirurgicale qui sous-estime l'extension dans plus de 70% des cas (14). L'extension de cette série à 3519 cas dont 2460 se sont avérés éligibles pour l'analyse des facteurs pronostiques a permis à l'IASLC de proposer une révision de la classification pour l'intégrer dans la 8<sup>ème</sup> classification TNM de l'*American Joint Commission on Cancer et de l'Union for International Cancer Control staging system* (15–18). La prédominance de cas chirurgicaux inclus dans cette base de données pour une maladie où la grande majorité des patients sont traités médicalement demeure un problème majeur pour cette classification (cf annexe). La principale modification proposée pour la classification du T est de rassembler les T1a et les T1b dans une même catégorie de tumeurs classées T1 du fait de l'absence de discrimination pronostique de l'atteinte de la plèvre viscérale, impossible à évaluer cliniquement. L'évaluation du volume tumoral à partir de 3 mesures de l'épaississement de la plèvre semble avoir une forte implication pronostique quel que soit le stade mais ne sera pas encore incluse dans la prochaine classification. L'analyse du N a conduit à rassembler les N1 et N2 dans la même catégorie N1 en l'absence de différence pronostique entre ces deux catégories, qu'elles soient évaluées cliniquement ou confirmées histologiquement. Les ganglions controlatéraux à la tumeur antérieurement classés N3 sont reclassés en N2. La valeur pronostique défavorable de la présence de métastases a été confirmée malgré la faible prévalence des formes M1.

Les nouveaux stades proposés issus de cette analyse incluent les stades IA (T1N0), les stades IB (T2-3N0), les stades IIIA (T3N1), les stades IIIB (T1-3N2 ou tout T4) et les stades IV (M1) (18). La 8<sup>ème</sup> édition de la classification TNM des cancers de l'UICC fait donc référence à cette nouvelle classification depuis le 1/01/2017 (figure 1). L'ancienne classification IMIG/UICC 6<sup>ème</sup> édition est présentée en annexe.

<b>T - Tumeur</b>	<b>T1</b>	Tumeur limitée à la plèvre pariétale ou viscérale ou médiastinale homolatérale.
	<b>T2</b>	Tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• atteinte du muscle diaphragmatique,</li> <li>• atteinte du parenchyme pulmonaire.</li> </ul>
	<b>T3</b>	Tumeur localement avancée mais potentiellement résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• atteinte du fascia endothoracique,</li> <li>• extension à la graisse médiastinale,</li> <li>• extension nodulaire isolée, résécable à la paroi thoracique, avec ou sans destruction costale,</li> <li>• atteinte péricardique non trans-murale.</li> </ul>
	<b>T4</b>	Tumeur localement avancée non résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• atteinte diffuse ou multifocale de la paroi thoracique avec ou sans destruction costale,</li> <li>• atteinte trans-diaphragmatique du péritoine,</li> <li>• extension directe à la plèvre contro-latérale,</li> <li>• extension directe aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde, au myocarde.</li> </ul>
<b>N - Adénopathies</b>	<b>Nx</b>	Envahissement loco-régional inconnu.
	<b>N0</b>	Absence d'atteinte ganglionnaire.
	<b>N1</b>	Atteinte homolatérale des ganglions thoraciques.
	<b>N2</b>	Atteinte des ganglions thoraciques controlatéraux ou des ganglions sus-claviculaires homo ou controlatéraux.
<b>M</b>	<b>M0</b>	Pas de métastases à distance
	<b>M1</b>	Présence de métastases à distance

**STADES :**

- Stade IA :** T1N0 M0.
- Stade IB :** T2 N0 M0, T3N0M0.
- Stade II :** T1N1M0, T2 N1 M0.
- Stade IIIA :** T3N1M0.
- Stade IIIB:** Tous TN2, T4N0M0, T4N1M0.
- Stade IV :** Tous T ou tous N M1.

	N0	N1	N2	M1
T1	IA	II	IIIB	IV
T2	IB	II	IIIB	IV
T3	IB	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IV

**Figure 1 : Classification actuellement en vigueur des mésothéliomes pleuraux malins (UICC 8<sup>ème</sup> édition)**

**Recommandations**

La classification TNM définie par l'IMiG a été réactualisée dans le cadre de la 8<sup>ème</sup> révision de la classification des cancers, entraînant une modification de la définition du T et du N ainsi que de la stadification, est désormais à utiliser même si l'évaluation reste délicate pour les patients non-chirurgicaux majoritaires, notamment pour préciser le T.

## FACTEURS PRONOSTIQUES

L'impact pronostique de la précédente stadification TNM de l'IMIG avec l'individualisation de 4 stades a été validé chez les patients opérés (classification pTNM) (13,19) ; la signification pronostique de la classification clinique après estimation de l'extension de la maladie par un *staging* non invasif et la thoracoscopie n'est pas démontrée en raison de l'imprécision de l'estimation de l'extension réelle de la maladie.

Deux scores pronostiques ont été développés, respectivement par le CALGB (20) et l'EORTC (21) sur des séries de patients inclus dans des essais successifs de chimiothérapie et donc atteints à un stade relativement avancé. Les facteurs prédictifs d'une survie courte étaient :

- un PS élevé, la présence d'une douleur thoracique, d'une dyspnée, d'une perte de poids, d'une thrombocytose, d'une leucocytose, d'une anémie, un âge > 75 ans et une histologie non épithélioïde dans le modèle du CALGB ;
- un PS élevé, une leucocytose, une anémie, un diagnostic histologique incertain et une histologie sarcomatoïde pour le modèle de l'EORTC.

A partir de ces éléments, l'EORTC a défini 2 groupes de patients de pronostic significativement différent :

- patients de "bon pronostic" ayant 0, 1 ou 2 facteurs de mauvais pronostic, avec une médiane de survie de 10,8 mois et une survie à 1 an de 40% ;
- patients de "mauvais pronostic", ayant de 3 à 5 facteurs de mauvais pronostic, avec une médiane de survie de 5,5 mois et une survie à 1 an de 12%.

Ces scores pronostiques ont été secondairement validés sur deux séries anglaises rétrospectives (22,23).

Ils sont à prendre avec précaution pour la prise en charge quotidienne des patients car ils ont été établis pour les essais cliniques. Les facteurs les plus pertinents sont sous-type épithélioïde, PS, la réalisation complète du traitement multimodal et pTNM uniquement pour les patients réséqués.

La valeur pronostique de l'intensité de la captation du FDG lors d'une tomographie à émission de positons a aussi été suggérée par plusieurs auteurs (24–26) en l'absence de talcage. Mais, la valeur de la TEP est fortement limitée dans le MPM selon le sous-type histologique car les formes sarcomatoïdes et mixtes peuvent être peu fixantes comparées aux MPM épithélioïdes, voire non fixants pour les formes rares desmoplastiques.

### Recommandations

La prise en compte des facteurs pronostiques suivants : sous-type histologique, PS, est un préalable nécessaire avant toute décision concernant la prise en charge d'un patient atteint de mésothéliome pleural malin.

Le stade pTNM selon la classification de l'IMIG a une valeur pronostique reconnue chez les patients opérés.

## BILAN D'EXTENSION

### 1. Évaluation radiologique de l'extension anatomique de la tumeur

L'exploration radiologique des mésothéliomes pleuraux malins repose sur la radiographie pulmonaire et la tomodensitométrie thoracique. Classiquement le cliché thoracique montre initialement un épanchement pleural d'apparence banale, s'accompagnant ensuite d'un épaissement pleural festonné rétractant "en cadre" l'hémithorax. La mise en évidence de plaques pleurales témoigne de l'exposition à l'amiante mais celles-ci sont mieux détectées par la tomodensitométrie, et sont inconstantes.

Le **scanner thoracique (après injection de produit de contraste)** est en effet l'examen essentiel, apportant des éléments de présomption diagnostique et permettant un bilan d'extension :

- épaissement irrégulier souvent circonférentiel de la plèvre pariétale avec réaction liquidienne d'amplitude variable,
- constitution de masses tumorales de la plèvre diaphragmatique avec atteinte des piliers, médiastinale avec atteinte ganglionnaire et des gros vaisseaux, péricardique et myocardique ;
- atteinte de la plèvre viscérale, visualisée au niveau des scissures et de la paroi à partir de la plèvre pariétale.

L'atteinte du diaphragme et des gros vaisseaux est mieux évaluée par l'**IRM** qui permet des plans de coupe différents, ceci dans une perspective chirurgicale. L'IRM serait également supérieure au scanner dans l'évaluation de l'atteinte du fascia endothoracique et de la paroi (27,28). Elle peut également contribuer à visualiser un envahissement péricardique ou myocardique. Elle est à réserver aux patients opératoires.

La **tomographie à émission de positons (TEP)** au FDG a fait l'objet d'études encore limitées dans le mésothéliome pleural malin. Sa valeur est limitée selon le sous type histologique du MPM (cf. section « facteurs pronostiques » ci-dessus). Son intérêt potentiel se situe à plusieurs niveaux :

- différenciation d'un épaissement pleural bénin d'un mésothéliome avec orientation possible sur le site de biopsie,
- bilan d'extension de la maladie pour la mise en évidence d'une atteinte pariétale, de l'extension ganglionnaire (N2 surtout), d'une atteinte extra-thoracique. La sensibilité de la TEP pour la recherche d'une atteinte pariétale demeure faible en raison de l'imprécision anatomique de la technique. L'utilisation de la TEP couplée au scanner en améliore les performances,
- valeur pronostique de l'intensité de la captation du traceur exprimée par le SUV (24–26) en l'absence de talcage,
- évaluation de la réponse à la chimiothérapie (29).

### 2. Evaluation thoracoscopique de l'extension pleurale

La thoracoscopie constitue l'examen-clé du diagnostic et du bilan d'extension pleurale du mésothéliome pleural malin. Elle sera réalisée de préférence dans des conditions chirurgicales avec exclusion pulmonaire afin de pouvoir réaliser une exploration aussi complète que possible de la cavité pleurale, de la plèvre viscérale et du diaphragme. Une recherche de plaques pleurales sera systématiquement effectuée et mentionnée sur le compte-rendu. Des biopsies larges, profondes (jusqu'à la graisse sous-pleurale) et nombreuses seront systématiquement réalisées sur la plèvre pariétale et le cas échéant sur la plèvre viscérale. En cas d'épanchement liquidien abondant et de lésions manifestement malignes, une symphyse pleurale par pulvérisation de talc peut être réalisée dans le même temps sauf si une pleurectomie/décortication ou un traitement par voie intra-pleurale est envisagé. Le talcage ne constitue pas une contre-indication à la réalisation ultérieure d'une pleuro-pneumectomie élargie.

Dans les formes avancées chez des patients âgés ou fragiles, une thoracoscopie médicale avec talcage peut être proposée.

## Recommandations

- Une thoracoscopie (dans des conditions chirurgicales en première intention) doit être proposée en cas de suspicion clinique de mésothéliome ; avec un compte-rendu opératoire détaillant bien cette exploration.
- L'examen doit comporter une exploration complète de la cavité pleurale et de la plèvre viscérale avec réalisation de biopsies larges, profondes, nombreuses et sur plusieurs sites de la plèvre ;
- Une symphyse pleurale peut être réalisée dans le même temps en cas d'épanchement abondant sauf en cas de doute diagnostique ou d'une perspective de pleurectomie ou de traitement intra-pleural.

### 3. Evaluation de l'extension ganglionnaire

L'extension ganglionnaire au cours du mésothéliome pleural malin obéit à des voies de drainage lymphatique différentes de celles des cancers bronchiques, avec une atteinte fréquente des chaînes ganglionnaires mammaires internes, péri-œsophagiennes et péri-diaphragmatiques. La valeur diagnostique du scanner pour déterminer l'atteinte ganglionnaire médiastinale demeure assez faible (de l'ordre de 67%) et la confirmation d'une atteinte ganglionnaire peut dans une perspective chirurgicale multimodale nécessiter une TEP-FDG, une médiastinoscopie, une échographie trans-œsophagienne (EUS) ou transbronchique (EBUS) (30) voire une laparoscopie. La sensibilité de la TEP au FDG pour la caractérisation d'une atteinte ganglionnaire médiastinale est supérieure à celle du scanner mais encore relativement faible (25,26,31,32). La caractérisation de l'atteinte ganglionnaire médiastinale est importante lorsqu'une résection chirurgicale est envisagée, celle-ci n'apparaissant probablement pas justifiée en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale (19,33,34).

### 4. Evaluation de l'extension extra-thoracique

L'existence d'une extension péritonéale est le plus souvent décelée par la tomодensitométrie en cas de signes cliniques d'appel. L'IRM peut être utile pour l'atteinte péritonéale. La TEP au FDG permet l'identification de lésions extra-thoraciques occultes (N2 sus-claviculaire, atteinte péritonéale ou métastatique) dans 9% des cas (25,26). S'il persiste un doute sur l'atteinte péritonéale la cœlioscopie peut être discutée.

## Recommandations

- L'évaluation de l'extension loco-régionale du mésothéliome pleural nécessite un scanner thoracique avec injection de contraste avec des coupes descendant jusqu'à la partie inférieure des piliers du diaphragme et une thoracoscopie.
- Dans une perspective chirurgicale, l'éventualité d'une atteinte ganglionnaire médiastinale doit être explorée par TEP au FDG, et/ou médiastinoscopie ou échographie endo-œsophagienne ou endo-bronchique.
- La recherche d'une atteinte extra-thoracique par TEP est indispensable lorsqu'une chirurgie radicale est envisagée.

#### **OPTIONS :**

**L'atteinte du diaphragme peut être précisée par l'IRM mais sans certitude.**

**L'atteinte pariétale thoracique et/ou rachidienne (envahissement des trous de conjugaison...) est mieux appréciée par l'IRM.**

## MODALITES THERAPEUTIQUES

A l'exception de quelques rares stades I localisés, le mésothéliome pleural malin demeure une tumeur en règle générale incurable. Il n'existe aucune stratégie thérapeutique standardisée pour les stades pouvant faire l'objet d'une résection chirurgicale, et la prise en charge dépend fréquemment des convictions et des habitudes des différentes équipes. Plusieurs progrès ont cependant conduit à abandonner progressivement le nihilisme qui régnait sur le traitement du mésothéliome : individualisation de facteurs pronostiques validés, réévaluation de la place de la chirurgie radicale et de la chirurgie d'épargne pulmonaire du mésothéliome, développement de la chimiothérapie avec de nouvelles molécules étudiées dans des conditions méthodologiques rigoureuses.

### 1. Chirurgie du mésothéliome pleural malin

La chirurgie du mésothéliome pleural malin peut s'effectuer dans plusieurs optiques différentes :

- contrôler un épanchement pleural récidivant,
- effectuer une cytoréduction tumorale maximale,
- permettre l'application de modalités thérapeutiques intra-pleurales.

L'importance du volume tumoral résiduel après chirurgie de cytoréduction a une implication pronostique (35), ce qui tend à valider le concept d'une chirurgie maximaliste du mésothéliome pleural malin. L'obtention d'une résection complète de la tumeur étant virtuellement impossible, l'objectif de la chirurgie de réduction tumorale va s'avérer être d'obtenir une résection macroscopiquement complète (R1) (36). Deux modalités de chirurgie de réduction tumorale sont proposées pour le mésothéliome pleural malin, la pleurectomie-décortication et la pleuropneumectomie élargie (PPE).

#### 1.1. Pleurectomie-décortication (+/- élargie)

La pleurectomie-décortication reflète en fait plusieurs types d'intervention selon les équipes et les publications allant d'une pleurectomie partielle dans le but d'obtenir une symphyse pleurale à titre palliatif à une chirurgie à visée cytoréductrice pouvant comporter une résection diaphragmatique et péricardique (37) ; l'IMIG a récemment proposé une terminologie consensuelle (37,38).

La pleurectomie-décortication consiste en l'exérèse aussi complète que possible de la tumeur infiltrant la plèvre pariétale et la plèvre viscérale. Il s'agit d'une pleurectomie sub-totale, préservant le poumon et le diaphragme. La difficulté réside dans l'obtention d'un plan de clivage entre la tumeur et le poumon. Elle n'apparaît réalisable que dans les stades IMIG IA voire IB avec un envahissement limité de la plèvre viscérale. Certaines équipes effectuent dans les stades T2 une résection de la plèvre viscérale jusqu'au niveau des scissures (39). La pleurectomie-décortication élargie (39) comporte une résection diaphragmatique et/ou péricardique de manière similaire à la pleuro-pneumectomie extra-pleurale ; l'objectif est clairement celui d'une cytoréduction maximale préservant le tissu pulmonaire dans l'optique de l'administration de traitements adjuvants destinés à traiter la maladie résiduelle (chimiothérapie intra-pleurale ou systémique, radiothérapie). Elle est habituellement associée à un curage ganglionnaire exhaustif. La sélection des patients candidats à une pleurectomie-décortication élargie est fondée sur l'identification de mésothéliome épithélioïde de stades précoces T1, T2 voire T3 pour certaines équipes, sans atteinte ganglionnaire médiastinale (TEP au 18-FDG, médiastinoscopie, écho-endoscopie), sans atteinte pariétale (IRM) ou extra-thoracique (TEP au 18-FDG).

Ce type de chirurgie offre les avantages d'une morbidité réduite, d'une action symphysante évitant les épanchements pleuraux récidivants et d'une économie de tissu pulmonaire fonctionnel. La mortalité rapportée varie de 1 à 4%. Son principal inconvénient est une résection en règle incomplète en cas d'atteinte massive de la plèvre viscérale (T2) avec une limitation possible vis-à-vis des traitements adjuvants,

notamment de la radiothérapie du fait du poumon sous-jacent, conduisant à un risque élevé de rechute loco-régionale (40).

La morbidité réduite offre en revanche l'avantage d'une meilleure accessibilité aux traitements adjuvants : chimiothérapie adjuvante (41), thérapeutique intra-pleurale (chimiothérapie, thérapie photodynamique (PDT), chimiothérapie hyperthermique (42). L'administration d'une radiothérapie demeure problématique en raison du poumon sous-jacent laissé en place qui, de même que le poumon contro-latéral, peut être exposé à une dose moyenne d'irradiation élevée ; la radiothérapie doit ainsi faire appel aux techniques modernes telles que la modulation d'intensité (IMRT) (43) ou la tomothérapie (44) qui demeurent cependant en cours de validation dans cette indication.

L'effet sur la survie de la pleurectomie-décortication est d'appréciation difficile ; la médiane de survie varie de 14 à 30 mois et la survie à 2 ans de 11% à 50%, traduisant l'hétérogénéité des séries. Un essai randomisé montre l'absence de bénéfice en termes de survie, de qualité de vie ou de contrôle de la pleurésie d'une pleurectomie partielle simple par rapport à un talcage pleural (45) ; l'objectif de la procédure n'était cependant pas ici celui d'une cytoréduction tumorale. L'analyse rétrospective de 663 patients opérés dans 3 centres américains montre un avantage de survie pour les patients ayant été traités par pleurectomie-décortication (médiane de survie de 16 mois) par rapport à ceux traités par pleuro-pneumonectomie élargie (médiane à 12 mois) (46). Cet avantage de survie en faveur de la pleurectomie-décortication par rapport à la pleuro-pneumonectomie à stades comparables est également retrouvé dans une étude anglaise non randomisée (47) mais non dans la série de l'IASLC-IMIG (14).

## Recommandations

La pleurectomie +/- décortication +/- élargie à visée de cytoréduction doit être discutée dans les stades I, éventuellement certains stades II et III A (TNM 8<sup>ème</sup> révision) en réunion de concertation pluridisciplinaire de recours NETMESO/MESOCLIN (régionale ou nationale).

L'évaluation avant d'envisager une pleurectomie-décortication élargie doit préciser au mieux le stade :

- scanner thoracique avec injection de contraste comportant des coupes descendant jusqu'aux piliers du diaphragme (et abdomen),
- recherche d'une invasion trans-diaphragmatique par IRM,
- appréciation de l'extension médiastinale par TEP au FDG avec contrôle histologique des adénopathies à caractère hypermétabolique par médiastinoscopie (7, 4R, 4L, 2R), écho-endoscopie œsophagienne ou bronchique, recherche d'une atteinte extra-thoracique par TEP-FDG.

### 1.2. Pleuro-pneumonectomie élargie (PPE)

La PPE est une intervention lourde, consistant en l'exérèse de la plèvre pariétale associée à une pneumonectomie intra-péricardique, de l'hémi-diaphragme et du péricarde homolatéral. L'exérèse du poumon permet d'effectuer une irradiation post-opératoire de l'hémithorax.

Elle s'intègre souvent dans une stratégie thérapeutique multimodale (38,48-55). La survie des patients traités par PPE varie en termes de médiane de 10 à 25 mois, avec une survie à 2 ans de 27 à 40%, et 9 à 15% de survivants à 5 ans (49,50). L'analyse des facteurs pronostiques (56) montre l'influence favorable du stade précoce (particulièrement de l'absence d'atteinte ganglionnaire extra-pleurale), de l'histologie épithélioïde, du sexe féminin, des traitements adjuvants (radiothérapie et chimiothérapie) et du caractère "complet" de la résection chirurgicale sur la survie des patients opérés, ce dernier critère étant d'appréciation difficile.



Cette technique étant grevée d'une morbi-mortalité péri-opératoire non négligeable (57), son utilisation ne peut se justifier que si l'intervention est susceptible d'améliorer la survie. La PPE n'apporte clairement pas de bénéfice de survie, même en cas de résection complète, chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin de T3 ou N1 dont la survie est comparable à celle des patients traités par chimiothérapie seule (14). Elle ne doit potentiellement s'adresser qu'à une minorité de patients soigneusement sélectionnés sur leur capacité cardio-respiratoire à subir l'intervention, et sur un bilan carcinologique exhaustif capable d'identifier les tumeurs épithélioïdes de stade I (56). Malgré un staging pré-opératoire exhaustif, l'évaluation pré-opératoire sous-estime en règle l'extension tumorale réelle, ce qui rend difficile l'identification pré-chirurgicale des patients susceptibles de bénéficier d'une chirurgie radicale.

La seule étude randomisée testant l'impact de la PPE dans la stratégie thérapeutique est l'étude "MARS" (*Mesothelioma and Radical Surgery*) conduite au Royaume-Uni (54). Cinquante patients sur 112 enregistrés et traités par chimiothérapie ont été randomisés entre PPE et poursuite d'une prise en charge non chirurgicale.

Sur les 24 patients randomisés dans le bras chirurgie, seulement 16 patients ont pu être opérés de façon complète ; la mortalité péri-opératoire chez les patients pour lesquels la chirurgie a été tentée a été de 15,8%.

La médiane de survie des patients du bras chirurgie est en intention de traiter de 14,4 mois (par rapport à la randomisation) contre 19,5 mois dans le bras non chirurgical avec un HR à 1,9 (0,92-3,93) et à 2,75 (1,21-6,26) après ajustement sur les facteurs pronostiques. La forte proportion de stades T3 (38% dans le bras PPE) peut néanmoins constituer un élément en défaveur d'une attitude chirurgicale.

L'analyse rétrospective de 663 patients conduite par stades afin de limiter les biais de sélection des patients retrouve un avantage non significatif de survie en faveur de la pleurectomie dans les stades I et à l'inverse en faveur de la PPE pour les stades II (6<sup>ème</sup> classification)(46) . En revanche, la survie des patients de stade I dans la série de l'IMIG est rétrospectivement meilleure après PPE qu'avec une pleurectomie-décortication (14). La majorité des équipes se recentre actuellement sur les techniques de pleurectomie-décortication, notamment élargie (47).

Deux méta-analyses récentes des traitements chirurgicaux des mésothéliomes démontrent une mortalité péri-opératoire et une morbidité significativement plus faibles pour la pleurectomie-décortication élargie par rapport à la PPE et une tendance en terme de survie globale en faveur de la pleurectomie-décortication (58,59).

**Ces données amènent à reconsidérer la place de la PPE dans la stratégie thérapeutique et à la remplacer par les techniques chirurgicales de réduction tumorale avec épargne du tissu pulmonaire telle que la pleurectomie-décortication étendue dans le cadre de stratégies multimodales, notamment en cas de stade I.** La supériorité de la PPE en termes de survie par rapport à la pleurectomie élargie dans les stades IA ou IB n'est en effet pas établie (46), ce qui doit limiter la réalisation de la PPE par des équipes entraînées **après avis d'une RCP nationale ou dans le cadre d'études cliniques** (60).

## Recommandations

La pleuro-pneumectomie élargie ne doit être entreprise qu'après l'avis d'une RCP NETMESO/MESOCLIN nationale, par une équipe entraînée à ce type de chirurgie, si possible dans le cadre d'un essai clinique.

### 1.3. Symphyse pleurale

Celle-ci doit être systématiquement proposée en cas d'épanchement pleural liquidien, sauf lorsqu'une pleurectomie-décortication est envisagée dans un 2<sup>ème</sup> temps. La méthode de référence consiste en un talcage sous thoracoscopie, le cas échéant lors de la thoracoscopie initiale en cas de découverte de lésions malignes sans ambiguïté. En cas de poumon "trappé", un talcage en suspension par l'intermédiaire d'un drain thoracique peut être réalisé. Le talcage pleural ne s'est pas avéré inférieur en termes de survie à une pleurectomie partielle dans un essai randomisé anglais ; à noter cependant que la pleurectomie partielle a amélioré la qualité de vie à 6 et à 12 mois pour les patients ayant des facteurs de meilleur pronostic (45). En cas d'échec de la symphyse et d'un épanchement pleural récidivant symptomatique, un drainage à demeure par cathéter pleural éventuellement tunnélisé peut être proposé à titre de confort.

#### Recommandations

- Une symphyse pleurale doit être systématiquement proposée en cas de mésothéliome pleural malin avec épanchement pleural symptomatique, sauf si une chirurgie « radicale » (P/D ou PPE) est envisagée.
- Le talcage sous thoracoscopie constitue la méthode de référence.
- Le talcage doit être évité lors de la thoracoscopie initiale lorsqu'il n'existe pas de certitude diagnostique ou lorsqu'une pleurectomie est envisagée dans un 2<sup>ème</sup> temps.
- Un cathéter pleural tunnélisé à demeure peut être envisagé en cas de pleurésie symptomatique et récidivante après talcage.

## 2. Radiothérapie du mésothéliome pleural malin

### 2.1. Radiothérapie "radicale" du mésothéliome pleural malin

Quelques études, dont beaucoup sont anciennes, ont testé une radiothérapie "radicale", avec des doses > 40 Gy. Les problèmes techniques sont importants, malgré une irradiation associant photons et électrons, en raison de la taille des champs incluant l'hémithorax, l'hémi-diaphragme, et les ganglions médiastinaux. Les doses sont limitées par l'irradiation de l'aire cardiaque et parfois de l'aire hépatique. Le risque de fibrose pulmonaire est élevé, mais affecte généralement un parenchyme rendu peu fonctionnel par la tumeur. Les études rapportées (61,62) concernent un nombre limité de patients et font état de résultats en terme de survie laissant penser que la radiothérapie n'affecte guère l'histoire naturelle de la maladie. Les complications (pneumopathie radique, hépatite radique) peuvent être sévères. La radiothérapie externe au titre de modalité thérapeutique unique a de ce fait été abandonnée (63,64).

### 2.2. Radiothérapie adjuvante après pleuro-pneumectomie élargie

Après pleuro-pneumectomie élargie, l'exérèse du poumon permet d'envisager l'irradiation de l'hémithorax atteint dans l'optique de réduire la fréquence des rechutes locales. La définition des champs d'irradiation demeure difficile avec un risque d'irradiation non négligeable de l'aire cardiaque et des viscères abdominaux. Les doses utilisées après PPE sont de l'ordre de 50 à 54 Gy (65). La radiothérapie adjuvante paraît réduire significativement le risque de rechute loco-régionale après PPE et constitue un facteur pronostique indépendant pour la survie des patients opérés de façon radicale (19). Elle est ainsi recommandée après chirurgie radicale, bien que ses modalités ne soient pas clairement établies. Néanmoins, une étude randomisée récente randomisant les patients après chimiothérapie néo-adjuvante et PPE entre radiothérapie post-opératoire (radiothérapie conformationnelle 3D ou IMRT avec une dose médiane délivrée de 55,9 Gy) et absence de radiothérapie ne retrouve pas d'impact significatif sur le taux ou le délai de rechute locale (66); la petite taille de l'effectif et l'hétérogénéité des techniques de radiothérapie utilisées ne permettent cependant pas de tirer des conclusions définitives à partir de ce travail.

L'IMRT, la tomothérapie (44) ou l'arc-thérapie (VMAT) pourraient permettre de délivrer une dose plus élevée sur les zones à risque de rechute en épargnant plus efficacement les organes critiques (67,68) : le respect des contraintes dosimétriques strictes vis-à-vis du poumon restant est cependant crucial pour réduire le risque de pneumopathie radique sévère, sur le poumon restant (69). L'abandon progressif de la PPE rend cette problématique exceptionnelle.

**OPTION :**

**Après chirurgie à visée radicale (pleuro-pneumectomie élargie), l'irradiation externe de l'hémithorax atteint doit être discutée afin de diminuer le risque de rechute loco-régionale. Les techniques en modulation d'intensité, la tomothérapie ou l'arc-thérapie sont fortement recommandées afin de limiter le risque de complications, en particulier sur le poumon restant. De même que la PPE, cette irradiation est à réaliser par une équipe experte du MPM, après validation en RCP NETMESO/MESOCLIN.**

### 2.3. Radiothérapie adjuvante après pleurectomie-décortication

L'irradiation hémithoracique après pleurectomie-décortication se heurte au problème de la toxicité pulmonaire et nécessiterait donc des techniques d'irradiation particulière telles que l'intensité de modulation (IMRT) ou la tomothérapie. Les premiers résultats de l'IMRT après PPE ont été marqués par une toxicité pulmonaire importante sur le poumon contro-latéral, parfois fatale, liée à une dose pulmonaire moyenne trop élevée (70–72). Après pleurectomie décortication l'IMRT entraîne peu de toxicités de haut grade mais conduit à une diminution progressive de la fonction respiratoire (68) et expose à un risque non négligeable de pneumopathie radique (73,74). Une étude rétrospective récente d'irradiation en IMRT de patients n'ayant pas eu de PPE (irradiation palliative ou après pleurectomie-décortication) met en évidence une efficacité intéressante (médiane de survie de 26 mois après pleurectomie-décortication à compter du début de l'irradiation) avec toutefois 20% des patients ayant une pneumopathie radique de grade  $\geq 3$  (75). La même équipe a conduit un essai bicentrique de phase II évaluant la tolérance de l'IMRT après chimiothérapie seule ou après pleurectomie- décortication post-chimiothérapie montrant une incidence de 7% de pneumopathie radique de grade 3, sans forme fatale (76). Le taux de rechute dans le champ demeurerait élevé, corrélé à l'importance du volume tumoral résiduel après chirurgie. L'IMRT doit donc s'effectuer pour l'instant dans le cadre de protocoles précis mais constitue la technique à privilégier en cas de radiothérapie "adjuvante". La tomothérapie permettrait de délivrer une dose plus homogène sur le volume-cible mais comporte le même risque de toxicité pulmonaire liée au volume pulmonaire irradié. Elle nécessite un recul plus important (44) et son emploi doit également se faire dans le cadre d'essais prospectifs, surtout dans le cas d'une irradiation "poumons en place" après pleurectomie-décortication. A noter que de nombreuses équipes proposent une radiothérapie préventive des orifices chirurgicaux (cicatrice de thoracotomie, drains) après pleurectomie-décortication, selon le protocole décrit ci-dessous.

**OPTION :**

**Après pleurectomie décortication (+/- élargie), l'irradiation externe de l'hémithorax atteint est conseillée afin de diminuer le risque de rechute loco-régionale. Les techniques en modulation d'intensité, la tomothérapie ou l'arc-thérapie sont fortement recommandées afin de limiter le risque de complications, en particulier sur le poumon restant. Cette irradiation est à réaliser par une équipe experte du MPM, après validation en RCP NETMESO/MESOCLIN.**

#### 2.4. Radiothérapie préventive de l'envahissement pariétal à partir des trajets de drainage médical et procédures chirurgicales

L'irradiation prophylactique des trajets de drain a longtemps été proposée pour réduire le risque de rechute pariétale bien que les recommandations européennes ne tranchent pas sur son utilité (60). Une étude de phase 3 randomisée n'a pas montré de différence sur la prévention des métastases sur les trajets de drain entre le bras irradiation prophylactique et irradiation retardée (77). Néanmoins, les biais inhérents à cette étude (78) ne permettent pas de statuer définitivement sur l'intérêt d'une radiothérapie prophylactique des trajets de drainage ou de thoracoscopie. Les résultats de l'essai randomisé "PIT" (79) ne montrent pas de réduction statistiquement significative des nodules de perméation sur les trajets de drainage/ponction à 6 mois, ni de réduction significative du score de douleur. Par contre il existe une nette diminution des rechutes sur trajets de ponction à 18 mois, la majorité survenant au-delà de 6 mois, de 18,7% sans irradiation à 10,1% après irradiation (HR=0,57; 95%IC [0,31-1,03]) l'essai manquant de puissance pour cet objectif à 18 mois. Une méta-analyse de ces essais randomisés ne montre pas de différence significative en termes de risque d'envahissement de la paroi à partir des orifices de drainage ou de thoracoscopie avec un ratio de risque à 0.69 (0,33-1,43) (80). La réduction numérique des envahissements pariétaux, notamment à plus long terme permet de proposer en option une irradiation prophylactique précoce des orifices de procédures transpariétales.

Une méta-analyse rapportée au WCLC 2019 par Yu Yang Soon *et al* montre que le risque d'apparition de métastase de perméation est significativement diminué avec RR 0,58 (0,37 à 0,92)<sup>A</sup>. Par ailleurs le délai jusqu'à apparition de la métastase est significativement allongé (HR à 0,6, 95% (0,37-0,99)).

Auteur (ref)	N	Dose (Gy)	Fractions (N)	Récidive sur trajets, N (%)		P	HR/OR RT/contrôle
				Groupe RT	Groupe contrôle		
Boutin (81)	40	21	3	0	8 (40%)	<0.001	NR
Bydder (82)	58	10	1	2 (7%)	3 (10%)	0.53	NR
O'Rourke (83)	61	21	3	7 (23%)	3 (10%)	0.75	1.28 (0.29-5.73)
Clive (77) ITT	203	21	3	9 (9%)	16 (16%)	0.14	OR 0.51 (0.19-1.32)
Clive (77) PP				5 (6%)	16 (16%)	0.037	OR 0.33 (0.09-1.00)
Bayman (84) à 12 mois	375	21	3	15 (8.1%)	19 (10.1%)	0.59	HR*0.79 (0.36 – 1.69)
Bayman (84) à 18 mois				10 (10.1%)	19 (18.7%)	0.06	HR*0.57 (0.31– 1.03)

\* : incidence cumulative, HR ajusté sur les facteurs de stratification

ITT : intention de traiter PP : per-protocol (11% déclarations protocolaires exclues)

**Tableau 2 – Synthèse des études évaluant l'intérêt de l'irradiation prophylactique des trajets de drainage et procédures chirurgicales.**

**OPTION :** Une irradiation prophylactique (3x7Gy) dans les 6 semaines maximum après le geste pleural (drainage, thoracoscopie, thoracotomie) peut être proposée pour réduire la fréquence des nodules thoraciques de perméation. On l'envisagera notamment après une chirurgie du MPM avec mise en évidence d'un envahissement avéré (histologiquement) des orifices thoraciques précédents.

<sup>A</sup> Y.Y. Soon, B. Vellayappan, C.N. Leong, W.Y. Koh, J. Tey, I.W.K. Tham. Prophylactic irradiation of tracts in patient with malignant mesothelioma : a systematic review and meta-analysis. WCLC 2019, # P1.06-09.

### 2.5. Radiothérapie palliative

La radiothérapie peut être utilisée dans une optique antalgique, avec des doses équivalentes à 40-50 Gy (protocoles hypofractionnés) avec une amélioration symptomatique dans environ 50% à 60% des cas (85–87). La radiothérapie peut être plus rarement utilisée à visée décompressive en cas d'atteinte médiastinale.

## Recommandations

La radiothérapie conserve une efficacité antalgique dans une optique palliative ; des traitements hypofractionnés à étalement court seront préférés à une irradiation plus étalée.

## 3. Chimiothérapie du mésothéliome pleural malin

L'intérêt de la chimiothérapie dans le mésothéliome pleural malin est longtemps demeuré un sujet de controverse. En effet, son évaluation s'avérait difficile : publication sur de petits nombres de patients, facteurs pronostiques non pris en compte, évaluation de la réponse au traitement difficile avant l'ère de la tomographie, effet sur la survie non étudié par rapport à un groupe témoin. Aussi, de nombreux cytotoxiques, seuls ou en association, n'ont pas été correctement évalués dans cette pathologie. Le développement du pemetrexed a apporté un regain d'intérêt dans la chimiothérapie du mésothéliome pleural malin et permis de définir l'association cisplatine-pemetrexed comme standard thérapeutique de la chimiothérapie du MPM.

### 3.1. Critères d'évaluation de la chimiothérapie

La difficile application des critères OMS (mesure bidimensionnelle des cibles mesurables peu adaptée à l'épaississement pleural circonférentiel observé dans le mésothéliome pleural malin) a fait considérer les critères RECIST avec beaucoup d'intérêt pour l'évaluation de cette maladie. Néanmoins, les variations obtenues dans l'appréciation de la réponse entre les critères OMS et les critères RECIST (88) et la difficulté d'adapter littéralement les critères RECIST (notamment dans la définition du plus long diamètre) au cas spécifique du mésothéliome pleural malin ont conduit certains auteurs à proposer des critères RECIST modifiés pour le MPM (89).

L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie est basée sur la mesure unidimensionnelle de l'épaississement tumoral perpendiculairement à la paroi thoracique ou au médiastin en deux endroits, ceci à trois niveaux différents sur le scanner, repérables par le niveau de division de bronches importantes. Les lésions mesurables (nodules) sont évaluées selon les critères RECIST classiques ; la mesure totale correspond à la somme des mesures unidimensionnelles avec une définition de la réponse partielle, de la stabilité et de la progression identique à celle des critères RECIST.

Une version actualisée des critères RECIST modifiés pour le mésothéliome pleural malin vient d'être publiée par Nowak et Armato et a été validée par l'*international mesothelioma interest group* (IMIG) (90). Les principales modifications recommandées sont les suivantes dans les critères Modified RECIST 1.1 :

- Diminution de l'épaisseur d'une lésion minimale mesurable de 10 mm à 7 mm pour le MPM.
- Lors du suivi des (6 maximum) mesures aux mêmes sites entre les scanners, si une lésion persiste mais devient impossible à mesurer correctement, on lui affectera par défaut une valeur de 2 mm.
- Les lésions « mesurables » non pleurales requièrent une mesure de leur plus grand diamètre (10mm minimum) avec un maximum de 5 lésions au total (et un maximum de 2 lésions par organe) représentatives de tous les organes impliqués. Le site pleural mesuré compte pour 1 organe ; les mesures de la plèvre ne doivent pas alors dépasser 2 même si 6 mesures sont sélectionnées.
- Toutes les mesures pleurales et non-pleurales sont additionnées pour la somme des mesures.

- En l'absence de lésion mesurable pleurale, au moins 1 site mesurable non pleural constituera un critère d'éligibilité en essai clinique.
- Les adénopathies peuvent être incluses dans la somme des mesures en respectant les critères de mesure du RECIST 1.1.
- Pour l'immunothérapie, l'adoption des principes des critères iRECIST est recommandée quand une pseudoprogression ou une réponse retardée est évoquée.
- Mais il ne peut être recommandé d'autres critères de réponse avant une validation prospective lors d'essais cliniques.
- Enfin les nouveaux critères Modified RECIST 1.1 pour le MPM ne recommandent pas l'utilisation de la volumétrie tumorale en routine (mais à tester en recherche).
- L'utilisation de la TEP n'est pas non plus recommandée pour l'évaluation de la réponse dans les essais cliniques.

## Recommandations

L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie dans le mésothéliome malin doit être effectuée selon les critères RECIST modifiés 1.1, actualisés en 2018. De ce fait, un scanner pré-thérapeutique, avec injection de produit de contraste, réalisé après une symphyse pleurale est recommandé.

### 3.2. Monochimiothérapie

Le mésothéliome pleural malin est une tumeur relativement peu chimio-sensible. Certaines drogues possèdent une activité : anthracyclines (les nouvelles molécules n'obtenant pas de résultats supérieurs à la doxorubicine), cisplatine et carboplatine, mitomycine, ifosfamide, les antimétabolites (gemcitabine et antifolates : méthotrexate, pemetrexed (91), raltitrexed (92)), et de façon récente la vinorelbine (93). Les études récentes, méthodologiquement plus sûres, mettent en exergue l'intérêt des antimétabolites, et plus particulièrement des antifolates récents comme le raltitrexed et le pemetrexed, qui offrent un ratio efficacité-tolérance intéressant. La seule étude réalisée comparant chimiothérapie aux soins de support seuls (94) a confirmé l'activité de la vinorelbine en monothérapie, bien que le bénéfice de survie n'atteigne pas le seuil de la signification statistique.

### 3.3. Polychimiothérapie

L'équipe de l'*European Lung Cancer Working Party* (ELCWP) a effectué une analyse des études de chimiothérapie menées dans le mésothéliome pleural malin de 1983 à 2001 (95) et met en exergue le rôle pivot du cisplatine, qui apparaît clairement comme la drogue la plus active en termes de taux de réponses. La supériorité du cisplatine sur le carboplatine est probable sur ces données. L'activité antitumorale de la polychimiothérapie est supérieure à celle de la monothérapie, en tenant compte du fait que la majorité des combinaisons comportait un sel de platine.

Les associations plus récentes reposant sur l'association d'un sel de platine et d'un antimétabolite semblent être douées d'une activité supérieure (cisplatine - gemcitabine, cisplatine - pemetrexed, cisplatine ou oxaliplatine - raltitrexed). La première grande étude de phase III internationale (96) a permis de démontrer la supériorité de l'association cisplatine - pemetrexed (Alimta®) par rapport au cisplatine seul. Cette étude qui a inclus 456 patients montre pour l'association cisplatine - pemetrexed un bénéfice en termes de taux de réponses, de survie sans progression, de survie et de qualité de vie. La toxicité de cette combinaison est faible dès lors que les patients reçoivent une supplémentation en acide folique et en vitamine B12. Cette étude démontre que la chimiothérapie peut apporter un bénéfice de survie et de qualité de vie dans les formes avancées de mésothéliome. Une seconde étude de phase III construite sur le même modèle a comparé toujours au cisplatine seul le schéma cisplatine - raltitrexed (97), confirmant la supériorité de la

bithérapie en termes de taux de réponses et de survie. Le bénéfice obtenu par ce schéma cisplatine - raltitrexed est de plus faible amplitude qu'avec l'association cisplatine - pemetrexed, les résultats du bras contrôle basé sur le cisplatine seul étant tout à fait comparables dans les deux études. L'association cisplatine - pemetrexed constitue actuellement le traitement de référence des formes avancées du mésothéliome pleural malin; les schémas associant le cisplatine à un antimétabolite (gemcitabine (98,99), raltitrexed (97)) peuvent être considérés comme des alternatives acceptables. L'association carboplatine-pemetrexed a fait l'objet d'une phase I/II permettant d'obtenir avec une AUC à 5 pour le carboplatine et une posologie de 500 mg/m<sup>2</sup> pour le pemetrexed (sans supplémentation vitaminique) un taux de réponses de 32% (100) ; une récente et large étude de phase II conduite avec une posologie identique confirme l'activité de cette combinaison avec un taux de réponses de 19% et 47% de stabilisations (101). Les données du programme d'accès au pemetrexed confirment par ailleurs l'activité en termes de taux de réponses des associations cisplatine-pemetrexed et carboplatine-pemetrexed (102). Une méta-analyse présentée sous forme d'abstract à l'ASCO de 5 études de phase 2, soit 842 patients traités par cisplatine et 773 par carboplatine, montre un significativement meilleur taux de réponse avec cisplatine, mais un taux de contrôle identique, sans aucune différence de survie sans progression ni survie globale<sup>B</sup>.

Les schémas d'association de la vinorelbine à un sel de platine (cisplatine, carboplatine) apparaissent doués d'une certaine activité en phase II mais n'ont pas été validés en phase III (103). L'adjonction d'un traitement anti-angiogénique par bevacizumab à une chimiothérapie de type cisplatine-gemcitabine n'en améliore pas l'efficacité (104). L'essai MAPS de l'IFCT-GFPC a montré que, chez les patients âgés de moins de 75 ans, PS 0 ou 1, l'adjonction du bevacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) au schéma cisplatine-pemetrexed suivi d'une maintenance par bevacizumab améliorerait la survie globale (survie médiane passant de 16,1 à 18,8 mois, HR 0,76 [0,61-0,94], p=0,0127) (105). Dix pour cent des patients ont reçu en cours de traitement d'induction du carboplatine pour cause de toxicité (rénale ou neurologique périphérique). Néanmoins, aucune AMM n'a été enregistrée pour le bevacizumab dans cette indication. L'association du bevacizumab au schéma cisplatine-pemetrexed demeure cependant en l'absence de contre-indication au bevacizumab le schéma de référence pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des formes avancées de mésothéliome pleural malin. De nombreuses questions demeurent non résolues : mise en route de la chimiothérapie d'emblée ou lors d'une évolutivité symptomatique de la maladie, poursuite du traitement chez les patients stabilisés par la chimiothérapie, traitement des sujets âgés. Une étude portant sur un nombre limité de patients (106) tend à démontrer un avantage de survie en débutant la chimiothérapie dès le diagnostic par rapport à un traitement différé au moment de l'apparition des symptômes.

Une étude de phase 2 (CALGB 30901 ALLIANCE) a évalué l'intérêt d'une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed après chimiothérapie de type cisplatine-pemetrexed. Elle a inclus 49 patients (au lieu des 70 attendus) randomisés en poursuite pemetrexed vs soins de support. Elle n'a pas atteint son objectif avec absence de bénéfice en SSP (3,4 vs 3 mois, HR 0,99 (0,51-1,9, p = 0,97) et SG (16,3 vs 11,8 mois, HR 0,86 (0,44-1,71, p= 0,67) (107).

Un essai de phase 2 (NAVLT19) de switch maintenance par GEMCITABINE a été rapporté à l'ESMO 2019 par Burgers et al. Il a inclus 130 patients danois traités une première ligne par sels de platine. Il montre un avantage de SSP pour le bras gemcitabine (6,2 vs 3,2 mois, HR 0,44 (0,29 – 0,65, p = 0,0001)). Aucune donnée de survie globale n'a été rapportée<sup>C</sup>.

<sup>B</sup> Srouf SA, Stoner JA. Pemetrexed in combination with cisplatin versus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced-stage malignant pleural mesothelioma (MPM): A systematic review and meta-analysis. ASCO 2016, #8554

<sup>C</sup> S.A. Burgers, C. de Gooijer, R. Cornelissen, J.G. Aerts, B. Biesma, R.V. Heemst, M. Youssef-El Soud, H.J.M. Groen, A.J. Staal-van den Brekel, G. Bootsma, J H E M Schijen, P. Baas, E. Giovannetti, J.F. de Vries, F.A. Hogenboom, D.C.M. de Wit, M.C.W. Mahn- Schaefer, F. Lalezari, V. van de Noort, J.Stigt. Switch maintenance gemcitabine after first-line chemotherapy in patients with malignant mesothelioma: A multicenter open label phase II trial (NAVLT19). ESMO 2019, #LBA92

### 3.4. Chimiothérapie de seconde ligne et au-delà

Il n'existe actuellement pas de standard thérapeutique en seconde ligne thérapeutique dans le mésothéliome pleural malin. Le pemetrexed s'est avéré supérieur aux soins de support seuls en terme de réponse et de survie sans progression dans la seule étude randomisée conduite dans cette situation de seconde ligne chez des patients non traités par pemetrexed en première ligne ; l'absence de bénéfice de survie peut s'expliquer dans cet essai par l'introduction secondaire fréquente d'une chimiothérapie (notamment le pemetrexed) dans le bras "soins de support" (108). Les données du programme d'accès au pemetrexed font état d'un taux de réponses de 12,1% chez les patients pré-traités, similaire à celui obtenu en première ligne (109). De même, l'essai de phase II conduit par Sorensen (110) confirme l'activité du pemetrexed en seconde ligne après une association à base de platine en première ligne avec un taux de réponses de 21%. Il est possible de reprendre en seconde ligne une chimiothérapie par pemetrexed en cas de durée de réponse prolongée à une première ligne comportant du pemetrexed (111,112). L'association oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup>) - raltitrexed (3 mg/m<sup>2</sup>) toutes les 3 semaines (113) a entraîné des réponses objectives chez 20% de 70 patients atteints de mésothéliome pleural malin, dont 15 antérieurement traités et un tiers avec des facteurs de pronostic péjoratif. La vinorelbine en monothérapie a été testée en seconde ligne chez 63 patients avec un taux de réponses de 16% et une survie médiane de 9,6 mois (114,115).

Dans l'étude MAPS, l'impact des deuxièmes lignes a été étudié de façon rétrospective, avec le biais inhérent au caractère non randomisé de cette évaluation:

- les monothérapies n'ont donné qu'un taux de 2,6% de réponses objectives mais 34,6% de DCR, un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine donnant 12,2% d'ORR et 59,2% de DCR
- les monothérapies ont donné une médiane de survie de 7,7 mois contre 13,3 mois aux doublets avec des survies à 2 ans de respectivement 14,6% et 22,1%
- les patients ayant reçu une monothérapie par pemetrexed ont une médiane de survie de 13,8 mois contre 7,2 mois pour ceux ayant reçu d'autres monothérapies. Les patients ayant reçu un doublet à base de pemetrexed ont une médiane de survie de 14,6 mois contre 7,6 mois pour ceux ayant reçu un autre doublet<sup>D</sup>.

<sup>D</sup> Gérard Zalcman, Solene Brosseau, Julien Mazieres, Jacques Margery, Laurent Greillier, Clarisse Audigier-Valette, Denis Moro-Sibilot, Olivier Molinier, Romain Corre, Isabelle Monnet, Valérie Gounant, Frédéric Rivière, Radj Gervais, Henri Janicot, Chrystele Locher, Alexandra Langlais, Jean-Jacques Parienti, Franck Morin, Arnaud Scherpereel. Post-Discontinuation Treatments in IFCT-GFPC-0701 MAPS Trial: Real-World Effectiveness of 2nd-Line (2L) Treatments for Mesothelioma. WCLC 2019, #MA05.05



## Recommandations

- La chimiothérapie de référence du mésothéliome pleural malin repose sur l'association cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> – pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> administrée toutes les 3 semaines avec une supplémentation vitaminique B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débiter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie. 6 cycles maximum, sans maintenance.
- L'adjonction du bevacizumab à cette chimiothérapie à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, suivie d'une maintenance par bevacizumab seul permet d'améliorer significativement la survie chez les patients âgés de moins de 75 ans éligibles au bevacizumab.
- En cas de contre-indication au cisplatine, on peut proposer de remplacer le cisplatine par du carboplatine (AUC 5) en association avec le pemetrexed seul.
- L'introduction précoce de la chimiothérapie dans les formes non résécables paraît préférable à une mise en route différée à l'apparition des symptômes chez les patients non symptomatiques au moment du diagnostic.

### **OPTIONS : Après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire :**

- Une monothérapie par pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> administrée toutes les 3 semaines avec supplémentation vitaminique B9-B12 ou par gemcitabine peut être proposée chez les patients âgés ou fragilisés.
- La vinorelbine en monothérapie constitue une alternative à la polychimiothérapie, notamment chez les patients âgés, en mauvais état général ou en cas d'insuffisance rénale contre-indiquant l'emploi du pemetrexed.
- En seconde ligne, il n'y a pas de traitement validé. Néanmoins, la reprise d'un schéma à base de pemetrexed peut être envisagée en cas d'intervalle libre prolongé (consensus d'experts). Une chimiothérapie par le pemetrexed, la gemcitabine, la vinorelbine peut être considérée comme une alternative en seconde ligne ou au-delà.

## 4. Traitements intra-pleuraux

### 4.1. Chimiothérapie intra-pleurale

La chimiothérapie intra-cavitaire offre l'avantage de concentrations locales élevées de cytotoxiques avec des effets secondaires systémiques réduits (116). Les facteurs limitants sont une pénétration limitée à quelques millimètres ; de ce fait, l'administration d'une chimiothérapie intra-pleurale n'apparaît logique qu'après réalisation d'une cytoréduction chirurgicale.

La chimiothérapie intra-pleurale utilisée après pleurectomie-décortication ne semble pas suffisante pour réduire la fréquence des rechutes locales (40,117–119), malgré l'adjonction d'une chimiothérapie systémique par la suite. L'administration d'une chimiothérapie intra-pleurale dans des conditions d'hyperthermie est susceptible d'en accroître l'efficacité. L'hyperthermie, douée de propriétés cytotoxiques par elle-même, potentialise la cytotoxicité des anti-mitotiques et leur pénétration tissulaire. Les études réalisées (42,120–123) ont porté sur un trop petit nombre de patients pour pouvoir évaluer formellement le bénéfice potentiel de cette technique (médiane de survie de 11 à 15 mois) ; la toxicité n'est pas négligeable. Elle n'est donc pas validée en routine dans le MPM contrairement au MM péritonéal et doit être envisagée uniquement dans le cadre d'un essai clinique.

#### 4.2. Thérapie photodynamique (PDT) intra-pleurale

La thérapie photodynamique est basée sur l'administration préalable d'un photosensibilisant et l'illumination de la cavité pleurale (après résection macroscopique maximale de la tumeur) par une source lumineuse (laser) à une longueur d'onde précise de manière à induire la lyse des cellules tumorales résiduelles ayant capté le photosensibilisant, puis une réaction immune anti-tumorale. Que ce soit avec des photosensibilisants de première (Photofrin) ou de seconde génération, la PDT dans le mésothéliome pleural malin, après chirurgie de type pleurectomie décortication (P/D), n'a pas fait la preuve formelle de son efficacité (124) même si les résultats récents sont beaucoup plus encourageants avec une médiane de survie globale de plus de 3 ans (voire >7 ans si pN0) sur une série rétrospective de 90 patients ayant bénéficié d'une P/D (125). Elle peut s'accompagner d'une toxicité pulmonaire non négligeable (126). Elle ne peut donc s'envisager pour l'instant que dans le cadre d'un essai clinique randomisé (en cours aux USA et en France), lors d'un traitement multimodal incluant une P/D.

#### 4.3. Immunothérapie intra-pleurale

Les essais historiques réalisés avec l'Interféron Gamma (127) ou l'Interleukine 2 (128) ont montré la capacité de l'administration de ces immunomodulateurs à obtenir des réponses objectives sur des lésions pleurales de petite taille correspondant à des stades précoces du mésothéliome. L'impact sur la survie des patients traités est difficile à déterminer ; ce type d'approche thérapeutique est actuellement abandonné.

### 5. Thérapeutiques ciblées

Le mésothéliome malin est une tumeur très angiogénique ; le taux de VEGF circulant habituellement très élevé dans cette tumeur semble constituer un facteur pronostique défavorable (129). Les inhibiteurs des récepteurs du VEGF (vatalanib, sorafenib, vandetanib, sunitinib, cediranib) n'ont pas démontré d'efficacité significative justifiant une poursuite de leur développement dans cette indication. Le bevacizumab a démontré son efficacité en association avec la chimiothérapie de type cisplatine-pemetrexed (105) mais non en association au schéma cisplatine-gemcitabine (104) (cf chimiothérapie). Le nintedanib, anti-angiogénique inhibiteur de VEGFR, PDGFR et FGFR, a montré dans un essai de phase II en association à une chimiothérapie de type cisplatine-pemetrexed une amélioration significative de la survie sans progression et non significative de la survie par rapport à la chimiothérapie seule (130). Ceci a conduit à la réalisation d'un essai de phase III dont les résultats rapportés à l'ASCO 2018 ne montrent pas d'intérêt du nintedanib en association avec la chimiothérapie en termes de SSP (6,8 mois dans le bras nintedanib vs 7 mois) ou de survie globale (14,4 mois vs 16,1 mois dans le bras placebo) (131,132).

L'activité des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'*EGFR* de même que l'imatinib semble quasiment nulle en monothérapie.

Les inhibiteurs des histones-déacétylases n'ont pas confirmé leur efficacité potentielle. Alors que l'association acide valproïque à la doxorubicine donnait des résultats encourageant dans un essai de phase II, le vorinostat n'a pas confirmé son efficacité par rapport au placebo dans un essai de phase III (133).

Enfin, plusieurs approches ont pris pour cible la mésothéline avec anticorps anti-mésothéline tel que l'amatuximab en association avec cisplatine pemetrexed donnant des taux de réponse encourageants dans un essai de phase II (134) mais dont le développement a été arrêté en phase III de même que celui des anticorps conjugués à une toxine tels que l'anetumab ravtansine (arrêt développement en phase II).

Hormis le bevacizumab, il n'y a actuellement aucune place pour les thérapeutiques ciblées hors essai thérapeutique dans le mésothéliome pleural malin (135).

### 6. Immunothérapie par inhibiteurs des « checkpoints » de la réponse immunitaire

L'expression tumorale de PD-L1 apparaît plus importante dans les mésothéliomes d'histologie non-épithélioïde et semble ainsi corrélée à un pronostic plus sombre. Des taux et des durées de réponse intéressants (27-28%) ont été obtenus avec les anticorps anti-PD(L)1.

Le pembrolizumab a montré dans l'essai de phase II Keynote 028 un taux de réponses de 20% chez 25 patients pré-traités pour un mésothéliome pleural exprimant PD-L1 dans au moins 1% des cellules tumorales, une durée médiane de réponse de 12 mois, une médiane de survie sans progression de 5,4 mois et une survie médiane de 18 mois (136). L'étude PROMISE- meso de l'ETOP (9-15) de phase III a été rapportée à l'ESMO 2019 par S. Popat (137). Cent quarante-quatre patients, pré-traités par platine, ont été randomisés entre PEMBROLIZUMAB et GEMCITABINE / VINORELBINE. Alors que le taux de réponse est de 22% comme attendu, l'objectif principal n'est pas atteint : pas d'amélioration de la SSP avec relecture par un opérateur indépendant (2,5mois vs 3,4 mois : HR 1,06 (0,73- 1,53, p= 0, 76). La survie globale avec 63% de cross over ne montre pas de différence (10,7 vs 11,7mois : HR 1,04 (0,66-1,67), p=0,85).

Le profil de tolérance a été similaire à celui observé dans les CBNPC. Des taux de réponses plus faibles ont été observés avec l'avelumab, anticorps anti-PDL1 dans les mésothéliomes pré-traités (138). Les données obtenues avec le nivolumab sont assez similaires avec une relation inconstante de l'efficacité avec le niveau d'expression de PD-L1. Un essai de phase III évaluant le tremelimumab, anticorps anti-CTLA4, par rapport à un placebo en 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> ligne de traitement n'a pas montré d'impact sur la survie en dépit d'une discrète amélioration de la survie sans progression (139). L'association tremelimumab-durvalumab a montré en phase II chez des patients traités en 1<sup>ère</sup> ou seconde ligne un taux de réponses de 28% avec une SSP médiane de 5,7 mois (140). Le nivolumab et l'association nivolumab-ipilimumab ont été évalués dans l'essai de phase II randomisé MAPS2, incluant 125 patients en seconde ou troisième ligne. Le nivolumab en monothérapie a obtenu un taux de réponses de 18,5%, une médiane de survie sans progression de 4 mois et une survie globale médiane de 11,9 mois; l'association avec l'ipilimumab semble plus efficace (essai non comparatif), montrant un taux de réponses de 25,9% et une médiane de survie sans progression et de survie globale respectivement à 5,6 mois et 15,9 mois (141). Avec une médiane de suivi de 32 mois, les taux de survie à 2 ans étaient respectivement de 25,4% et 31,7% dans les bras nivolumab et ipilimumab +nivolumab respectivement confirmant avec un suivi prolongé les observations initiales. Par contre, il est noté 5 à 9% d'hyper-progressions, de très mauvais pronostic, justifiant une évaluation tumorale précoce à 6 semaines pour proposer un autre traitement. Les résultats de l'essai de phase III de 1<sup>ère</sup> ligne Checkmate 743 comparant l'association nivolumab-ipilimumab à la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne ont été rapportés au WCLC 2020. Il est positif sur son objectif principal avec amélioration de la survie globale (14,1 mois à 18,1 mois ; HR 0,74 (IC95% 0,60-0,91)). L'analyse de sous groupe a montré que l'intérêt de l'immunothérapie est surtout marqué dans le sous groupes des non épithéloïdes (8,8 mois vs 18, 1 mois ; HR 0,46 (IC95% 0,31-0,68))<sup>E</sup>. En seconde ligne, la RTU demandée après l'étude MAPS2 a été signée par l'ANSM mais les conditions d'acceptation et de remboursement ne sont pas connues au moment de la rédaction de ce document.

**OPTION :** Nivolumab/ipilimumab après première ligne de chimiothérapie par platine pemetrexed dans le cadre d'une RTU.

Une autre piste de développement de l'immunothérapie est la combinaison d'un anti-PD(L)-1 à la chimiothérapie cytotoxique de référence (sel de platine + pemetrexed) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement ; les résultats préliminaires de l'essai de phase II "Dream" sont encourageants avec un taux de réponses de 48% et une médiane de SSP de 6.2 mois (142). La place de l'adjonction d'un anti-PD(L)-1 à la chimiothérapie cytotoxique de 1<sup>ère</sup> ligne va faire l'objet d'essais randomisés comparatifs par rapport à la chimiothérapie seule.

Actuellement, aucune forme d'immunothérapie n'a d'autorisation de mise sur le marché en Europe ; il faudra attendre les résultats des essais de phase III en cours (tableau 4) pour évaluer sa place future en 1<sup>ère</sup> et seconde ligne de traitement, en monothérapie et en combinaison.

<sup>E</sup> Baas P et al. First-line nivolumab + ipilimumab vs chemotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma: CheckMate 743. WCLC 2020, #3

Molécule/ Etude	Ligne	RO(%)	SSP (mois)	SG (mois)	Impact de l'expression tumorale PDL1
<b>Pembrolizumab (Keynote 028)</b>	2	20%	5,4	18	Sélection sur PDL1+
<b>Pembrolizumab (kindler)</b>	2	21%	6,2	NR	Pas de corrélation avec RO
<b>Pembrolizumab (Metaxas)</b>	>2	18%	3,1	10,2	Corrélation avec réponse et SSP
<b>Nivolumab (Quispel JTO 2018)</b>	>1	24%	2,6	11,8	Pas de corrélation
<b>Nivolumab MERIT (143)</b>	>1	29%	6,1	17,3	Corrélation SSP, SG
<b>Avelumab (JAVELIN)</b>	>1	9,4%	4,1	10,9	Pas à priori avec SSP, corrélation avec RO ? (18,8%/7,4%)
<b>Durvalumab + Tremelimumab (NIBIT-MESO 1)</b>	1-2	28%	5,7	16,1	Pas de corrélation avec RO, DCR, SSP ou survie
<b>Nivolumab (MAPS2)</b>	2-3	18,5%	4	11,9	Corrélation avec RO et DCR
<b>Nivolumab + Ipilimumab (MAPS2)</b>	2-3	25,9%	5,6	15,9	Corrélation avec RO et DCR
<b>Cisplatine-pemetrexed+durvalumab (DREAM)</b>	1	48%	6,9	NA	Pas de données
<b>Pembro vs Vino/Gemci (PROMISE-meso)</b>	2	22%	2,5	10,7	Pas de différence selon expression PDL 1
<b>Nivolumab/ipilimumab vs platine-pemetrexed (CM-743)</b>	1	40%	6,8	18,1	Corrélation avec SG

NR : Non rapportée - RO : Réponse Objective SSP: survie sans progression - SG : survie globale – NA : Non Atteinte

**Tableau 3 - Synthèse des études ayant évalué une immunothérapie dans le mésothéliome pleural malin**

Etude	Phase	Ligne	Design de l'étude	Objectif principal
<b>IFCT 1901/IND227</b>	II-III	1	Pembrolizumab vs Pembrolizumab+cisplatine+pemetrexed vs Cisplatine+pemetrexed	SSP
<b>CONFIRM</b>	III	>3	Nivolumab vs placebo	SG
<b>BEAT meso</b>	III	1	platine pemetrexed bevacizumab atezolizumab vs platine pemetrexed	SSP, SG
<b>DREAM 3R</b>	III	1	Platine pemetrexed durvalumab vs platine pemetrexed	SG

**Tableau 4 – Etudes évaluant les inhibiteurs de checkpoint dans le mésothéliome pleural malin.**

## SYNTHESE DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

D'après (47,49,50,144–146).

### 1. Notion de "résécabilité" chirurgicale du mésothéliome pleural malin

La possibilité d'effectuer une résection complète d'un mésothéliome pleural malin est très discutée, voire illusoire sur le plan microscopique. Une première difficulté provient du fait que le staging pré-opératoire sous-estime fréquemment l'extension réelle de la maladie. La seconde difficulté est liée à l'absence de consensus sur les modalités et l'intérêt en termes de survie d'une résection chirurgicale du mésothéliome pleural malin, ce qui implique que la prise en charge des patients va notablement différer d'une équipe multidisciplinaire à l'autre. La chirurgie va donc être effectuée dans l'optique d'une cytoréduction tumorale maximale, l'importance du volume tumoral résiduel ayant une signification pronostique ; la pleurectomie-décortication +/- élargie, chirurgie à visée de réduction tumorale, est envisageable dans les stades I, II et IIIA de la nouvelle classification, lorsque l'atteinte de la plèvre viscérale est focale, non confluyente, sans invasion majeure des scissures, après avis RCP NETMESO/MESOCLIN.

La pleuro-pneumonectomie élargie est associée à une morbidité-mortalité importante et ne doit être discutée exceptionnellement que dans le cadre d'une RCP pluridisciplinaire nationale NETMESO/MESOCLIN impliquant des équipes expérimentées chez des patients jeunes et médicalement aptes à tolérer une pneumonectomie.

### 2. Quelle prise en charge doit-on proposer à un patient atteint d'un mésothéliome pleural malin non résécable ?

#### 2.1. Chimiothérapie

Les patients d'âge inférieur à 75 ans, dont l'état général est conservé, doivent bénéficier d'une chimiothérapie de première ligne par cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> – pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> et bevacizumab 15 mg/kg administrée toutes les 3 semaines avec une supplémentation vitaminique B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débiter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie, ceci en l'absence de contre-indication à l'utilisation du bevacizumab. Cette phase d'induction est suivie d'une maintenance par bevacizumab. L'association cisplatine-gemcitabine peut être considérée comme des alternatives acceptables au schéma de référence. Six cycles de chimiothérapie maximum sont classiquement proposés.

En cas de contre-indication à l'utilisation du cisplatine, l'association carboplatine (AUC 5) + pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> administrée toutes les 3 semaines avec la même supplémentation vitaminique peut être utilisée (6 cycles maximum). L'administration du pemetrexed n'est possible qu'avec une clairance de la créatinine ≥ 45 mL/mn.

Après avis d'une RCP, une monothérapie par pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> administrée toutes les 3 semaines avec supplémentation vitaminique B9-B12 peut être proposée chez les patients âgés ou fragilisés. Une monothérapie par gemcitabine ou par vinorelbine peut être considérée comme une alternative acceptable. En cas de ré-évolution tumorale après obtention d'une réponse ou stabilisation lors de la première ligne de chimiothérapie, il n'existe aucune association validée en seconde ligne de traitement. En cas d'intervalle libre important après la première ligne de traitement, on peut proposer la reprise de la même chimiothérapie (en utilisant plutôt le carboplatine en substitution du cisplatine) ou une monothérapie par pemetrexed.

L'immunothérapie par anti-PD-1 (Nivolumab...) +/- anti-CTLA4 (Ipilimumab) est à discuter mais n'a pas d'AMM à la date de rédaction de ce document (une demande de RTU a été déposée). La gemcitabine ou la vinorelbine en monothérapie semblent douées d'une certaine activité dans ce contexte.

## 2.2. Radiothérapie

Une irradiation des trajets de ponction, drainage ou thoracoscopie (3 fractions de 7 Gy) peut être réalisée.  
Une radiothérapie antalgique peut être proposée en cas d'atteinte pariétale algique.

## 2.3. Soins de support

Une symphyse pleurale en cas d'épanchement significatif doit être envisagée.  
Les soins de support doivent être systématiquement entrepris dès la prise en charge, avec une réévaluation périodique, notamment pour le traitement antalgique.  
Les formes inflammatoires avec atteinte de l'état général (PS > 2) ne relèvent que des soins de support.

## 3. Quelle prise en charge doit-on proposer à un patient atteint d'un mésothéliome pleural malin chirurgicalement résécable?

### 3.1. Mésothéliome sarcomatoïde ou biphasique ou facteurs pronostiques défavorables

La pleuro-pneumectomie extra-pleurale est a priori contre-indiquée.  
Une pleurectomie+/-décortication peut être proposée chez des patients dont l'état général est conservé, avec un stade IA ou IB, permettant l'obtention d'une symphyse pleurale et après discussion en RCP NETMESO/MESOCLIN.  
Dans les autres cas, la prise en charge rejoint celle des stades plus avancés.

### 3.2. Mésothéliome épithélioïde avec facteurs de "bon pronostic"

Stades IA ou IB : une pleurectomie+/-décortication peut être proposée en fonction de l'état physiologique du patient. En l'absence de résection chirurgicale, la prise en charge rejoint celle des formes plus avancées.  
Stades II-III A : une pleurectomie-décortication "étendue" peut être discutée dans le cadre d'une RCP ; dans le cas contraire, la prise en charge rejoint celle des stades plus avancés.  
Du fait de sa morbidité et de l'absence de démonstration de bénéfice de survie, la PPE ne doit être discutée que dans le cadre d'une RCP NETMESO/MESOCLIN nationale impliquant des équipes expérimentées chez des patients jeunes et médicalement aptes à tolérer une pneumonectomie.

## 4. Surveillance

Aucun consensus n'existe concernant les modalités et la fréquence de surveillance, que le patient ait été traité par chimiothérapie et/ou chirurgie.

## ALGORITHME THERAPEUTIQUE

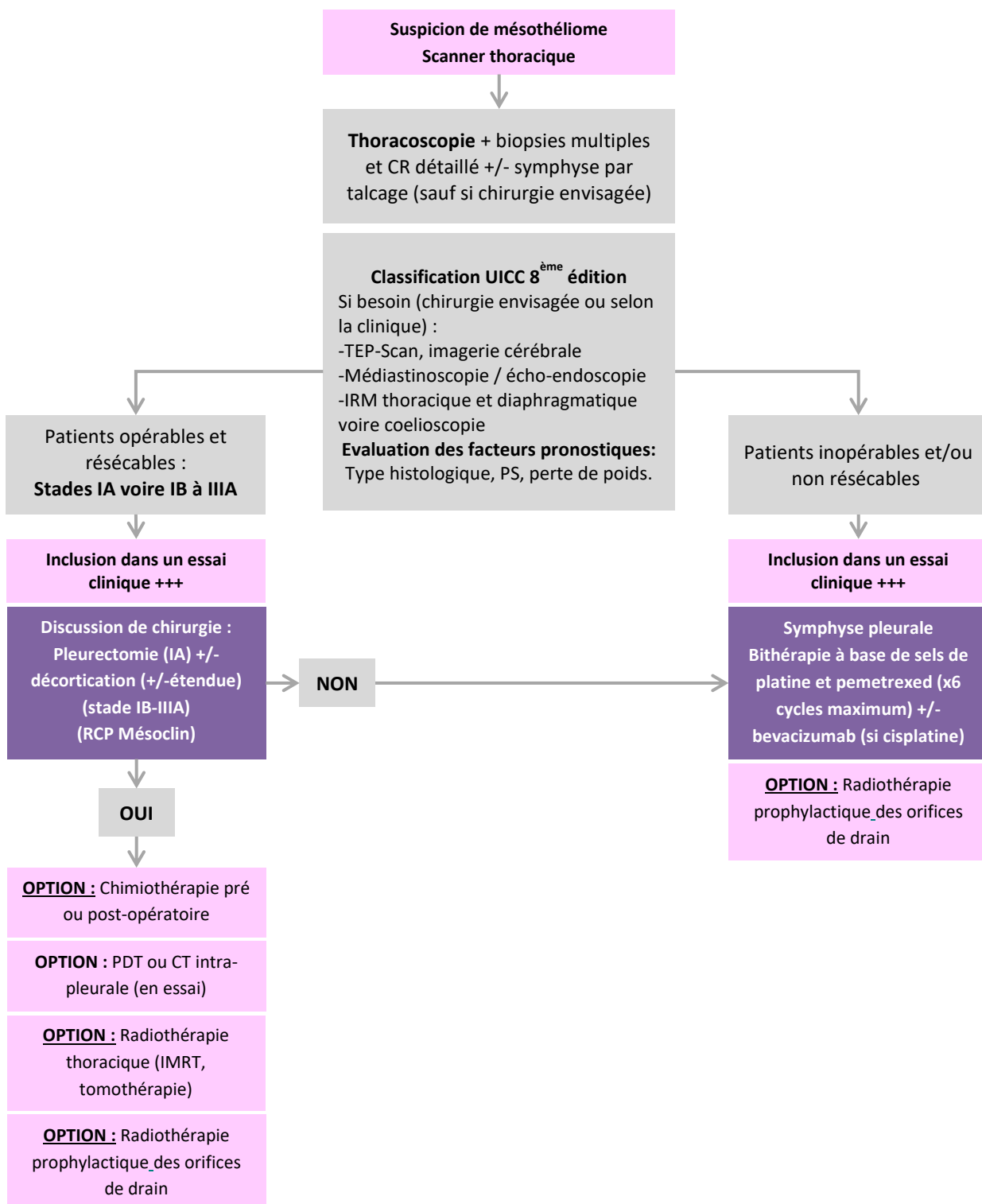


Figure 2 – Algorithme décisionnel devant un mésothéliome pleural

## MODALITES DE REPARATION DES MPM RECONNAISSANCE EN MALADIE PROFESSIONNELLE ET/OU PAR LE FOND D'INDEMNISATION DES VICTIMES DE L'AMIANTE (FIVA)

L'intérêt de la déclaration d'un cancer professionnel est double : il permet pour le patient une meilleure indemnisation, qui peut être transmise aux ayants-droits (épouse, enfants scolarisés) sous forme d'une rente et contribue à la prise de conscience des risques en milieu professionnel.

La procédure de déclaration est initiée par le médecin qui établit le diagnostic de mésothéliome pleural malin par la rédaction d'un certificat médical initial précisant la nature de la maladie. Le patient doit être informé du lien possible entre le mésothéliome et son activité professionnelle. Il lui appartient de déclarer cette maladie auprès de l'organisme de protection sociale (Caisse Primaire d'Assurance Maladie pour le régime général). Le dossier de déclaration comporte un formulaire administratif et le certificat médical initial en deux exemplaires. Il est utile d'y joindre tous les éléments concernant l'exposition sur l'ensemble de la carrière professionnelle. Les consultations de pathologie professionnelle apportent souvent une aide efficace. Le tableau correspondant au mésothéliome est le tableau n°30 du Régime Général et le n°47 du Régime Agricole ; la liste des travaux susceptibles de comporter une exposition à l'amiante est indicative et non limitative. Il n'y a pas de durée minimale d'exposition et le délai de prise en charge est de 40 ans.

La Caisse de Sécurité Sociale doit donner sa réponse dans un délai de 3 mois à compter de la date de réception de la déclaration. En cas de refus, il faut engager des démarches de contestation souvent difficiles. Les procédures de déclaration et de contestation varient selon les régimes de protection sociale, en particulier pour la fonction publique, où elles sont plus complexes. L'aide des associations (ANDEVA, FNATH, Ligue Nationale contre le Cancer) est précieuse pour la défense des patients devant les juridictions sociales.

Le Fond d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante (FIVA), créé en 2000, a pour but d'indemniser les préjudices des victimes de l'amiante et de leurs ayants-droits, en complément de l'indemnisation éventuelle des régimes de Sécurité Sociale (réparation intégrale), que l'exposition soit professionnelle ou environnementale, quel que soit le statut de la personne (salariés, fonctionnaires, artisans, sans emploi...). Il est également destiné à éviter les procédures contentieuses.

Le mésothéliome est une maladie à déclaration obligatoire (clinicien ou anatomopathologiste) à l'INVS depuis le 1/1/2012<sup>F</sup>.

A ce jour, tous les cas doivent être enregistrés dans le cadre de la RCP régionale de recours, dédiée aux mésothéliomes pleuraux malins (NETMESO/MESOCLIN) par le biais de la solution technique habituelle pour chaque région. Un nouveau mode d'enregistrement en ligne (fiche RCP), commun, national sera déployé en 2019 pour les RCP NETMESO/MESOCLIN régionales et nationale.

<sup>F</sup> Formulaires disponibles sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Travail-et-sante/Declaration-obligatoire-des-mesotheliomes/Comment-notifier-cette-maladie>



## REFERENCES

1. Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med.* 13 oct 2005;353(15):1591-603.
2. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer.* févr 1999;79(3-4):666-72.
3. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med.* oct 1960;17:260-71.
4. Panou V, Gadiraju M, Wolin A, Weipert CM, Skarda E, Husain AN, et al. Frequency of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Malignant Mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 oct 2018;36(28):2863-71.
5. Klebe S, Driml J, Nasu M, Pastorino S, Zangiabadi A, Henderson D, et al. BAP1 hereditary cancer predisposition syndrome: a case report and review of literature. *Biomark Res.* 2015;3:14.
6. 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.
7. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, Kindler HL, Gill RR, Remy-Jardin M, et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* janv 2020;15(1):29-49.
8. Travis WD, Weltgesundheitsorganisation, International Agency for Research on Cancer, éditeurs. WHO classification of tumours of lung, pleura, thymus and heart: ... reflects the views of a working group that convened for a consensus and editorial meeting at the International Agency for Research on Cancer, Lyon, April 24 - 26, 2014. 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. 412 p. (World Health Organization Classification of tumours).
9. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD, World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* févr 2016;11(2):142-54.
10. Hwang HC, Pyott S, Rodriguez S, Cindric A, Carr A, Michelsen C, et al. BAP1 Immunohistochemistry and p16 FISH in the Diagnosis of Sarcomatous and Desmoplastic Mesotheliomas. *Am J Surg Pathol.* mai 2016;40(5):714-8.
11. Galateau-Salle F, Gilg Soit Ilg A, Le Stang N, Brochard P, Paire JC, Astoul P, et al. [The French mesothelioma network from 1998 to 2013]. *Ann Pathol.* févr 2014;34(1):51-63.
12. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest.* oct 1995;108(4):1122-8.
13. Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* avr 1996;111(4):815-25; discussion 825-826.
14. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* nov 2012;7(11):1631-9.
15. Nowak AK, Chansky K, Rice DC, Pass HI, Kindler HL, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the T descriptors in the forthcoming Eighth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 23 sept 2016;
16. Pass H, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Improving Staging of a Rare Disease Through International Participation. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 23 sept 2016;
17. Rice D, Chansky K, Nowak A, Pass H, Kindler H, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 23 sept 2016;
18. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, Nowak AK, Pass HI, Rice DC, et al. Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 26 sept 2016;
19. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg.* nov 1999;68(5):1799-804.
20. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest.* mars 1998;113(3):723-31.
21. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeek J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janv 1998;16(1):145-52.
22. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax.* sept 2000;55(9):731-5.
23. Fennell DA, Parmar A, Shamash J, Evans MT, Sheaff MT, Sylvester R, et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2005;23(1):184-9.
24. Bénard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest.* sept 1998;114(3):713-22.
25. Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth.* juill 2005;49 Suppl 1:S27-32.
26. Nowak AK, Armato SG, Ceresoli GL, Yildirim H, Francis RJ. Imaging in pleural mesothelioma: a review of imaging research presented at the 9th International Meeting of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer Amst Neth.* oct 2010;70(1):1-6.
27. Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, Panicek DM, Caravelli JF, Eisen C. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* avr 1999;172(4):1039-47.
28. Knuttilla A, Halme M, Kivisaari L, Kivisaari A, Salo J, Mattson K. The clinical importance of magnetic resonance imaging versus computed tomography in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth.* déc 1998;22(3):215-25.

29. Steinert HC, Santos Dellea MM, Burger C, Stahel R. Therapy response evaluation in malignant pleural mesothelioma with integrated PET-CT imaging. *Lung Cancer Amst Neth.* juill 2005;49 Suppl 1:S33-35.
30. Zielinski M, Hauer J, Hauer L, Pankowski J, Nabialek T, Szlubowski A. Staging algorithm for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* févr 2010;10(2):185-9.
31. Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S, Sasse KC, Merrick SH, Hawkins R, et al. Positron emission tomography with f18-fluorodeoxyglucose in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juill 2000;120(1):128-33.
32. Gerbaudo VH, Britz-Cunningham S, Sugarbaker DJ, Treves ST. Metabolic significance of the pattern, intensity and kinetics of 18F-FDG uptake in malignant pleural mesothelioma. *Thorax.* déc 2003;58(12):1077-82.
33. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, Richards W, Mentzer SJ, Lee TH, et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1993;11(6):1172-8.
34. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* janv 1999;117(1):54-63; discussion 63-65.
35. Pass HI, Kranda K, Temack BK, Feuerstein I, Steinberg SM. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol.* mai 1997;4(3):215-22.
36. Pass H. Surgery and mesothelioma: if not randomization, at least standardization and registration! *Lung Cancer Amst Neth.* janv 2011;71(1):1-2.
37. Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* août 2011;6(8):1304-12.
38. Rice D. Standardizing surgical treatment in malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg.* nov 2012;1(4):497-501.
39. Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M, Bergmann T, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer Amst Neth.* janv 2011;71(1):75-81.
40. Rusch V, Saltz L, Venkatraman E, Ginsberg R, McCormack P, Burt M, et al. A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1994;12(6):1156-63.
41. Martini N, McCormack PM, Bains MS, Kaiser LR, Burt ME, Hilaris BS. Pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* janv 1987;43(1):113-20.
42. Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT, Jänne PA, Chirieac LR, et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2006;24(10):1561-7.
43. Miles EF, Larrier NA, Kelsey CR, Hubbs JL, Ma J, Yoo S, et al. Intensity-modulated radiotherapy for resected mesothelioma: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2008;71(4):1143-50.
44. Giraud P, Sylvestre A, Zefkili S, Lisbona A, Bonnette P, Le Pimpec Barthes F, et al. Helical tomotherapy for resected malignant pleural mesothelioma: dosimetric evaluation and toxicity. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* nov 2011;101(2):303-6.
45. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, Waller DA, Coonar AS, Bennett M, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 20 sept 2014;384(9948):1118-27.
46. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mars 2008;135(3):620-6, 626.e1-3.
47. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, Cane P, McLean E, Landau D, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* avr 2012;7(4):737-43.
48. Cao C, Tian D, Manganas C, Matthews P, Yan TD. Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg.* nov 2012;1(4):428-37.
49. Kaufman AJ, Flores RM. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol.* juin 2011;12(2):201-16.
50. Zauderer MG, Krug LM. The evolution of multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol.* juin 2011;12(2):163-72.
51. de Perrot M, Feld R, Cho BCJ, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2009;27(9):1413-8.
52. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2009;27(18):3007-13.
53. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, Van de Pol M, Hasan B, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J.* déc 2010;36(6):1362-9.
54. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol.* août 2011;12(8):763-72.
55. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 sept 2004;22(17):3451-7.
56. Cao CQ, Yan TD, Bannon PG, McCaughan BC. A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* oct 2010;5(10):1692-703.
57. Chang MY, Sugarbaker DJ. Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant pleural mesothelioma: techniques and complications. *Thorac Surg Clin.* nov 2004;14(4):523-30.

58. Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth.* févr 2014;83(2):240-5.
59. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* févr 2015;99(2):472-80.
60. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayton H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* mars 2010;35(3):479-95.
61. Lindén CJ, Mercke C, Albrechtsson U, Johansson L, Ewers SB. Effect of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas: a nonrandomized phase II study. *Eur Respir J.* déc 1996;9(12):2565-72.
62. Law MR, Gregor A, Hodson ME, Bloom HJ, Turner-Warwick M. Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax.* avr 1984;39(4):255-9.
63. Ung YC, Yu E, Falkson C, Haynes AE, Stys-Norman D, Evans WK, et al. The role of radiation therapy in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juill 2006;80(1):13-8.
64. Ashton M, O'Rourke N, Currie S, Rimner A, Chalmers A. The role of radical radiotherapy in the management of malignant pleural mesothelioma: A systematic review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2017;125(1):1-12.
65. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* oct 2001;122(4):788-95.
66. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, Opitz I, Beyeler M, Ochsenein A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* déc 2015;16(16):1651-8.
67. Forster KM, Smythe WR, Starkschall G, Liao Z, Takanaka T, Kelly JF, et al. Intensity-modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma: clinical implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2003;55(3):606-16.
68. Chance WW, Rice DC, Allen PK, Tsao AS, Fontanilla HP, Liao Z, et al. Hemithoracic intensity modulated radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: toxicity, patterns of failure, and a matched survival analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2015;91(1):149-56.
69. Perrot M de, Wu L, Wu M, Cho BCJ. Radiotherapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol.* sept 2017;18(9):e532-42.
70. Allen AM, Czerminska M, Jänne PA, Sugarbaker DJ, Bueno R, Harris JR, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2006;65(3):640-5.
71. Rice DC, Smythe WR, Liao Z, Guerrero T, Chang JY, McAleer MF, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2007;69(2):350-7.
72. Kristensen CA, Nøttrup TJ, Berthelsen AK, Kjaer-Kristoffersen F, Ravn J, Sørensen JB, et al. Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juill 2009;92(1):96-9.
73. Minatel E, Trovo M, Bearz A, Di Maso M, Baresic T, Drigo A, et al. Radical Radiation Therapy After Lung-Sparing Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: Survival, Pattern of Failure, and Prognostic Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2015;93(3):606-13.
74. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, Adusumilli PS, Parhar PK, Wu AJ, et al. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 août 2016;34(23):2761-8.
75. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, Krug LM, Yorke E, Sima CS, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2012;83(4):1278-83.
76. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, Adusumilli PS, Parhar PK, Wu AJ, et al. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 août 2016;34(23):2761-8.
77. Clive AO, Taylor H, Dobson L, Wilson P, de Winton E, Panakis N, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* août 2016;17(8):1094-104.
78. Zalcman G, Brosseau S, Scherpereel A. Prophylactic radiotherapy to prevent procedure-tract metastases. *Lancet Oncol.* oct 2016;17(10):e417.
79. Bayman N, Appel W, Ashcroft L, Baldwin DR, Bates A, Darlison L, et al. Prophylactic Irradiation of Tracts in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: An Open-Label, Multicenter, Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mai 2019;37(14):1200-8.
80. Bergamin S, Tio M, Stevens MJ. Prophylactic procedure tract radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Radiat Oncol.* nov 2018;13:38-43.
81. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest.* sept 1995;108(3):754-8.
82. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, Cameron F, Spry NA, DeMelker Y, et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer.* 5 juill 2004;91(1):9-10.
83. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenemin R, Hill J. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juill 2007;84(1):18-22.
84. Bayman N, Ardron D, Ashcroft L, Baldwin DR, Booton R, Darlison L, et al. Protocol for PIT: a phase III trial of prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma following invasive chest wall intervention. *BMJ Open.* 27 janv 2016;6(1):e010589.
85. Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin Oncol.* févr 1990;13(1):4-9.
86. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura--a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 1999;43(3):511-6.
87. Davis SR, Tan L, Ball DL. Radiotherapy in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura, with special reference to its use in palliation. *Australas Radiol.* août 1994;38(3):212-4.

88. van Klaveren RJ, Aerts JGJV, de Bruin H, Giaccone G, Manegold C, van Meerbeeck JP. Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth.* janv 2004;43(1):63-9.
89. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* févr 2004;15(2):257-60.
90. Armato SG, Nowak AK. Revised Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for Assessment of Response in Malignant Pleural Mesothelioma (Version 1.1). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* juill 2018;13(7):1012-21.
91. Scagliotti GV, Shin D-M, Kindler HL, Vasconcelles MJ, Keppler U, Manegold C, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 avr 2003;21(8):1556-61.
92. Baas P, Ardizzoni A, Grossi F, Nackaerts K, Numico G, Van Marck E, et al. The activity of raltitrexed (Tomudex) in malignant pleural mesothelioma: an EORTC phase II study (08992). *Eur J Cancer Oxf Engl.* févr 2003;39(3):353-7.
93. Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2000;18(23):3912-7.
94. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CMB, Lowry E, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 17 mai 2008;371(9625):1685-94.
95. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer Amst Neth.* nov 2002;38(2):111-21.
96. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 juill 2003;21(14):2636-44.
97. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 oct 2005;23(28):6881-9.
98. van Haarst JMW, Baas P, Manegold C, Schouwink JH, Burgers JA, de Bruin HG, et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer.* 1 févr 2002;86(3):342-5.
99. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G, Segal A, Fielding D, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer.* 27 août 2002;87(5):491-6.
100. Hughes A, Calvert P, Azzabi A, Plummer R, Johnson R, Rusthoven J, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of pemetrexed and carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 août 2002;20(16):3533-44.
101. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2006;24(9):1443-8.
102. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* juill 2008;3(7):756-63.
103. Sørensen JB, Frank H, Palshof T. Cisplatin and vinorelbine first-line chemotherapy in non-resectable malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer.* 8 juill 2008;99(1):44-50.
104. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, Lu C, Krug LM, Stevenson JP, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juill 2012;30(20):2509-15.
105. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2 avr 2016;387(10026):1405-14.
106. O'Brien MER, Watkins D, Ryan C, Priest K, Corbishley C, Norton A, et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* févr 2006;17(2):270-5.
107. Dudek AZ, Wang X, Gu L, Duong S, Stinchcombe TE, Kratzke R, et al. Randomized Study of Maintenance Pemetrexed Versus Observation for Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: CALGB 30901. *Clin Lung Cancer.* nov 2020;21(6):553-561.e1.
108. Jassem J, Ramlaou R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2008;26(10):1698-704.
109. Taylor P, Castagneto B, Dark G, Marangolo M, Scagliotti GV, van Klaveren RJ, et al. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* juill 2008;3(7):764-71.
110. Sørensen JB, Sundstrøm S, Perell K, Thielsen A-K. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* févr 2007;2(2):147-52.
111. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, Tiseo M, Ceresoli GL, Collovà E, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer Amst Neth.* mars 2012;75(3):360-7.
112. Zalcman G, Bergot E, Lechapt E. Pemetrexed re-challenge in pleural malignant mesothelioma: an option for a subset of patients initially treated with pemetrexed-platinum doublets in the first-line setting? *Lung Cancer Amst Neth.* avr 2011;72(1):1-2.
113. Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T, Riviere A, Viala J, Daniel C, et al. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 janv 2003;21(2):349-54.
114. Stebbing J, Powles T, McPherson K, Shamash J, Wells P, Sheaff MT, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth.* janv 2009;63(1):94-7.
115. Ceresoli GL, Zucali PA, Gianoncelli L, Lorenzi E, Santoro A. Second-line treatment for malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev.* févr 2010;36(1):24-32.
116. Ratto GB, Civalleri D, Esposito M, Spessa E, Alloisio A, De Cian F, et al. Pleural space perfusion with cisplatin in the multimodality treatment of malignant mesothelioma: a feasibility and pharmacokinetic study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* avr 1999;117(4):759-65.

117. Colleoni M, Sartori F, Calabro F, Nelli P, Vicario G, Sgarbossa G, et al. Surgery followed by intracavitary plus systemic chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Tumori*. févr 1996;82(1):53-6.
118. Lee JD, Perez S, Wang HJ, Figlin RA, Holmes EC. Intrapleural chemotherapy for patients with incompletely resected malignant mesothelioma: the UCLA experience. *J Surg Oncol*. déc 1995;60(4):262-7.
119. Sauter ER, Langer C, Coia LR, Goldberg M, Keller SM. Optimal management of malignant mesothelioma after subtotal pleurectomy: revisiting the role of intrapleural chemotherapy and postoperative radiation. *J Surg Oncol*. oct 1995;60(2):100-5.
120. Rice TW, Adelstein DJ, Kirby TJ, Saltarelli MG, Murthy SR, Van Kirk MA, et al. Aggressive multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. juill 1994;58(1):24-9.
121. Monneuse O, Beaujard AC, Guibert B, Gilly FN, Mulsant P, Carry PY, et al. Long-term results of intrathoracic chemohyperthermia (ITCH) for the treatment of pleural malignancies. *Br J Cancer*. 16 juin 2003;88(12):1839-43.
122. van Ruth S, Baas P, Haas RLM, Rutgers EJT, Verwaal VJ, Zoetmulder F a. N. Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. mars 2003;10(2):176-82.
123. Yellin A, Simansky DA, Paley M, Refaely Y. Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience. *Cancer*. 15 oct 2001;92(8):2197-203.
124. Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Thomas G, Russo A, Smith P, et al. Phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunochemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. déc 1997;4(8):628-33.
125. Friedberg JS, Simone CB, Culligan MJ, Barsky AR, Doucette A, McNulty S, et al. Extended Pleurectomy-Decontamination-Based Treatment for Advanced Stage Epithelial Mesothelioma Yielding a Median Survival of Nearly Three Years. *Ann Thorac Surg*. mars 2017;103(3):912-9.
126. Baas P, Murrer L, Zoetmulder FA, Stewart FA, Ris HB, van Zandwijk N, et al. Photodynamic therapy as adjuvant therapy in surgically treated pleural malignancies. *Br J Cancer*. 1997;76(6):819-26.
127. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I, Bignon J, Vanderschueren R, Guerin JC, et al. Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer*. 1 nov 1994;74(9):2460-7.
128. Astoul P, Picat-Joossen D, Viallat JR, Boutin C. Intrapleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a Phase II study. *Cancer*. 15 nov 1998;83(10):2099-104.
129. Scherpereel A, Wallyn F, Albelda SM, Munck C. Novel therapies for malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol*. mars 2018;19(3):e161-72.
130. Grosso F, Steele N, Novello S, Nowak AK, Popat S, Greillier L, et al. Nintedanib Plus Pemetrexed/Cisplatin in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: Phase II Results From the Randomized, Placebo-Controlled LUME-Meso Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2017;35(31):3591-600.
131. Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, Nakano T, van Meerbeeck J, Popat S, et al. Nintedanib in combination with pemetrexed and cisplatin for chemotherapy-naïve patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. juill 2019;7(7):569-80.
132. Tsao AS, Miao J, Wistuba II, Vogelzang NJ, Heymach JV, Fossella FV, et al. Phase II Trial of Cediranib in Combination With Cisplatin and Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma (SWOG S0905). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2019;37(28):2537-47.
133. Krug LM, Kindler HL, Calvert H, Manegold C, Tsao AS, Fennell D, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. avr 2015;16(4):447-56.
134. Hassan R, Kindler HL, Jahan T, Bazhenova L, Reck M, Thomas A, et al. Phase II clinical trial of amatuximab, a chimeric antimesothelin antibody with pemetrexed and cisplatin in advanced unresectable pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 déc 2014;20(23):5927-36.
135. Greillier L, Marco S, Barlesi F. Targeted therapies in malignant pleural mesothelioma: a review of clinical studies. *Anticancer Drugs*. mars 2011;22(3):199-205.
136. Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. mai 2017;18(5):623-30.
137. Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, Shah R, O'Brien M, Pope A, et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. déc 2020;31(12):1734-45.
138. Hassan R, Thomas A, Nemunaitis JJ, Patel MR, Bennouna J, Chen FL, et al. Efficacy and Safety of Avelumab Treatment in Patients With Advanced Unresectable Mesothelioma: Phase 1b Results From the JAVELIN Solid Tumor Trial. *JAMA Oncol*. 3 janv 2019;
139. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, Aerts J, Perez SC, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol*. sept 2017;18(9):1261-73.
140. Calabrò L, Morra A, Giannarelli D, Amato G, D'Incecco A, Covre A, et al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(6):451-60.
141. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Dô P, Bylicki O, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. janv 2019 [cité 28 janv 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518307654>
142. Nowak AK, Lesterhuis WJ, Kok P-S, Brown C, Hughes BG, Karikios DJ, et al. Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma (DREAM): a multicentre, single-arm, phase 2 trial with a safety run-in. *Lancet Oncol*. sept 2020;21(9):1213-23.
143. Okada M, Kijima T, Aoe K, Kato T, Fujimoto N, Nakagawa K, et al. Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT). *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 sept 2019;25(18):5485-92.
144. Société de Pneumologie de Langue Française. [The French language Society of Pneumology guidelines on the pleural mesothelioma]. *Rev Mal Respir*. juin 2006;23(3 Suppl):6S80-86S92.



Mésothéliome pleural malin

145. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 avr 2009;27(12):2081-90.
146. Ray M, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment. Chest. sept 2009;136(3):888-96.

## DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

Les personnes ci-dessous ont déclaré des liens d'intérêt en oncologie thoracique pour des participations à des congrès, séminaires ou formations ; des bourses ou autre financement ; des rémunérations personnelles ; des intéressements ; ou tout autre lien pertinent dans les 3 dernières années :

AUDIGIER-VALETTE C : Roche, Abbvie, BMS, MSD, Takeda, Boehringer, AstraZeneca, Pfizer, Novartis, IPSEN.  
BARANZELLI A. : BMS, Astra Zeneca  
BAYCE BLEUEZ S : Roche, AMGEN, Training  
BOMBARON P : Roche, AstraZeneca, BMS, Boehringer.  
BREVET M : Astra Zeneca  
CONFAVREUX C : Amgen, Lilly, MSD  
COURAUD S. : Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, Laidet, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics, Takeda, Vitalaire.  
DARRASON M : BMS, CCC  
DELCLAUX B : BMS, Boehringer, AstraZeneca, MSD, Roche.  
FALCHERO L : Amgen, Roche, Boehringer, AstraZeneca, Pfizer, MSD, BMS, Novartis.  
FAVIER L : Takeda, MSD, AstraZeneca, Roche.  
FOURNEL P : ABBEVIE, Lilly, Amgen, BMS, MSD, Roche, Pfizer, AstraZeneca, Takeda, Novartis.  
JANICOT H : Boehringer, MSD.  
KARDEBAI COURECHE G : Boehringer  
LOCATELLI SANCHEZ M : Roche, BMS, AstraZeneca, LFB.  
MARTEL LAFFAY I : Lilly, Astrazeneca, Roche  
MASCAUX C : Astrazeneca, Roche, Pfizer, BMS, MSD, Kephren, BI, Takeda  
MASTROIANNI B : Amgen, Roche, BMS, Astra Zeneca, Vifor, Merck, Takeda, Novartis  
MORO-SIBILOT D : Roche, Pfizer, Lilly, MSD, BMS, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Abbvie  
ODIER L : Pfizer.  
PEROL M : Roche, AstraZeneca, Boehringer, Takeda, BMS, MSD, Pfizer, Chugai, Amgen, Novartis, Illumina, Gritstone.  
PIERRET T : BMS  
SAKHRI L : Pfizer, BMS, MSD, Vitalaire.  
SCHERPEREEL A : Astrazeneca, BMS, MSD, Roche, Trizell, Amphera, Boehringer, Pfizer.  
SOUQUET P-J : Amgen, AstraZeneca, BI, Chugai, P Fabre, Lilly, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Roche, Takeda, Bayer, Merck, Regeneron, Mylan, Leopharma.  
SWALDUZ A : BMS, Lilly, Pfizer, Roche, Takeda, Boehringer, Astra Zeneca  
TAVIOT B : Ellivie, BMS.  
THIBONNIER L : Chugai, AIRRA, Roche, Vivisol, Boehringer, Astra Zeneca  
TISSOT C : BMS, Amgen, Astrazeneca, MSD, Roche.  
TOFFART AC : Roche, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Astra Zeneca, Boehringer.  
ZALCMAN G : Roche, AstraZeneca, BMS, Pfizer, Amgen, Abbvie, Takeda, Novartis, GSK.

Les autres participants et membres des groupes de travail n'ont déclaré aucun lien d'intérêt en oncologie thoracique.  
Aucun participant ou membre d'un groupe de travail n'a rapporté de lien d'intérêt avec l'industrie du tabac


## MENTIONS LEGALES


La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2021) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2021 d'ARISTOT sont : **Astra Zeneca, MSD et Roche.**

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2021 sont coordonnés et mis en forme par Sébastien Couraud, assisté de Mme Christelle Chastand. Ils sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par le(s) partenaire(s) dûment autorisé(s) et mandaté(s) par ARISTOT.

### Pour citer le référentiel :

 Locatelli-Sanchez M, Foucher P, Avrillon V, Scherpereel A, Zalcman G, et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique et du réseau NETMESO/MESOCLIN. Référentiel sur le Mésothéliome Malin de la plèvre : actualisation 2021. ARISTOT 2021. Accessible sur <http://referentiels-aristot.com/>

 Locatelli-Sanchez M, Foucher P, Pérol M, Scherpereel A, Zalcman G, on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology and NETMESO/MESOCLIN network. [Guidelines on Malignant Mesothelioma of the pleura: 2021 Update]. ARISTOT/NETMESO 2021 [French], Available from <http://referentiels-aristot.com/>

### Licence :



Cette œuvre est mise à disposition sous licence CC BY-NC-ND 4.0 :

**Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.**

-Avertissement-

Ceci est un résumé (et non pas un substitut) de la licence.

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- L'Offrant ne peut retirer les autorisations concédées par la licence tant que vous appliquez les termes de cette licence.

Selon les conditions suivantes :

- Attribution — Vous devez créditer l'Œuvre, intégrer un lien vers la licence et indiquer si des modifications ont été effectuées à l'Œuvre. Vous devez indiquer ces informations par tous les moyens raisonnables, sans toutefois suggérer que l'Offrant vous soutient ou soutient la façon dont vous avez utilisé son Œuvre.
- Pas d'Utilisation Commerciale — Vous n'êtes pas autorisé à faire un usage commercial de cette Œuvre, tout ou partie du matériel la composant.
- Pas de modifications — Dans le cas où vous effectuez un remix, que vous transformez, ou créez à partir du matériel composant l'Œuvre originale, vous n'êtes pas autorisé à distribuer ou mettre à disposition l'Œuvre modifiée.
- Pas de restrictions complémentaires — Vous n'êtes pas autorisé à appliquer des conditions légales ou des mesures techniques qui restreindraient légalement autrui à utiliser l'Œuvre dans les conditions décrites par la licence.

Pour voir une copie de cette licence, visitez <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> ou écrivez à Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Pour toute demande d'utilisation commerciale ou de modification, veuillez contacter :

Association ARISTOT  
Service de Pneumologie Aiguë et Cancérologie Thoracique  
Hôpital Lyon Sud  
165 Chemin du Grand Revoyet  
69495 Pierre Bénite CEDEX

**Une co-édition**

