

Mise à jour
2017

Mésothéliome malin pleural

12^{ème}
édition



Référentiel en oncologie
Auvergne-Rhône-Alpes

Ce référentiel est labellisé par le réseau MESOCLIN





Mise à jour 2017

GROUPE DE TRAVAIL METASTASES OSSEUSES

Dr Maurice Pérol (Coord)

Service de cancérologie médicale – Poumon
Centre Léon Bérard, Lyon

Dr Myriam Locatelli-Sanchez

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

Pr Arnaud Scherpereel

Service de Cancérologie thoracique
Coordonnateur du réseau MESOCLIN
Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique
Hôpital Calmette, CHRU de Lille.

COMITE DE RÉDACTION

François Arbib (Grenoble), Dominique Arpin (Mâcon), Clarisse Audigier-Valette (Toulon), Stéphanie Audras Luciani (Bourgoin-Jallieu), Virginie Avrillon (Lyon), Baranzelli A (Chambery), Fabrice Barlési (Marseille), Mariette Baud (Paris), Sophie Bayle (St-Etienne), Hamid Belhadj (Moulins), Aurélie Bellière (Clermont-Ferrand), Henri Bérard (Toulon), Marie Bernardi (Aix-en-provence) Chantal Bertocchi (Annecy), Anne-Sophie Blanchet-Legens (Lyon), Pierre Bombaron (Lyon), Karima Bouledrak (Lyon), Philippe Brun (Valence), Fabienne Buatois (Lyon), Olivier Bylicki (Clamart), Jacques Cadranel (Paris), Bruno Caillet (Lyon), Jean-Baptiste Chadeyras (Clermont-Ferrand), Lara Chalabreysse (Lyon), René Chumbi-Flores (Lyon), Cyrille Confavreux (Lyon), Marie Coudurier (Chambéry), Sébastien Couraud (Lyon), Chantal Decroisette (Annecy), Eric Delaroche (Lyon), Sarah Demir (Lyon), Marine Desseigne (Saint-Priest-en-Jarez), Jean-Marc Dot (Lyon), Philippe Duband (Moulins), Isabelle Dumas (Grenoble), Michaël Duruisseaux (Grenoble), Lionel Falchero (Villefranche-sur-Saône), Eric Fauchon (St-Julien-en-Genevois), Jean-Luc Ferrer (Grenoble), Marc Filaire (Clermont-Ferrand), Clara Fontaine-Delaruelle (Lyon), Pascal Foucher (Dijon), Pierre Fournel (St-Etienne), Philippe Fournier (Chambéry), Violaine Frappat (Chambéry), Géraud Galvaing (Clermont-Ferrand), Béatrice Gentil-Le Pecq (Bourgoin-Jallieu), Laurence Gérinière (Lyon), Matteo Giàj-Levra (Grenoble), Marylise Ginoux (Vienne), Nicolas Girard (Lyon), Gilles Gonzalez (Macon), Valérie Grangeon (Roanne), Laurent Greillier (Marseille), Renaud Grima (Lyon), Aurélie Grouet (Chalon-sur-Saône), Yassine Hammou (Lyon), Stéphane Hominal (Annecy), Henri Janicot (Clermont-Ferrand), Gaëlle Jeannin (Clermont-Ferrand), Coureche-Guillaume Kaderbhai (Dijon), Eric Kelkel (Chambery), Lize Kiakouama (Lyon), Sylvie Lantuejoul (Lyon), Sébastien Larivé (Mâcon), Jacques Le Treut (Aix-en-Provence), Myriam Locatelli-Sanchez (Lyon), S Luciani (Bourgoin Jallieu), Catherine Marichy (Vienne), Isabelle Martel-Lafay (Lyon), Etienne Martin (Dijon), Patrick Mas (Lyon), Céline Mascaux (Marseille), Bénédicte Mastroianni (Lyon), Jean-Michel Maury (Lyon), Bertrand Mennecier (Strasbourg), Pascale Meré (Lyon), Patrick Merle (Clermont-Ferrand), Denis Moro-Sibilot (Grenoble), Pierre Mulsant (Lyon), Luc Odier (Villefranche-sur-Saône), V Paulus (Lyon), Maurice Pérol (Lyon), Marielle Perrichon (Bourg-en-Bresse), Emilie Perrot (Lyon), Anne-Claire Ravel (Lyon), Magali Rouffiac (Dijon), Nathalie Rozensztajn (Paris), Linda Sakhri (Grenoble), Christian Sanson (Annonay), Gaëtan Singier (Lyon), Pierre-Jean Souquet (Lyon), Elsie Staub (Lyon), Aurélie Swalduz (Saint-Etienne), Mayeul Tabutin (Lyon), Ronan Tanguy (Lyon), Louis Tassy (Marseille), Bruno Taviot (Lyon), Dorine Templement (Saint-Julien-en-Genevois), Régis Teyssandier (Montluçon), Lise Thibonnier (Clermont-Ferrand), Angelica Tiotiu (Nancy), Claire Tissot (Saint-Etienne), Anne-Claire Toffart (Grenoble), François Tronc (Lyon), Martin Veaudor (Lyon), Julie Villa (Grenoble), Sylvie Vuillermoz-Blas (Lyon), Ghyslaine Watchueng (Vienne), Emmanuel Watkin (Lyon), Virginie Westeel (Besançon), Gérard Zalzman (Paris), Virginie Zarza (Lyon).

Internes : Emeric Chatelain (Lyon), Cléa Fraisse (Lyon), Mathilde Jouan (Lyon), Mickaël Lattuca-Truc (Grenoble), Loïc Perrot (Clermont-Ferrand), Julien Pinsolle (Grenoble)

Le référentiel Auvergne-Rhône-Alpes sur le mésothéliome malin pleural est labellisé par le réseau national expert pour le mésothéliome malin pleural MESOCLIN.



EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES MESOTHELIOMES MALINS DE LA PLEVRE

- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, du PS, de ses comorbidités, du stade TNM et de la situation sociale. 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 sa famille.
- 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 sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par une assistante sociale.
- Une recherche d'exposition professionnelle, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique.
- 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



SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| COMITE DE RÉDACTION | 2 |
| EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES MESOTHELIOMES MALINS DE LA PLEVRE ..3 | |
| SOMMAIRE | 4 |
| INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE | 6 |
| HISTOIRE NATURELLE | 6 |
| DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE..... | 7 |
| CLASSIFICATION | 9 |
| FACTEURS PRONOSTIQUES | 11 |
| BILAN D'EXTENSION | 12 |
| Evaluation radiologique de l'extension anatomique de la tumeur | 12 |
| Evaluation thoracoscopique de l'extension pleurale | 12 |
| Evaluation de l'extension ganglionnaire | 13 |
| Evaluation de l'extension extra-thoracique | 13 |
| MODALITES THERAPEUTIQUES | 14 |
| 1. Chirurgie du mésothéliome pleural | 14 |
| 1.1. <i>Pleurectomie-décortication</i> | 14 |
| 1.2. <i>Pleuro-pneumectomie extra-pleurale (PPEP)</i> | 15 |
| 1.3. <i>Symphyse pleurale</i> | 16 |
| 2. Radiothérapie du mésothéliome pleural | 17 |
| 2.1. <i>Radiothérapie "radicale" du mésothéliome pleural</i> | 17 |
| 2.2. <i>Radiothérapie adjuvante après pleuro-pneumectomie extra-pleurale</i> | 17 |
| 2.3. <i>Radiothérapie adjuvante après pleurectomie-décortication</i> | 17 |
| 2.4. <i>Radiothérapie préventive de l'envahissement pariétal à partir des trajets de ponction ou drainage</i> | 18 |
| 2.5. <i>Radiothérapie palliative</i> | 18 |
| 3. Chimiothérapie du mésothéliome pleural | 18 |
| 3.1. <i>Critères d'évaluation de la chimiothérapie</i> | 18 |
| 3.2. <i>Monochimiothérapie</i> | 19 |
| 3.3. <i>Polychimiothérapie</i> | 19 |
| 3.4. <i>Chimiothérapie de seconde ligne</i> | 20 |
| 4. Traitements intra-pleuraux..... | 21 |
| 4.1. <i>Chimiothérapie intra-pleurale</i> | 21 |
| 4.2. <i>Thérapie photodynamique (PDT) intra-pleurale</i> | 21 |
| 4.3. <i>Immunothérapie intra-pleurale</i> | 21 |
| 5. Thérapeutiques ciblées..... | 21 |
| 6. Immunothérapie par inhibiteurs des « checkpoints » de la réponse immunitaire | 22 |
| SYNTHESE DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES | 23 |
| 1. Notion de "résécabilité" chirurgicale du mésothéliome pleural..... | 23 |
| 2. Quelle prise en charge doit-on proposer à un patient atteint d'un mésothéliome pleural non résécable chirurgicalement (stades IMIG III ou IV) ? | 23 |
| 2.1. <i>Chimiothérapie</i> | 23 |
| 2.2. <i>Radiothérapie</i> | 23 |
| 2.3. <i>Soins de support</i> | 23 |
| 3. Quelle prise en charge doit-on proposer à un patient atteint d'un mésothéliome malin chirurgicalement résécable (stades IMIG I ou II) ?..... | 24 |
| 3.1. <i>Mésothéliome sarcomatoïde ou biphasique ou facteurs pronostiques défavorables</i> . | 24 |
| 3.2. <i>Mésothéliome épithélioïde avec facteurs de "bon pronostic"</i> | 24 |



Mise à jour 2017

| | |
|--|-----------|
| Surveillance | 24 |
| ALGORITHME THERAPEUTIQUE | 25 |
| MODALITES DE RECONNAISSANCE EN MALADIE PROFESSIONNELLE..... | 26 |
| ANNEXE – Nouvelle classification TNM | 27 |
| REFERENCES..... | 28 |
| MENTIONS LEGALES | 33 |



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 $16 \text{ cas}/10^6$ chez l'homme et de $1,6 \text{ cas}/10^6$ chez la femme). Son incidence est actuellement croissante en raison de l'augmentation de l'exposition industrielle à l'amiante d'après-guerre avec un pic de fréquence 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, plus rarement chez la femme, souvent sous la forme d'une exposition domestique ou environnementale (érosion d'affleurements riches en trémolite). 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 (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, prédisposition génétique mise en évidence dans le cadre d'expositions environnementales, rôle possible mais discuté du virus simien SV40 accidentellement inoculé entre 1959 et 1961 par le biais de la contamination des vaccinations anti-poliomyélite (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. BAP1 est considéré comme un gène suppresseur de tumeur. La présence de mutations germinales favorise la survenue de mésothéliomes pleuraux et d'autres types de tumeurs (mélanome uvéal, cancer du rein à cellules claires) (4). Si plusieurs membres d'une même famille sont atteints de mésothéliome ou de mélanome uvéal, une consultation d'oncogénétique pourra être proposée.

HISTOIRE NATURELLE

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 60 ans avec un *sex ratio* de 4/1 (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 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 spontanément 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. 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 tomodynamométrique, éventuellement précédée d'une tomographie à émission de positons, peut parfois s'avérer suffisante.

La morphologie des mésothéliomes malins est variable, avec environ 50% de formes épithélioïdes, 34% de formes biphasiques ou mixtes et 16% de formes fusiformes ou sarcomatoïdes (5).

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 une pachypleurite d'un mésothéliome desmoplastique. La mise en évidence d'une délétion de p16 (par FISH) ou d'une perte d'expression de p16 par immunohistochimie constitue un argument important en faveur d'un mésothéliome dans les cas difficiles. De même, la perte d'expression de BAP1 apparaît très spécifique pour affirmer le diagnostic de mésothéliome malin en cas de doute diagnostique avec une hyperplasie mésothéliale.
- la seconde étape consiste à différencier le mésothéliome malin d'une autre prolifération tumorale pleurale. Si les formes mixtes posent le problème du diagnostic différentiel avec le synovialo-sarcome, le problème le plus fréquent est celui de la distinction entre métastase pleurale d'un adénocarcinome et mésothéliome malin épithélioïde. L'immunohistochimie est alors primordiale (cf tableau).

Les mésothéliomes sarcomatoïdes sont positifs pour la cytokératine et la vimentine, plus inconstamment pour la desmine et l'actine, et sont négatifs pour le CD 34 contrairement aux autres tumeurs fibreuses de la plèvre. Les échantillons doivent être adressés au panel d'anatomopathologistes spécialisés (groupe MESOPATH, Pr Galateau-Sallé, Centre Léon Bérard, Lyon), sans que cela ne retarde la décision thérapeutique ou légale.

RECOMMANDATIONS

- Le diagnostic histologique du mésothéliome malin doit être effectué sur des prélèvements biopsiques de taille suffisante (thoracoscopie). L'examen extemporané est prohibé.
- Le diagnostic morphologique doit être complété par une étude immunohistochimique confirmative.
- Le diagnostic histopathologique doit être confirmé par l'expertise du groupe MESOPATH après transmission à un expert régional, dans l'optique d'une indemnisation par le FIVA.



| Critères | Mésothéliome | Adénocarcinome |
|--------------------------|--|--|
| Histochimie | | |
| | Absence de vacuoles cytoplasmiques de mucus | Vacuoles de mucus cytoplasmiques (PAS + diastase) |
| Immunohistochimie | | |
| Cytokératine KL 1 | + | + |
| EMA | souvent + | souvent + |
| ACE | - | souvent + |
| CD15 | - (rarement +) | + |
| Ber EP 4 | - (20% +) | souvent + (60%) |
| Calrétinine* | + | - |
| Cytokératine 5/6 | + | - |
| TTF1 | - | souvent + |

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

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



CLASSIFICATION

L'*International Mesothelioma Interest Group* a proposé une stadification selon les principes de la classification TNM (6), classification admise par l'UICC :

| | | |
|------------------|-----------|--|
| T - Tumeur | T1 | <ul style="list-style-type: none"> • T1a : tumeur limitée à la plèvre pariétale homolatérale ± médiastinale ± diaphragmatique. • T1b : invasion focale de la plèvre viscérale homolatérale. |
| | T2 | Tumeur de la plèvre pariétale, médiastinale, diaphragmatique, et viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • invasion confluyente de la plèvre viscérale, incluant les scissures, • atteinte du muscle diaphragmatique, • atteinte du parenchyme pulmonaire. |
| | T3 | Tumeur localement avancée mais potentiellement résécable : tumeur de la plèvre pariétale, médiastinale, diaphragmatique, et viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • atteinte du fascia endothoracique, • extension à la graisse médiastinale, • extension nodulaire isolée, résécable à la paroi thoracique, • atteinte péricardique non trans-murale. |
| | T4 | Tumeur localement avancée non résécable : tumeur de la plèvre pariétale, médiastinale, diaphragmatique, et viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants: <ul style="list-style-type: none"> • atteinte diffuse ou multifocale de la paroi thoracique avec ou sans destruction costale, • atteinte trans-diaphragmatique du péritoine, • extension directe à la plèvre contro-latérale, • extension directe aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde, au myocarde. |
| N - Adénopathies | Nx | Envahissement loco-régional inconnu. |
| | N0 | Absence d'atteinte ganglionnaire. |
| | N1 | Atteinte homolatérale des ganglions broncho-pulmonaires ou hilaires. |
| | N2 | Atteinte des ganglions sous-carénaux, médiastinaux homo-latéraux y compris les ganglions mammaires internes homolatéraux. |
| | N3 | Atteinte contro-latérale des ganglions médiastinaux ou mammaires internes, des ganglions sus-claviculaires homo- ou contro-latéraux. |

STADES :

| | |
|--------------------|--------------------|
| Stade Ia : | T1a N0 M0. |
| Stade Ib : | T1b N0 M0. |
| Stade II : | T2 N0 M0. |
| Stade III : | T3 M0, N1M0, N2M0. |
| Stade IV : | T4, N3, ou M1. |

Cette classification repose essentiellement (pour le T) sur le *staging* chirurgical lors de la thoracotomie ; la valeur pronostique des stades ainsi définis a été récemment confirmée par l'analyse rétrospective de séries de patients ayant subi une thoracotomie à fin d'exérèse pour mésothéliome (7). 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. L'analyse récente d'une série de 3101 patients dans l'optique de réviser la classification IMIG 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 (8). 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



Mise à jour 2017

révision de la classification pour l'intégrer dans la 8^{ème} classification TNM de l'*American Joint Commission on Cancer et de l'Union for International Cancer Control staging system* (9–12). 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 cette différenciation T1a et T1b pour l'atteinte de la plèvre viscérale qui est 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 N2 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) (12).

Néanmoins, le texte de ce référentiel fera référence à la classification actuelle (7^{ème} édition) et non à la future 8^{ème} classification.

| | N0 | N1 | N2 | N3 |
|-----|-----|-----|-----|----|
| T1a | IA | III | III | IV |
| T1b | IB | III | III | IV |
| T2 | II | III | III | IV |
| T3 | III | III | III | IV |
| T4 | IV | IV | IV | IV |
| M1 | IV | IV | IV | IV |

Figure 1 : Classification des mésothéliomes malins de la plèvre en stades

RECOMMANDATIONS

La classification TNM définie par l'IMIG demeure la classification de référence bien qu'elle soit principalement destinée à une prise en charge médico-chirurgicale. Sa valeur pronostique n'est démontrée qu'après résection chirurgicale. Cette classification va être réactualisée dans le cadre de la 8^{ème} révision de la classification des cancers.



FACTEURS PRONOSTIQUES

L'impact pronostique de la stadification TNM de l'IMIG avec l'individualisation de 4 stades a été validé chez les patients opérés (classification pTNM) (7,13) ; 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 (14) et l'EORTC (15) 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 (16,17).

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 semble enfin bien établie (18–20) en l'absence de talcage.

RECOMMANDATIONS :

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

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



BILAN D'EXTENSION

1. Evaluation radiologique de l'extension anatomique de la tumeur

L'exploration radiologique des mésothéliomes pleuraux repose sur la radiographie pulmonaire et la tomodensitométrie thoracique. Le cliché thoracique montre initialement un épanchement pleural d'apparence banale, s'accompagnant ensuite d'un épaississement 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.

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

- épaississement 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 (21,22). 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 malin. Son intérêt se situe à plusieurs niveaux :

- différenciation d'un épaississement 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, 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 (18–20) en l'absence de talcage,
- évaluation de la réponse à la chimiothérapie (23).

2. Evaluation thoracoscopique de l'extension pleurale

La thoracoscopie constitue l'examen-clé du diagnostic et du bilan d'extension pleurale du mésothéliome malin de la plèvre. 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 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 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 extra-pleurale.

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



RECOMMANDATIONS

- Une thoracoscopie dans des conditions chirurgicales doit être proposée en cas de suspicion clinique de mésothéliome ;
- L'examen doit comporter une exploration complète de la cavité pleurale et de la plèvre viscérale avec réalisation de biopsies larges et nombreuses ;
- 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 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 nécessiter une TEP-FDG, une médiastinoscopie, une échographie trans-œsophagienne (EUS) ou transbronchique (EBUS) (24) 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 (19,20,25,26). 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 (13,27,28).

4. Evaluation de l'extension extra-thoracique

L'existence d'une extension péritonéale est le plus souvent décelée par la tomodensitométrie 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 (N3 sus-claviculaire, atteinte péritonéale ou métastatique) dans 9% des cas (19,20). 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 trans-œsophagienne ou trans-bronchique.

La recherche d'une atteinte extra-thoracique par TEP apparaît également nécessaire lorsqu'une chirurgie radicale est envisagée.

OPTIONS :

L'atteinte du diaphragme peut être précisée par l'IRM.

L'atteinte pariétale thoracique est mieux appréciée par l'IRM.



MODALITES THERAPEUTIQUES

A l'exception de quelques stades I localisés, le mésothéliome malin de la plèvre demeure une tumeur en règle 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

La chirurgie du mésothéliome pleural 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 (29), ce qui tend à valider le concept d'une chirurgie maximaliste du mésothéliome 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) (30). Deux modalités de chirurgie de réduction tumorale sont proposées pour le mésothéliome malin, la pleurectomie-décortication et la pleuropneumectomie extra-pleurale.

1.1. Pleurectomie-décortication

La pleurectomie-décortication reflète en fait plusieurs types d'intervention selon les équipes et les publications allant de l'obtention d'une symphyse pleurale à titre palliatif à une chirurgie à visée cytoréductrice pouvant comporter une résection diaphragmatique et péricardique (31) ; l'IMIG a récemment proposé une terminologie consensuelle (31,32).

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 I 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 (33). La pleurectomie-décortication élargie (33) 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 (34).

La morbidité réduite offre en revanche l'avantage d'une meilleure accessibilité aux traitements adjuvants : chimiothérapie adjuvante (35), thérapeutique intra-pleurale (chimiothérapie, photochimiothérapie, chimiothérapie en hyperthermie (36). 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) (37) ou la tomothérapie (38) qui demeurent en cours de validation dans cette indication.



Mise à jour 2017

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 récent montre l'absence de bénéfice en termes de survie, de qualité de vie ou de contrôle de la pleurésie d'une pleurectomie simple par rapport à un talcage pleural (39). L'analyse rétrospective de 663 patients opérés dans 3 centres américains montre un avantage de survie pour les patients ayant été traités par pleurectomie (médiane de survie de 16 mois) par rapport à ceux traités par pleuro-pneumonectomie extra-pleurale (médiane à 12 mois) (40). Cet avantage de survie en faveur de la pleurectomie par rapport à la pleuro-pneumonectomie à stades comparables est également retrouvé dans une étude anglaise non randomisée (41) mais non dans la série de l'IASLC-IMIG (8).

RECOMMANDATIONS

La pleurectomie avec décortication ou élargissement doit être discutée dans les stades I, éventuellement certains stades II en concertation pluridisciplinaire.

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

- scanner thoracique avec injection de contraste comportant des coupes descendant jusqu'aux piliers du diaphragme,
- 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 transbronchique, recherche d'une atteinte extra-thoracique par TEP-FDG.

1.2. Pleuro-pneumonectomie extra-pleurale (PPEP)

La PPEP 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 (32,42-49). La survie des patients traités par PPEP 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 (43,44). L'analyse des facteurs pronostiques (50) 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 (51), son utilisation ne peut se justifier que si l'intervention est susceptible d'améliorer la survie. La PPEP n'apporte clairement pas de bénéfice de survie, même en cas de résection complète, chez les patients atteints d'un mésothéliome malin de stade III (T3 ou N2) dont la survie est comparable à celle des patients traités par chimiothérapie seule (8). 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 ou II (50). 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 PPEP dans la stratégie thérapeutique est l'étude "MARS" (*Mesothelioma and Radical Surgery*) conduite au Royaume-Uni (48). Cinquante patients sur 112 enregistrés et traités par chimiothérapie ont été randomisés entre PPEP 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 EPP) 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 PPEP pour les stades II (40). En revanche, la survie des patients de stade I dans la série de l'IMIG est rétrospectivement meilleure après PPEP qu'avec une pleurectomie-décortication (8). La majorité des équipes se recentre actuellement sur les techniques de pleurectomie-décortication, notamment élargie (41).

Deux méta-analyses récentes des traitements chirurgicaux des mésothéliomes démontre une mortalité péri-opératoire et une morbidité significativement plus faibles pour la pleurectomie-décortication élargie par rapport à la PPEP et une tendance en terme de survie globale en faveur de la pleurectomie-décortication (52,53).

Ces données amènent à reconsidérer la place de la PPEP 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 PPEP en termes de survie par rapport à la pleurectomie dans les stades IA ou IB n'est en effet pas établie (40), ce qui doit limiter la réalisation de la PPEP par des équipes entraînées **après avis d'une RCP nationale ou dans le cadre d'études cliniques (54).**

RECOMMANDATIONS

La pleuro-pneumectomie extra-pleurale ne doit être entreprise qu'après l'avis d'une RCP 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. 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.

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 malin avec épanchement pleural symptomatique.
- 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.



2. Radiothérapie du mésothéliome pleural

2.1. Radiothérapie "radicale" du mésothéliome pleural

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'hémidiaphragme, 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 (55,56) 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 (57).

2.2. Radiothérapie adjuvante après pleuro-pneumectomie extra-pleurale

Après pleuro-pneumectomie extra-pleurale, 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 PPEP sont de l'ordre de 50 à 54 Gy (58). La radiothérapie adjuvante paraît réduire significativement le risque de rechute loco-régionale après PPEP et constitue un facteur pronostique indépendant pour la survie des patients opérés de façon radicale (13). 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 PPEP 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 (59) ; la petite taille de l'effectif et l'hétérogénéité des techniques de radiothérapie utilisées ne permet cependant pas de tirer des conclusions définitives à partir de ce travail. L'IMRT ou la tomothérapie (38) pourraient permettre de délivrer une dose plus élevée sur les zones à risque de rechute en épargnant plus efficacement les organes critiques (60,61).

RECOMMANDATIONS

Après chirurgie à visée radicale (pleuro-pneumectomie extra-pleurale), l'irradiation externe de l'hémithorax atteint est conseillée afin de diminuer le risque de rechute loco-régionale.

Options : Une radiothérapie en modulation d'intensité, la tomothérapie et les techniques de blocage respiratoire seraient plus performantes qu'une irradiation classique.

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 PPEP ont été marqués par une toxicité pulmonaire importante sur le poumon contro-latéral, parfois fatale, liée à une dose pulmonaire moyenne trop élevée (62-64). Après pleurectomie décortication l'IMRT entraîne peu de toxicités de haut grade mais conduit à une diminution progressive de la fonction respiratoire (61) et expose à un risque non négligeable de pneumopathie radique (65,66). Une étude rétrospective récente d'irradiation en IMRT de patients n'ayant pas eu de PPEP (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 ≥ 3 (67). L'IMRT doit donc s'effectuer pour l'instant dans le cadre de protocoles précis. 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 (38) 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.



Mise à jour 2017

2.4. Radiothérapie préventive de l'envahissement pariétal à partir des trajets de ponction ou drainage

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 (54). 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 (68). Néanmoins, les biais inhérents à cette étude (69) 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" (70) permettront peut-être de clore ce débat.

OPTION : Une irradiation des trajets de ponction, drainage, thoracoscopie, thoracotomie peut être proposée pour réduire la fréquence des envahissements pariétaux.

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 (71-73). 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

L'intérêt de la chimiothérapie dans le mésothéliome 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 tomodensitométrie, effet sur la survie non étudié par rapport à un groupe témoin. Aussi, de nombreux cytostatiques, seuls ou en association, n'ont-ils pas été correctement évalués dans cette pathologie. Le développement du pemetrexed a apporté un regain d'intérêt dans la chimiothérapie du mésothéliome malin et permis de définir l'association cisplatine-pemetrexed comme standard thérapeutique de la chimiothérapie du mésothéliome malin.

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) 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 (74) et la difficulté d'adapter littéralement les critères RECIST (notamment dans la définition du plus long diamètre) au cas spécifique du mésothéliome pleural ont conduit certains auteurs à proposer des critères RECIST modifiés pour le mésothéliome pleural (75). 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.

RECOMMANDATIONS

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



Mise à jour 2017

3.2. Monochimiothérapie

Le mésothéliome 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 (76), raltitrexed (77), et de façon récente la vinorelbine (78). 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 (79) 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 malin de 1983 à 2001 (80) 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 (81) 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 terme 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 (82), 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 ; les schémas associant le cisplatine à un antimétabolite (gemcitabine (83,84), raltitrexed (82)) 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/m² pour le pemetrexed (sans supplémentation vitaminique) un taux de réponses de 32% (85) ; 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 (86). 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 (87). 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 (88). L'adjonction d'un traitement anti-angiogénique par bevacizumab à une chimiothérapie de type cisplatine-gemcitabine n'en améliore pas l'efficacité (89). L'essai MAPS de l'IFCT-GFP 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) (90). L'association du bevacizumab au schéma cisplatine-pemetrexed constitue donc en l'absence de contre-indication au bevacizumab le schéma de référence pour le traitement de 1^{ère} ligne des formes avancées de mésothéliome 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 (91) tend à démontrer un avantage de survie en débutant la chimiothérapie dès le diagnostic par rapport à un traitement différé au moment d'apparition des symptômes. Il n'y a pas d'étude qui ait évalué l'intérêt d'une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed après chimiothérapie de type cisplatine-pemetrexed.

3.4. Chimiothérapie de seconde ligne

Il n'existe actuellement pas de standard thérapeutique en seconde ligne thérapeutique dans le mésothéliome 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" (92). 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 (93). De même, l'essai de phase II conduit par Sorensen (94) 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 (95,96). L'association oxaliplatine (130 mg/m^2) - raltitrexed (3 mg/m^2) toutes les 3 semaines (97) entraîne des réponses objectives chez 20% de 70 patients atteints de mésothéliome 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 (98,99).

RECOMMANDATIONS

- La chimiothérapie de référence du mésothéliome malin repose sur l'association cisplatine 75 mg/m^2 – pemetrexed 500 mg/m^2 – bevacizumab 15 mg/kg administrée toutes les 3 semaines avec une supplémentation vitaminique B12 ($1000 \mu\text{g}$ par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à $1000 \mu\text{g/jour}$) à débiter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie. 6 cycles maximum suivis d'une maintenance par bevacizumab seul.
- En cas de contre-indication à l'utilisation au bevacizumab ou un âge supérieur à 75 ans la chimiothérapie reposera sur l'administration de 6 cycles maximum d'un schéma associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) au-pemetrexed.
- En cas de contre-indication au cisplatine, on peut proposer de remplacer le cisplatine par du carboplatine (AUC 5).
- 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/m² 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 hebdomadaire (30 mg/m² pendant 12 semaines) 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 ou l'association oxaliplatine et raltitrexed peut être considérée comme une alternative en seconde ligne.

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 (100). 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 (34,101–103), 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 (36,104–107) 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.

4.2. Thérapie photodynamique (PDT) intra-pleurale

La thérapie photodynamique est basée sur l'administration préalable d'un photosensibilisant et l'illumination du champ opératoire par un laser à colorant de manière à obtenir la lyse des cellules tumorales ayant capté le photosensibilisant. Que ce soit avec des photosensibilisants de première (Photofrin) ou de seconde génération, la photochimiothérapie du mésothéliome malin après chirurgie de debulking n'a pas fait la preuve de son efficacité (108) et s'accompagne d'une toxicité non négligeable (109).

4.3. Immunothérapie intra-pleurale

Les essais réalisés avec l'Interféron Gamma (110) ou l'Interleukine 2 (111) 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 demeure expérimental.

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. 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 (90) mais non en association au schéma cisplatine-gemcitabine (89) (cf chimiothérapie).

L'activité des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR comme celle de 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 (112).



Enfin les anticorps anti-mésothéline tel que l'amatuximab en association avec cisplatine pemetrexed donnent des taux de réponse encourageants dans un essai de phase II (113).

Hormis le bevacizumab, il n'y a donc actuellement aucune place pour les thérapeutiques ciblées hors essai thérapeutique dans le mésothéliome malin (114).

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

Des taux de réponses intéressants (27-28%) ont été obtenus avec le pembrolizumab ou le nivolumab, anticorps anti-PD1, plus faibles avec l'avelumab, anticorps anti-PDL1 (115) dans les mésothéliomes pré-traités (116) ; un essai de phase III évaluant le tremelimumab, anticorps anti-CTLA4, par rapport à un placebo n'a pas montré d'impact sur la survie en dépit d'une discrète amélioration de la survie sans progression (117). Plusieurs essais sont en préparation pour évaluer formellement cette voie thérapeutique qui ouvre de nouveaux espoirs dans le traitement du mésothéliome.



SYNTHESE DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

D'après (41,43,44,118–120)

1. Notion de "résécabilité" chirurgicale du mésothéliome pleural

La possibilité d'effectuer une résection complète d'un mésothéliome pleural est très discutable, voire illusoire. Une première difficulté provient du fait que le staging pré-opératoire (classification TNM clinique de l'IMIG) 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, ce qui implique que la prise en charge des patients va notablement différer d'une équipe multidisciplinaire à l'autre.

On peut néanmoins retenir les éléments suivants :

- La pleurectomie-décortication ne peut être proposée qu'aux stades IA (T1aN0) ou IB (T1bN0), lorsque l'atteinte de la plèvre viscérale est focale, non confluyente, sans invasion des scissures ; certaines équipes utilisent néanmoins la pleurectomie-décortication élargie, chirurgie à visée de réduction tumorale, pour les tumeurs T2.
- La pleuro-pneumectomie extra-pleurale est associée à une morbidité-mortalité importante et ne doit être discutée que dans le cadre d'une RCP pluridisciplinaire nationale impliquant des équipes expérimentées pour des stades I et II (T2N0) chez des patients jeunes et médicalement aptes à tolérer une pneumectomie.

2. Quelle prise en charge doit-on proposer à un patient atteint d'un mésothéliome pleural non résécable chirurgicalement (stades IMIG III ou IV) ?

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/m² – pemetrexed 500 mg/m² 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. Les associations cisplatine-raltitrexed et cisplatine-gemcitabine peuvent être considérées comme des alternatives acceptables au schéma de référence. Six cycles de chimiothérapie sont classiquement proposés.
- En cas de contre-indication à l'utilisation du cisplatine, l'association carboplatine (AUC 5 à 6) + pemetrexed 500 mg/m² administrée toutes les 3 semaines avec la même supplémentation vitaminique peut être utilisée. 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/m² 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 éventuellement le carboplatine en substitution du cisplatine) ou une monothérapie par pemetrexed. L'association oxaliplatine-raltitrexed 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.



Mise à jour 2017

- Les soins de support doivent être systématiquement entrepris dès la prise en charge, avec une ré-évaluation 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 malin chirurgicalement résecable (stades IMIG I ou II) ?

3.1. Mésothéliome sarcomatoïde ou biphasique ou facteurs pronostiques défavorables

- La pleuro-pneumonectomie 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.
- 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 : 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 PPEP ne doit être discutée que dans le cadre d'une RCP pluridisciplinaire 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 ou chirurgie.



ALGORITHME THERAPEUTIQUE

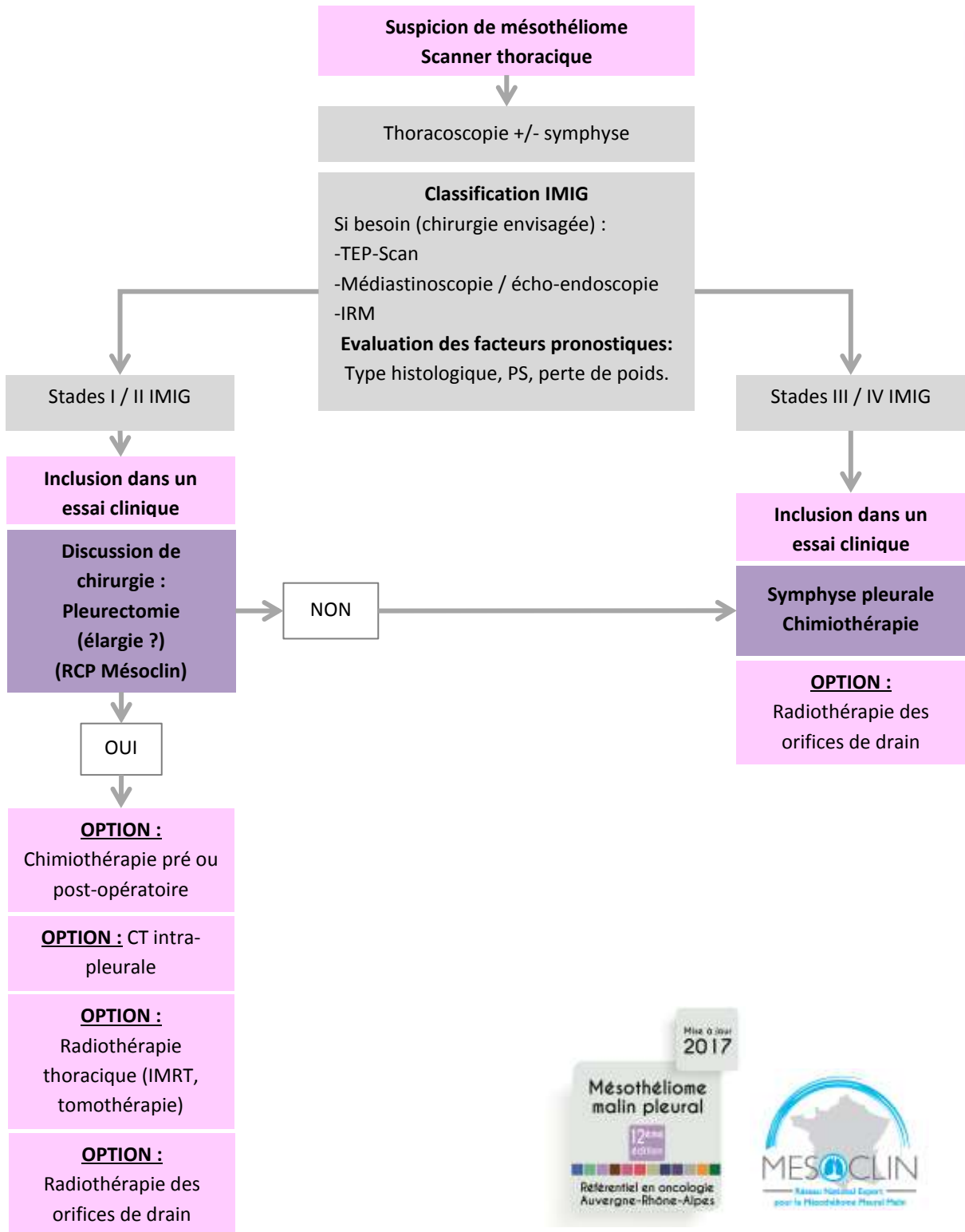


Figure 2 – Algorithme décisionnel devant un mésothéliome malin de la plèvre



MODALITES DE RECONNAISSANCE EN MALADIE PROFESSIONNELLE

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 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 1/1/2012¹.

Tous les cas doivent être enregistrés dans le cadre de la RCP régionale dédiée aux mésothéliomes par le biais du site : <https://mesoclin.pro.chru-lille.fr/mesoclin>.

¹ Formulaires disponibles sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Travail-et-sante/Declaration-obligatoire-des-mesotheliomes/Comment-notifier-cette-maladie>



ANNEXE – NOUVELLE CLASSIFICATION TNM

Une nouvelle classification TNM a été proposée par l'*International Mesothelioma Interest* mais n'est pas encore utilisée (12):

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

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 |
|----|------|------|------|
| T1 | IA | II | IIIB |
| T2 | IB | II | IIIB |
| T3 | IB | IIIA | IIIB |
| T4 | IIIB | IIIB | IIIB |
| M1 | IV | IV | IV |

Figure 3 – Proposition de classification en stade de la nouvelle classification TNM de l'IMI



REFERENCES

1. Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med*. 2005 Oct 13;353(15):1591–603.
2. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer*. 1999 Feb;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*. 1960 Oct;17:260–71.
4. 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.
5. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest*. 1983 Oct;77(4):321–43.
6. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995 Oct;108(4):1122–8.
7. Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Apr;111(4):815–825–826.
8. 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*. 2012 Nov;7(11):1631–9.
9. 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*. 2016 Sep 23;
10. 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*. 2016 Sep 23;
11. 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*. 2016 Sep 23;
12. 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*. 2016 Sep 26;
13. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg*. 1999 Nov;68(5):1799–804.
14. 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*. 1998 Mar;113(3):723–31.
15. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeeck 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*. 1998 Jan;16(1):145–52.
16. 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*. 2000 Sep;55(9):731–5.
17. 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*. 2005 Jan 1;23(1):184–9.
18. Bénard F, Serman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 1998 Sep;114(3):713–22.
19. Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth*. 2005 Jul;49 Suppl 1:S27–32.
20. 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*. 2010 Oct;70(1):1–6.
21. 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*. 1999 Apr;172(4):1039–47. 22. Knuutila 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*. 1998 Dec;22(3):215–25.
23. 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*. 2005 Jul;49 Suppl 1:S33–53.
24. Zielinski M, Hauer J, Hauer L, Pankowski J, Nabialek T, Szlubowski A. Staging algorithm for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Feb;10(2):185–9.
25. 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*. 2000 Jul;120(1):128–33.
26. 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*. 2003 Dec;58(12):1077–82.
27. 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*. 1993 Jun;11(6):1172–8.
28. 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*. 1999 Jan;117(1):54–63–65.
29. Pass HI, Kranda K, Temeck BK, Feuerstein I, Steinberg SM. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol*. 1997 May;4(3):215–22.
30. Pass H. Surgery and mesothelioma: if not randomization, at least standardization and registration! *Lung Cancer Amst Neth*. 2011 Jan;71(1):1–2.



Mise à jour 2017

31. 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*. 2011 Aug;6(8):1304–12.
32. Rice D. Standardizing surgical treatment in malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012 Nov;1(4):497–501.
33. 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*. 2011 Jan;71(1):75–81.
34. 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*. 1994 Jun;12(6):1156–63.
35. Martini N, McCormack PM, Bains MS, Kaiser LR, Burt ME, Hilaris BS. Pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 1987 Jan;43(1):113–20.
36. 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*. 2006 Apr 1;24(10):1561–7.
37. 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*. 2008 Jul 15;71(4):1143–50.
38. 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*. 2011 Nov;101(2):303–6.
39. 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*. 2014 Sep 20;384(9948):1118–27.
40. 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*. 2008 Mar;135(3):620–6, 626-3
41. 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*. 2012 Apr;7(4):737–43.
42. Cao C, Tian D, Manganas C, Matthews P, Yan TD. Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012 Nov;1(4):428–37. 43. Kaufman AJ, Flores RM. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol*. 2011 Jun;12(2):201–16.
44. Zauderer MG, Krug LM. The evolution of multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol*. 2011 Jun;12(2):163–72.
45. 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*. 2009 Mar 20;27(9):1413–8.
46. 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*. 2009 Jun 20;27(18):3007–13.
47. 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*. 2010 Dec;36(6):1362–9.
48. 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*. 2011 Aug;12(8):763–72.
49. 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*. 2004 Sep 1;22(17):3451–7.
50. 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*. 2010 Oct;5(10):1692–703.
51. Chang MY, Sugarbaker DJ. Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant pleural mesothelioma: techniques and complications. *Thorac Surg Clin*. 2004 Nov;14(4):523–30.
52. 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*. 2014 Feb;83(2):240–5.
53. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2015 Feb;99(2):472–80.
54. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson 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*. 2010 Mar;35(3):479–95.
55. 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*. 1996 Dec;9(12):2565–72.
56. 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*. 1984 Apr;39(4):255–9.
57. 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*. 2006 Jul;80(1):13–8.
58. 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*. 2001 Oct;122(4):788–95.
59. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, Opitz I, Beyeler M, Ochsenbein 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*. 2015 Dec;16(16):1651–8.



Mise à jour 2017

60. 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.* 2003 Mar 1;55(3):606–16
61. 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.* 2015 Jan 1;91(1):149–56.
62. 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.* 2006 Jul 1;65(3):640–5.
63. 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.* 2007 Oct 1;69(2):350–7.
64. 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.* 2009 Jul;92(1):96–9.
65. 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.* 2015 Nov 1;93(3):606–13.
66. Rimmer 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.* 2016 Aug 10;34(23):2761–8.
67. 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.* 2012 Jul 15;83(4):1278–83.
68. 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.* 2016 Aug;17(8):1094–104.
69. Zalcman G, Brosseau S, Scherpereel A. Prophylactic radiotherapy to prevent procedure-tract metastases. *Lancet Oncol.* 2016 Oct;17(10):e417.
70. 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.* 2016 Jan 27;6(1):e010589.
71. 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.* 1990 Feb;13(1):4–9.
72. 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.* 1999 Feb 1;43(3):511–6.
73. 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.* 1994 Aug;38(3):212–4.
74. 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.* 2004 Jan;43(1):63–9.
75. Tsao AS, Garland L, Redman M, Kernstine K, Gandara D, Marom EM. A practical guide of the Southwest Oncology Group to measure malignant pleural mesothelioma tumors by RECIST and modified RECIST criteria. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2011 Mar;6(3):598–601.
76. 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.* 2003 Apr 15;21(8):1556–61.
77. 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.* 2003 Feb;39(3):353–7.
78. 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.* 2000 Dec 1;18(23):3912–7.
79. 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.* 2008 May 17;371(9625):1685–94.
80. 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.* 2002 Nov;38(2):111–21.
81. 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.* 2003 Jul 15;21(14):2636–44.
82. 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.* 2005 Oct 1;23(28):6881–9.
83. 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.* 2002 Feb 1;86(3):342–5.
84. 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.* 2002 Aug 27;87(5):491–6.
85. 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.* 2002 Aug 15;20(16):3533–44.
86. 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.* 2006 Mar 20;24(9):1443–8.
87. 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.* 2008 Jul;3(7):756–63.
88. Sørensen JB, Frank H, Palshof T. Cisplatin and vinorelbine first-line chemotherapy in non-resectable malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer.* 2008 Jul 8;99(1):44–50.



Mise à jour 2017

89. 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*. 2012 Jul 10;30(20):2509–15.
90. 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*. 2016 Apr 2;387(10026):1405–14.
91. 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*. 2006 Feb;17(2):270–5.
92. Jassem J, Ramlau 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*. 2008 Apr 1;26(10):1698–704.
93. 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*. 2008 Jul;3(7):764–71.
94. 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*. 2007 Feb;2(2):147–52.
95. 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*. 2012 Mar;75(3):360–7.
96. 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*. 2011 Apr;72(1):1–2.
97. 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*. 2003 Jan 15;21(2):349–54.
98. 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*. 2009 Jan;63(1):94–7.
99. Ceresoli GL, Zucali PA, Gianoncelli L, Lorenzi E, Santoro A. Second-line treatment for malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev*. 2010 Feb;36(1):24–32.
100. 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*. 1999 Apr;117(4):759–65.
101. 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*. 1996 Feb;82(1):53–6.
102. 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*. 1995 Dec;60(4):262–7. 103. 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*. 1995 Oct;60(2):100–5.
104. 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*. 1994 Jul;58(1):24–9.
105. 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*. 2003 Jun 16;88(12):1839–43.
106. 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*. 2003 Mar;10(2):176–82.
107. Yellin A, Simansky DA, Paley M, Refaely Y. Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience. *Cancer*. 2001 Oct 15;92(8):2197–203.
108. 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 immunotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. 1997 Dec;4(8):628–33.
109. 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.
110. 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*. 1994 Nov 1;74(9):2460–7.
111. 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*. 1998 Nov 15;83(10):2099–104.
112. 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*. 2015 Apr;16(4):447–56.
113. 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*. 2014 Dec 1;20(23):5927–36.
114. Greillier L, Marco S, Barlesi F. Targeted therapies in malignant pleural mesothelioma: a review of clinical studies. *Anticancer Drugs*. 2011 Mar;22(3):199–205.
115. Raffit Hassan. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced unresectable mesothelioma from the JAVELIN solid tumor phase Ib trial: Safety, clinical activity, and PD-L1 expression. [Internet]. 2016. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/164219-176>
116. Alley E. Single-Agent Pembrolizumab for Patients with Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) [Internet]. WCLC 2015 IASLC | International Association for the Study of Lung Cancer. [cited 2016 Oct 3]. Available from: http://library.iaslc.org/virtual-library-search?product_id=1&author=ALLEY&category=Thymoma%2C+Mesothelioma+and+Other+Thoracic+Malignancies
117. Kindler HL. Tremelimumab as second- or third-line treatment of unresectable malignant mesothelioma (MM): Results from the global, double-blind, placebo-controlled DETERMINE study. [Internet]. 2016. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/162717-176>



Mise à jour 2017

118. Société de Pneumologie de Langue Française. [The French language Society of Pneumology guidelines on the pleural mesothelioma]. *Rev Mal Respir.* 2006 Jun;23(3 Suppl):6S80-86S92.
119. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Apr 20;27(12):2081–90.
120. Ray M, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment. *Chest.* 2009 Sep;136(3):888–96.



Mise à jour 2017

DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

Les personnes ci-dessous ont déclaré des liens d'intérêt potentiels 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 :

AUDIGIER-VALETTE C. : BMS, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Roche, MSD
BARANZELLI A. : Janssen
BELLIERE A. : Prostrakan
BERARD H. : Roche, Pfizer, GlaxoSmithKline
CADRANEL J. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche
CHUMBI FLORES W. : Merck
COURAUD S. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, Exact Science, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics
DECROISSETTE C. : Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Pierre Fabre, Roche
ETIENNE-MASTROIANNI B. : Merck, Roche
FALCHERO L. : Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche
FOURNEL P. : Amgen, Astellas, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, MSD
GERINIERE L. : Cours du Golf, Lilly, Olympus, D'Medica
GIRARD N. : Astra Zeneca, Boehringer, Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Clovis, Hospira, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz, Roche, Teva
GONZALEZ G. : Boehringer Ingelheim
GREILLIER L. : Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Lilly, Pfizer, Roche
JANICOT H. : Boehringer Ingelheim, Expertise auprès de l'Assurance Maladie
JEANNIN G. : Boehringer Ingelheim
KIAKOUAMA L. : Merck
LARIVE S. : Boehringer Ingelheim
LE TREUT J. : AstraZeneca
MENNECIER B. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, MSD, Novartis, Roche, Sandoz,
MERLE P. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib
MORO-SIBILOT D. : Ariad, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche
ODIER L. : Amgen, Lilly
PEROL M. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche
PERRICHON M. : Boehringer Ingelheim, Lilly
PINSOLLE J. : Pfizer, Roche
SOUQUET P.J. : Amgen, Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chugay, Clovis, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre fabre, Roche, Sandoz
TIOTU A. : Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squib, Lilly, Roche, Sandoz

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.

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2017) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2017 d'ARISTOT sont : Amgen, Astra Zeneca, Bristol Myers Squib, MSD, Novartis, Pfizer, Roche et Boehringer Ingelheim et Lilly.

MENTIONS LEGALES

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2017 sont mis en forme par Le Cancer.fr. Ils sont édités par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT). Ils sont diffusés à titre gratuit par le Réseau Espace Santé Cancer Rhône-Alpes et Le Cancer.fr.

Pour citer le référentiel :

Pérol M, Locatelli-Sanchez M, Scherpereel A, et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le Mésothéliome Malin de la plèvre : actualisation 2017. ARISTOT ; 2017. Téléchargeable sur <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> et sur www.lecancer.fr.

Pérol M, Locatelli-Sanchez M Scherpereel A, on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Malignant Mesothelioma of the pleura: 2017 Update]. ARISTOT; 2017 [French]. Available from <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> and from www.lecancer.fr