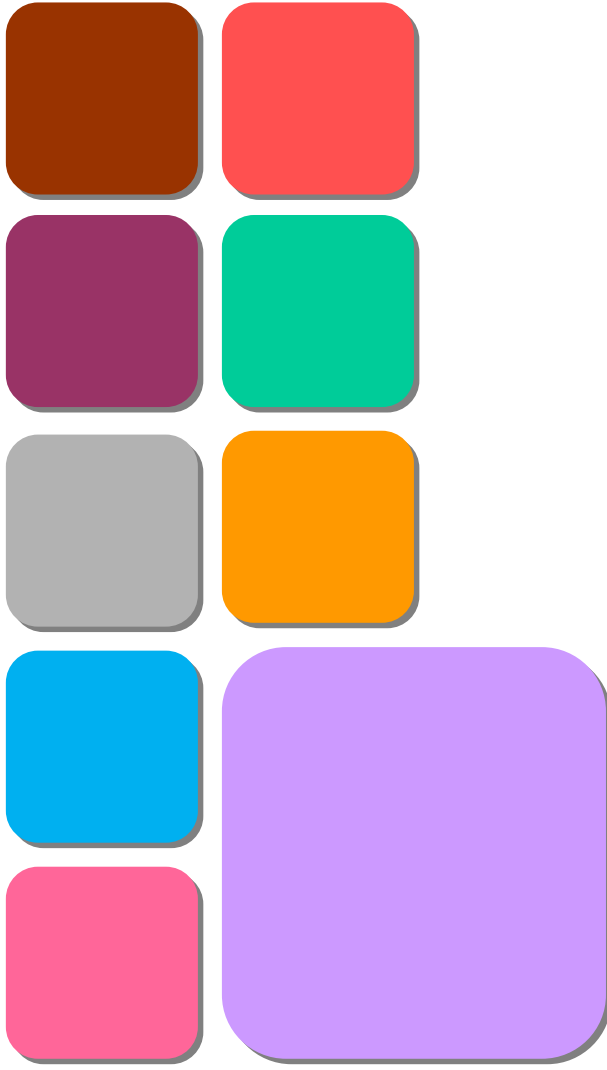


Mise à jour  
Octobre  
**2011**



Référentiel en oncologie | **Mésothéliome  
malin**  
Rhône-Alpes-Auvergne



**COORDINATEUR :** Maurice Pérol (Lyon).

**COMITE DE RÉDACTION:** Dominique Arpin (Macon), Axel Aubert (Grenoble), Maxime Aubert (Grenoble), Stéphanie Audras-Luciani (Bourgoin Jallieu), Virginie Avrillon (Lyon), Bernardino De Bari (Lyon), Aurélie Béllière (Clermont Ferrand), Michelle Bertocchi (Annecy), Pierre Bombaron (Lyon), Karima Bouledrak (Lyon), Pierre Yves Brichon (Grenoble), Philippe Brun (Valence), Jean Baptiste Chadeyras (Clermont Ferrand), B Caillet (Lyon), Marie-Laure Chambonnière, (St Etienne), Olivier Chapet (Lyon), Marie Coudurier (Chambery), Sébastien Couraud (Lyon), Marie Helène Dauplat (Clermont Ferrand), Chantal Decroisette (Annecy), Eric Delaroche (Lyon), Mojgan Devouassoux (Lyon), Samia Diab (Grenoble), Jean Marc Dot (Lyon), Chantal Donné (Lyon), Lionel Falchero (Villefranche), Eric Fauchon (St Julien en Genevois), Gilles Frey (St Etienne), Pierre Fournel (St Etienne), Philippe Fournier (Chambery), Nathalie Freymond (Lyon), Laurence Gérinière (Lyon), Nicolas Girard (Lyon), Valérie Grangeon (Roanne), Benoit Guibert (Lyon), Stéphane Hominal (Annecy), Sylvie Isaac (Lyon), Henri Janicot, (Clermont Ferrand), Gaëlle Jeannin (Clermont Ferrand), Lisa Laffay (Lyon), David Kazmarek (St Etienne), Jean Louis Kemeny (Clermont Ferrand), Lize Kiakouma (Lyon), Serge Kouzan (Chambery), Sébastien Larivé (Macon), Sylvie Lantuéjoul (Grenoble), Myriam Locatelli (Lyon), Catherine Lombard-Bohas (Lyon), Dominique Maisonneuve (Lyon), Bénédicte Mastroianni (Lyon), Isabelle Martel-Lafay, Jean Michel Maury (Lyon), Patrick Merle (Clermont Ferrand), Denis Moro-Sibilot (Grenoble), Pierre Mulsant (Lyon), Adel Naamee (Clermont Ferrand), Hélène Nagy-Mignotte (Grenoble), Luc Odier (Villefranche), Jean Marc Pelsoni (Lyon), Alain Penet (Lyon), Maurice Pérol (Lyon), Emilie Perrot (Lyon), Robert Riou (Valence), Mayeul Tabutin (Lyon), Ronan Tanguy (Lyon), Pierre-Jean Souquet (Lyon), Bruno Taviot (Chalon sur Saône), Yoann Thibout (St Etienne), Françoise Thivolet-Bejui (Lyon), Anne-Claire Toffart (Grenoble), François Tronc (Lyon), Julie Villa (Grenoble), M Zouai (Valence).

## 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, de ses co-morbidités, 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.

-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'onco-génétique sera proposée. Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique.

### METHODES DE «COTATION»

Evidence	Bénéfice Substantiel	Bénéfice modéré	Bénéfice minimale	Pas de bénéfice
Bonne	A	B	C	D
Modeste	B	B	C	D
Faible	C	C	C	D

### ABREVIATIONS

<b>AUC</b>	Aire sous la Courbe
<b>CBPC</b>	Carcinome Bronchique à Petites Cellules
<b>FCH</b>	Facteurs de Croissance Hématopoïétique
<b>ICP</b>	Irradiation Cérébrale Prophylactique
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>IV</b>	Intraveineux
<b>J</b>	Jour
<b>PS</b>	Performance Status
<b>RC</b>	Réponse Complète
<b>RP</b>	Réponse Partielle
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TNM</b>	Tumor – Nodes – Metastasis



## SOMMAIRE

EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES MESOTHELIOMES MALINS DE LA PLEVRE .....	3
METHODES DE «COTATION».....	3
ABREVIATIONS.....	3
SOMMAIRE.....	4
INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE .....	5
HISTOIRE NATURELLE DU MESOTHELIOME MALIN. ....	6
MODALITES DU DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE DU MESOTHELIOME MALIN. ....	7
QUELLE CLASSIFICATION UTILISER POUR LE STAGING DU MESOTHELIOME MALIN DE LA PLEVRE ? .....	9
T - Extension de la tumeur primitive: .....	9
N - atteinte ganglionnaire. ....	9
M - métastases. ....	9
STADES : .....	10
QUELS SONT LES FACTEURS PRONOSTIQUES ? .....	11
COMMENT APPRECIER L'EXTENSION DU MESOTHELIOME MALIN DE LA PLEVRE ?.....	12
1.1. Evaluation radiologique de l'extension anatomique de la tumeur. ....	12
1-2. Evaluation thoracoscopique de l'extension pleurale.....	13
1-3. Evaluation de l'extension ganglionnaire.....	13
1-4 Evaluation de l'extension extra-thoracique.....	14
MODALITES THERAPEUTIQUES.....	15
1. Chirurgie du mésothéliome pleural. ....	15
1-1. Pleurectomie-décortication. ....	15
1-2. Pleuro-pneumonectomie extra-pleurale (PPEP).....	16
1-3. Symphyse pleurale.....	18
2. Radiothérapie du mésothéliome pleural.....	19
2-1. Radiothérapie "radicale" du mésothéliome pleural. ....	19
2-2. Radiothérapie adjuvante après pleuro-pneumonectomie extra-pleurale. ....	19
2-3. Radiothérapie adjuvante après pleurectomie-décortication.....	20
2-3. Radiothérapie préventive de l'envahissement pariétal à partir des trajets de ponction ou drainage .....	20
2-4. Radiothérapie palliative.....	20
3. Chimiothérapie du mésothéliome pleural. ....	21
3-1. Critères d'évaluation de la chimiothérapie. ....	21
3-2. Monochimiothérapie. ....	21
4-1. Chimiothérapie intra-pleurale. ....	25
4-2. Photochimiothérapie. ....	25
5. Thérapeutiques ciblées.....	26
TRAITEMENTS MULTIMODAUX DU MESOTHELIOME PLEURAL .....	26
SYNTHESE DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES. ....	28
1. Notion de "résécabilité" chirurgicale du mésothéliome pleural. ....	28
2. Quelle prise en charge doit-on proposer à un patient atteint d'un mésothéliome pleural non résécable chirurgicalement (stades IMIG III ou IV) ? .....	28
2-1. Chimiothérapie .....	28
2-2. Radiothérapie .....	29
2-3. Soins de support .....	29
3. Quelle prise en charge doit-on proposer à un patient atteint d'un mésothéliome malin chirurgicalement résécable (stades IMIG I ou II) ? .....	29
3-1. Mésothéliome sarcomatoïde ou biphasique ou facteurs pronostiques défavorables. ....	29
3-2. Mésothéliome épithélial avec facteurs de "bon pronostic". ....	29
Algorithme thérapeutique .....	31
REFERENCES. ....	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 cas/10<sup>6</sup> chez l'homme et de 1,6 cas /10<sup>6</sup> 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<sup>12</sup>.

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<sup>3</sup>. 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<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1591-603.

<sup>2</sup> Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999 ; 79 : 666-672.

<sup>3</sup> Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma. *Br J Ind Med* 1960 ; 17 : 260-7.

## HISTOIRE NATURELLE DU MESOTHELIOME MALIN.

---

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 60 ans avec un *sex ratio* de 4/1<sup>1,2</sup>. 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.

## MODALITES DU DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE DU MESOTHELIOME MALIN.

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 tomodensitométrique, 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 épithéliales, 34% de formes biphasiques ou mixtes et 16% de formes fusiformes ou sarcomatoïdes<sup>4</sup>.

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 épithélial débutant ou une pachypleurite d'un mésothéliome desmoplastique.
- 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 épithélial. 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, CHRU Caen), 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.

<sup>4</sup> Hillerdal G Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 321-343.

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

\* 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.

## QUELLE CLASSIFICATION UTILISER POUR LE STAGING DU MESOTHELIOME MALIN DE LA PLEVRE ?

L'*International Mesothelioma Interest Group* a proposé une stadification selon les principes de la classification TNM<sup>5</sup>, classification admise par l'UICC :

### T - Extension de la tumeur primitive:

#### T1

- **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 :

- invasion confluyente de la plèvre viscérale, incluant les scissures,
- atteinte du muscle diaphragmatique,
- atteinte du parenchyme pulmonaire.

**T3** : tumeur localement avancée mais potentiellement résecable : tumeur de la plèvre pariétale, médiastinale, diaphragmatique, et viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants :

- atteinte du fascia endothoracique,
- extension à la graisse médiastinale,
- extension nodulaire isolée, résecable à la paroi thoracique,
- atteinte péricardique non trans-murale.

**T4** : tumeur localement avancée non résecable : tumeur de la plèvre pariétale, médiastinale, diaphragmatique, et viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants:

- 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 - atteinte ganglionnaire.

**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.

### M - métastases.

<sup>5</sup> International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122-1128.

**STADES :**

<b>Stade Ia :</b>	T1a N0 M0.
<b>Stade Ib :</b>	T1b N0 M0.
<b>Stade II :</b>	T2 N0 M0.
<b>Stade III :</b>	T3 M0, N1M0, N2M0.
<b>Stade IV :</b>	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<sup>6</sup>. 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.

	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.

<sup>6</sup> Rusch VW, Venkratraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 815-826.

## QUELS SONT LES 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)<sup>6,7</sup> ; 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<sup>90</sup>.

Deux scores pronostiques ont été développés, respectivement par le CALGB<sup>8</sup> et l'EORTC<sup>9</sup> 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 épithéliale 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<sup>10,11</sup>. Il ressort de ces travaux que les formes inflammatoires souvent fébriles, s'accompagnant d'une anémie et d'une leucocytose, l'atteinte de l'état général et l'histologie non épithéliale constituent des formes de pronostic redoutable, souvent peu sensibles aux thérapeutiques proposées.

La valeur pronostique de l'intensité de la captation du FDG lors d'une tomographie à émission de positons semble enfin bien établie<sup>12,13,91</sup>.

### Recommandations :

La prise en compte des facteurs pronostiques suivants : type histologique, PS, perte de poids, leucocytes, taux d'hémoglobine 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.

<sup>7</sup> Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999 ; 68 : 1799-1804.

<sup>8</sup> Herndon JE, Green MR, Chahinian P, 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 ; 113 : 723-731.

<sup>9</sup> 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* 1998 ; 16 : 145-152.

<sup>10</sup> Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients : validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000 ; 55 : 731-5.

<sup>11</sup> Fennell DA, Parmar A, Shamash J et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 184-9.

<sup>12</sup> Benhard F, Sterman D, Smith RJ et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron-emission tomography. *Chest* 1998 ; 114 : 713-22.

<sup>13</sup> Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 49S1 : S27-S32.

## COMMENT APPRECIER L'EXTENSION DU MESOTHELIOME MALIN DE LA PLEVRE ?

### 1. Comment évaluer l'extension loco-régionale du mésothéliome malin ?

#### 1.1. 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<sup>14, 15</sup>. Elle peut également contribuer à visualiser un envahissement péricardique ou myocardique.

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<sup>16, 17, 91</sup>,
- évaluation de la réponse à la chimiothérapie<sup>18</sup>.

<sup>14</sup> Heelan RT, Rusch VW, Begg CB et al. Staging of malignant pleural mesothelioma : comparison of CT and MR imaging. *AJR* 1999 ; 172 : 1039-47.

<sup>15</sup> 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* 1998 ; 22 : 215-25.

<sup>16</sup> Benhard F, Sterman D, Smith RJ et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron-emission tomography. *Chest* 1998 ; 114 : 713-22.

<sup>17</sup> Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 49S1 : S27-S32.

<sup>18</sup> Steinert HC, Santos Dellea MM, Burger C, Stahel R. Therapy response evaluation in malignant pleural mesothelioma with integrated PET-CT imaging. *Lung Cancer* 2005 ; 49S1 : S33-S35.

### 1-2. Evaluation thoroscopique de l'extension pleurale.

La thoroscopie constitue l'examen-clé du diagnostic et du bilan d'extension pleurale du mésothéliome malin de la plèvre<sup>19</sup>. 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 thoroscopie médicale avec talcage peut être proposée.

#### Recommandations :

- une thoroscopie 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.

### 1-3. 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-oesophagiennes 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-oesophagienne (EUS) ou transbronchique (EBUS)<sup>93</sup> 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<sup>15,20,21,91</sup>. 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<sup>7,22,23</sup>.

<sup>19</sup> Boutin C, Rey F Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: diagnosis. Part 2: prognosis and staging. *Cancer* 1993; 72: 389-404.

<sup>20</sup> Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S et al. Positron emission tomography with F18-fluorodeoxyglucose in the staging and pre-operative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 128-33.

<sup>21</sup> 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; 58: 1077-82.

<sup>22</sup> Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1172-1178.

<sup>23</sup> Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT 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; 117: 54-63.

#### 1-4 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. La TEP au FDG permet l'identification de lésions extra-thoraciques occultes (N3 sus-claviculaire, atteinte péritonéale ou métastatique) dans 9% des cas<sup>15,91</sup>.

#### 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 thoroscopie.

Dans une perspective chirurgicale, l'éventualité d'une atteinte ganglionnaire médiastinale doit être explorée par TEP au FDG, et/ou médiastinoscopie ou échographie trans-oesophagienne 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 IA 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 ou 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<sup>24</sup>, 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)<sup>94</sup>. 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 ; l'IMIG a récemment proposé une terminologie consensuelle<sup>95</sup>.

La pleurectomie-décortication consiste en l'exérèse aussi complète que possible de la tumeur infiltrant la plèvre pariétale et la plèvre viscérale. Il s'agit d'une pleurectomie sub-totale, préservant le poumon et le diaphragme. La difficulté réside dans l'obtention d'un plan de clivage entre la tumeur et le poumon. Elle n'apparaît réalisable que dans les stades IMIG IA et IB avec un envahissement limité de la plèvre viscérale. Certaines équipes effectuent dans les stades T2 une résection de la plèvre viscérale jusqu'au niveau des scissures<sup>96</sup>. La pleurectomie-décortication étendue<sup>95,96</sup> peut comporter une résection diaphragmatique et/ou péricardique ; 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). L'absence de curage ganglionnaire exhaustif implique une sous-estimation probable du stade réel de la maladie. La sélection des patients candidats à une pleurectomie-décortication notamment étendue est fondée sur l'identification des stades précoces T1 ou T2, 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

<sup>24</sup> Pass HW, Temeck BK, Kranda K, Feuerstein I, Steinberg SM. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma : results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1997 ; 4 : 215-222.55.

radiothérapie du fait du poumon sous-jacent, conduisant à un risque élevé de rechute loco-régionale<sup>25</sup>. La morbidité réduite offre en revanche l'avantage d'une meilleure accessibilité aux traitements adjuvants : chimiothérapie adjuvante<sup>23,26</sup>, thérapeutique intra-pleurale (chimiothérapie, photochimiothérapie, chimiothérapie en hyperthermie<sup>27</sup>). 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)<sup>98</sup> ou la tomothérapie<sup>97</sup>.

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. Le bénéfice des traitements adjuvants à la pleurectomie est difficile à quantifier, mais demeure probable<sup>28</sup>. 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)<sup>79</sup>.

#### Recommandations :

Bilan nécessaire avant d'envisager une pleurectomie-décortication:

##### Bilan tumoral :

- 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 oesophagienne ou transbronchique, recherche d'une atteinte extra-thoracique par TEP-FDG.

### 1-2. Pleuro-pneumonectomie extra-pleurale (PPEP).

La PPEP a connu un nouveau développement à la fin des années 1990 suite à la constatation de la fréquence des rechutes loco-régionales après pleurectomie. La PPEP est une intervention lourde, consistant en l'exérèse de la plèvre pariétale associée à une pneumonectomie intra-péricardique, de l'hémidiaphragme et du péricarde homolatéral. L'exérèse du poumon permet d'effectuer une irradiation post-opératoire de l'hémithorax. Les séries récentes<sup>29</sup> font apparaître une mortalité péri-opératoire non négligeable, allant de 3,8% à 15%, et une morbidité importante, concernant environ 50% des patients. Dans la majorité des séries, la PPEP est une des composantes d'un traitement multimodal avec chimiothérapie pré- ou post-opératoire et radiothérapie post-

<sup>25</sup> Rusch VW, Saltz L, Venkatraman E et al. A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intra-pleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1156-1163.

<sup>26</sup> Martini N, Mc Cormack PM, Bains MS et al. Pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 1987; 43: 113-120.

<sup>27</sup> Richards WG, Zellos L, Bueno R et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1561-7.

<sup>28</sup> Rusch VW, Venkatraman E, Rosenzweig KE, Krug M. Adjuvant therapy, stage and tumor histology impact prognosis after resection of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2003 ; 41 (Suppl 2) : S59.

<sup>29</sup> Chang MY, Sugarbaker DJ. Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant pleural mesothelioma : techniques and complications. *Thorac Surg Clin* 2004 ; 14 : 523-30.

opératoire. 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<sup>99, 100</sup>. La PPEP modifie l'histoire naturelle du MM, entraînant une fréquence accrue des récives à distance de l'hémithorax concerné<sup>30,31</sup>, bien que celui-ci constitue dans certaines séries le premier site de récive<sup>32</sup>. L'analyse des facteurs pronostiques<sup>21,26,92</sup> montre l'influence favorable du stade précoce (particulièrement de l'absence d'atteinte ganglionnaire extra-pleurale), de l'histologie épithéliale, 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.

La mortalité et la morbidité liées à la PPEP ne peuvent 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<sup>80</sup>. 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 épithéliales T1 ou T2, sans atteinte ganglionnaire extra-pleurale, ni invasion trans-diaphragmatique ou pariétale étendue<sup>92</sup>. Ce bilan peut faire appel à l'IRM (paroi, diaphragme), à la TEP au 18-FDG, à la médiastinoscopie, l'écho-endoscopie voire la laparoscopie (recherche d'une atteinte ganglionnaire extra-pleurale, notamment péri-diaphragmatique). 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, dont les résultats de la phase préliminaire de faisabilité ont été récemment publiés<sup>101</sup>. Cinquante patients sur 112 enregistrés et traités par chimiothérapie (3 cycles de cisplatine-gemcitabine, cisplatine-mitomycine-vinblastine ou cisplatine-pemetrexed) 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. Bien que les scores de qualité de vie aient été inférieurs dans le bras chirurgie, aucune différence significative n'a été mise en évidence. Ces résultats clairement en défaveur de la PPEP dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de mésothéliome pleural à un stade précoce ont été beaucoup commentés ; plusieurs explications ont été avancées pour expliquer les mauvais résultats constatés avec la PPEP, notamment l'inexpérience relative de certains centres chirurgicaux mais les données de survie obtenus en ITT (contrairement aux autres séries publiées) par la PPEP s'inscrivent dans la moyenne des autres séries. La forte proportion de stades T3 (38% dans le bras PPEP) peut néanmoins constituer un élément en défaveur d'une attitude chirurgicale.

Ces données amènent à reconsidérer la place de la PPEP dans la stratégie thérapeutique et à ré-évaluer les techniques chirurgicales de réduction tumorale avec épargne du tissu pulmonaire telle que la pleurectomie-

<sup>30</sup> Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 1-9.

<sup>31</sup> Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 ; 122 : 788-95.

<sup>32</sup> Baldini EH, Recht A, Strauss GM et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 63 : 334-338.

<sup>80</sup> Rusch V, Giroux D, Edwards J et al. Initial Analyses of the IASLC International Database for Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2009 ; 4 (suppl 1) : S322-3.

<sup>79</sup> Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008 ; 135 : 620-6.

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<sup>79</sup>, ce qui doit limiter la réalisation de la PPEP par des équipes entraînées dans le cadre d'études cliniques ou d'un enregistrement prospectif<sup>89</sup>. 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<sup>79</sup>.

#### Recommandations :

Bilan nécessaire avant d'envisager une pleuro-pneumonectomie extra-pleurale :

##### Bilan tumoral :

- 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 oesophagienne...,
- recherche d'une atteinte extra-thoracique par TEP-FDG et IRM cérébrale.

##### Bilan fonctionnel cardio-respiratoire :

- âge < 65 ans,
- VEMS post-opératoire prévisible après pneumonectomie > 35% théorique, calculé par spirométrie et scintigraphie de perfusion ± ventilation, DLCO
- VO<sub>2</sub> maximale > 15 mL/kg/mn,
- sur le plan cardiaque : recherche d'une insuffisance coronarienne, FEVG > 50%, exclure les patients ayant une arythmie significative ou une insuffisance coronarienne instable. Une technique de revascularisation coronarienne (angioplastie, stent) peut s'avérer nécessaire avant l'intervention

### 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 tunnalisé peut être proposé à titre de confort.

#### Recommandations :

- une symphyse pleurale doit être systématiquement proposée en cas de mésothéliome malin avec épanchement pleural symptomatique (niveau B).
- le talcage sous thoracoscopie constitue la méthode de référence (niveau A).
- 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'hémi-diaphragme, et les ganglions médiastinaux. Les doses sont limitées par l'irradiation de l'aire cardiaque et parfois de l'aire hépatique. Le risque de fibrose pulmonaire est élevé, mais affecte généralement un parenchyme rendu peu fonctionnel par la tumeur. Les études rapportées<sup>33-36</sup> concernent un nombre limité de patients et font état de résultats en termes 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<sup>102</sup>.

### 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<sup>28</sup>. 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<sup>7, 25</sup>. Elle est ainsi recommandée après chirurgie radicale, bien que ses modalités ne soient pas clairement établies. L'IMRT ou la tomothérapie<sup>97</sup> pourrait permettre de délivrer une dose plus élevée sur les zones à risque de rechute en épargnant plus efficacement les organes critiques<sup>37-38</sup>. Cependant, la survenue de pneumopathies radiques fatales après IMRT<sup>89</sup> ou tomothérapie<sup>97</sup> liées à une dose moyenne d'irradiation pulmonaire trop élevée incite à ne proposer ces techniques que dans le cadre de protocoles précis.

<sup>33</sup> Linden 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 non randomized phase II study. *Eur Respir J* 1996; 9: 2565-2572.

<sup>32</sup> 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; 13: 4-9.

<sup>33</sup> Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest*; 1995; 107: 332S-344S.

<sup>34</sup> Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, Vorobiof DA, Van Der Merwe CA. Malignant pleural mesothelioma: a disease unaffected by current therapeutic maneuvers. *J Clin Oncol* 1988; 6: 527-535.

<sup>35</sup> Ruffié P, Feld R, Minkin S et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1157-1168.

<sup>36</sup> 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; 39: 255-259.

<sup>37</sup> Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR et al. Intensity-modulated radiation therapy : a novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 55 : 768-75.

<sup>38</sup> Forster KM, Smythe WR, Starksall G et al. Intensity-modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma : clinical implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 55 : 606-16.

#### Recommandations :

Après chirurgie radicale (pleuropneumectomie extra-pleurale), l'irradiation externe de l'hémithorax atteint est conseillée afin de diminuer le risque de rechute loco-régionale (niveau B).

#### Options :

Une radiothérapie en modulation d'intensité, la tomothérapie et les techniques de blocage respiratoire sont 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<sup>88, 104, 105</sup>. 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  $\geq 3$ . 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<sup>97</sup> et son emploi devrait également se faire dans le cadre d'essais prospectifs, surtout dans le cas d'une irradiation "poumons en place" après pleurectomie-décortication.

### 2-3. Radiothérapie préventive de l'envahissement pariétal à partir des trajets de ponction ou drainage.

Une irradiation externe délivrée en électrons à la dose de 3 fractions de 7 Gy semble réduire la fréquence des envahissements de la paroi thoracique à partir des trajets de ponction, de drainage, ou des cicatrices de thoracoscopie-thoracotomie<sup>39</sup> ; une étude australienne<sup>40</sup> n'a pas retrouvé de bénéfice significatif avec un protocole voisin. Les recommandations européennes ne tranchent pas sur l'utilité de la radiothérapie prophylactique<sup>90</sup>.

#### Option :

Une irradiation des trajets de ponction, drainage, thoracoscopie, thoracotomie peut être proposée afin de réduire la fréquence des envahissements pariétaux (niveau C).

### 2-4. 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<sup>32, 41-42</sup>. 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 séquences de traitement brèves et hypofractionnées seront préférées à une irradiation plus étalée.

<sup>39</sup> Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995 ; 108 : 754-8.

<sup>40</sup> Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, Cameron F, Spry NA, DeMelker Y, Musk AW. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 9-10.

<sup>41</sup> 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 ; 43 : 511-6.

<sup>42</sup> 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 ; 38 : 212-4.

### 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. L'apparition de nouveaux cytotoxiques, notamment dans la classe des antimétabolites, apporte néanmoins un regain d'intérêt dans 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<sup>43</sup> 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<sup>44</sup>. 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.

#### 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<sup>45</sup>, raltitrexed<sup>46</sup>), et de façon récente la vinorelbine<sup>47</sup>. Les études récentes,

<sup>43</sup> Van Klaveren RJ, Aerts JG, de Bruin HG et al. Inadequacy of the RECIST criteria for the evaluation of response in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2004 ; 43 : 63-9.

<sup>44</sup> Byrne MJ, Kowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 257-60.

<sup>45</sup> Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, 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* 2003 ; 21 : 1556-61.

<sup>46</sup> Baas P, Ardizzone A, Grossi F, et al. The activity of raltitrexed (Tomudex) in malignant pleural mesothelioma: an EORTC phase II study (08992). *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 353-7.

<sup>47</sup> Steele JPC, Shamash J, Evans MT et al. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3912-3917.

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<sup>72</sup> 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<sup>48</sup>, réalisant ainsi le bilan objectif des données disponibles avant l'apparition des études multicentriques actuelles, méthodologiquement mieux construites. Quatre-vingt huit "bras" thérapeutiques issus de 83 études publiées ont été ainsi analysés avec pour objectif l'évaluation du taux de réponses au traitement. Les résultats mettent 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. L'association du cisplatine et de la doxorubicine semble être le schéma le plus actif, bien que non significativement supérieur aux autres schémas comportant du cisplatine. L'analyse des résultats est cependant conditionnée par le regroupement arbitraire des études, notamment vis-à-vis de la doxorubicine, ce qui ne permet pas de mettre en évidence l'effet potentiel d'autres drogues, comme les antimétabolites (gemcitabine et antifolates). Le schéma cisplatine + doxorubicine peut être néanmoins considéré comme un bras contrôle acceptable d'une étude de phase III.

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<sup>[49]</sup> a permis de démontrer la supériorité de l'association cisplatine - pemetrexed (Alimta®) par rapport au cisplatine seul. Cette étude qui a inclus 456 patients montre pour l'association cisplatine - pemetrexed un bénéfice en termes de taux de réponses, de survie sans progression, de survie et de qualité de vie (niveau A). 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 (niveau A). Une seconde étude de phase III construite sur le même modèle a comparé toujours au cisplatine seul le schéma cisplatine – raltitrexed<sup>50</sup>, confirmant la supériorité de la

<sup>48</sup>. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002 ; 38 : 111-21.

<sup>72</sup>. Muers M, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mésothéliome (MS01) : a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 1685-94.

<sup>50</sup>. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, 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* 2005 ; 23 : 6881-9.

<sup>51</sup>. Van Haarst JM, Baas P, Manegold Ch et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2002 ; 86 : 342-5.

<sup>52</sup>. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002 ; 87 : 491-6.

<sup>53</sup>. Hughes A, Calvert P, Azzabi A, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of pemetrexed and carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3533-44.

bithérapie en termes de taux de réponses et de survie (**niveau A**). 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<sup>51-52</sup>, raltitrexed<sup>50</sup>) peuvent être considérés comme des alternatives acceptables (**niveau C**). L'association carboplatine-pemetrexed a fait l'objet d'une phase I/II permettant d'obtenir avec une AUC à 5 pour le Carboplatine et une posologie de 500 mg/m<sup>2</sup> pour le Pemetrexed (sans supplémentation vitaminique) un taux de réponses de 32%<sup>53</sup> ; 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<sup>54</sup>. 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<sup>77</sup>. Les schémas d'association de la vinorelbine à un sel de platine (cisplatine, carboplatine) apparaissent doués d'une certaine activité en phase II mais n'ont pas été validés en phase III<sup>81</sup>.

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, chimiothérapie de seconde ligne après obtention d'une réponse en première ligne. Une étude portant sur un nombre limité de patients<sup>55</sup> 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'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 termes 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"<sup>74</sup>. Les données du programme d'accès au pemetrexed font état d'un taux de réponses de 12,1%

<sup>54</sup>. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1443-8.

<sup>55</sup>. O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, 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* 2006 ; 17 : 270-5.

<sup>77</sup>. Santoro A, O'Brien ME, Stahel R 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* 2008 ; 3 : 756-763.

<sup>81</sup>. Sorensen JB, Frank H, Palshof T. Cisplatin and vinorelbine first-line chemotherapy in non-resectable malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2008 ; 99 : 44-50.

<sup>74</sup>. Jassem J, Ramlau R, Santoro A 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* 2008 ; 26 : 1698-1704.

<sup>75</sup>. Taylor P, Castagneto B, Dark G 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* 2008 ; 3 : 764-771.

<sup>76</sup>. Sorensen J, Sundstrøm S, Perell K, Thielsen AK. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 147-152.

<sup>56</sup>. Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T, et al. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 349-54.

chez les patients pré-traités, similaire à celui obtenu en première ligne<sup>75</sup>. De même, l'essai de phase II conduit par Sorensen<sup>76</sup> 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<sup>106, 107</sup>. L'association oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup>) – raltitrexed (3 mg/m<sup>2</sup>) toutes les 3 semaines<sup>56</sup> 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. Le taux de réponses est identique chez les patients pré-traités et en l'absence de traitement antérieur. Cette efficacité objective s'accompagne d'une amélioration symptomatique (dyspnée, douleur) chez un tiers des patients traités. La toxicité hématologique de cette association est faible (neutropénie de grade 3 chez 7% seulement des patients) ; la survenue de paresthésies liées à l'oxaliplatine est rarement sévère. Il s'agit actuellement de la seule combinaison testée prospectivement en seconde ligne de traitement (niveau C). 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<sup>82,90</sup>.

L'adjonction d'un traitement anti-angiogénique par bevacizumab à une chimiothérapie de type cisplatine-gemcitabine n'en améliore pas l'efficacité<sup>73</sup>.

#### Recommandations :

- La chimiothérapie de référence du mésothéliome malin repose sur l'association cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> – pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> administrée toutes les 3 semaines avec une supplémentation vitaminique B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débiter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie (niveau A).
- En cas de contre-indication au cisplatine, on peut proposer l'association carboplatine (AUC 5, formule de Calvert) – pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> administrée toutes les 3 semaines avec la même supplémentation vitaminique (niveau C).
- 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 (niveau C).

#### Options :

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

- Une monothérapie par pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> administrée toutes les 3 semaines avec supplémentation vitaminique B9-B12 ou par gemcitabine peut être proposée chez les patients âgés ou fragilisés (niveau C).
- La vinorelbine en monothérapie hebdomadaire (30 mg/m<sup>2</sup> 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 (niveau C).
- En seconde ligne, la reprise d'un schéma à base de pemetrexed peut être envisagée en cas d'intervalle libre prolongé. Une chimiothérapie par le pemetrexed, la gemcitabine, la vinorelbine ou l'association oxaliplatine et raltitrexed peuvent être considérée comme une alternative en seconde ligne.

<sup>73</sup>. Final analysis of a multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. Kindler H, Karrison T, Gandara D et al. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 (Suppl 4) : S374.

<sup>82</sup> Stebbing J, Powles T, Mc Pherson et al. The efficacy and safety of vinorelbine of weekly vinorelbine in relapsed malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2008 ; 63 : 94-7.



#### 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. 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<sup>23, 57-59</sup>, 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<sup>25, 60-63</sup> 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. Photochimiothérapie.

La photochimiothérapie 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<sup>65</sup> (niveau B) et s'accompagne d'une toxicité non négligeable<sup>66</sup>.

<sup>57</sup>. Colleoni M, Sartori F, Calabro F et al. Surgery followed by intracavitary plus systemic chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Tumori* 1996 ; 82 : 53-6.

<sup>58</sup>. Lee JD, Perez S, Wang HJ et al. Intrapleural chemotherapy for patients with incompletely resected malignant mesothelioma : the UCLA experience. *J Surg Oncol* 1995 ; 60 : 262-7.

<sup>59</sup>. Sauter ER, Langer C, Coia LR et al. Optimal management of malignant mesothelioma after subtotal pleurectomy : revisiting the role of intrapleural chemotherapy and postoperative radiation. *J Surg Oncol* 1995 ; 60 : 100-5.

<sup>60</sup>. Rice TW, Adelstein DJ, Kirby TJ et al. Aggressive multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma patients. *Ann Thorac Surg* 1994 ; 58 : 24-9.

<sup>61</sup>. Monneuse O, Beaujard AC, Guibert B, Gilly FN, Mulsant P, Carry PY, Benoit M, Glehen O. Long-term results of intrathoracic chemohyperthermia (ITCH) for the treatment of pleural malignancies. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 1839-43.

<sup>62</sup>. van Ruth S, Baas P, Haas RL, Rutgers EJ, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 2003 ; 10 : 176-82.

<sup>63</sup>. Yellin A, Simansky DA, Paley M et al. Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin. *Cancer* 2001 ; 92 : 2197-203.

<sup>65</sup>. Pass HW, Temeck BK, Kranda K, et al. Phase III randomized trial of surgery with or without intra-operative photodynamic therapy and postoperativeimmunochemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 1997 ; 4 : 628-633.

<sup>66</sup>. Baas P, Murrer L, Zoetmulder FA et al. Photodynamic therapy as adjuvant therapy in surgically treated pleural malignancies. *Br J Cancer* 1997 ; 76 : 819-26.

#### 4-3. Immunothérapie intra-pleurale.

Les essais réalisés avec l'Interféron Gamma<sup>67</sup> ou l'Interleukine 2<sup>68</sup> 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. Kindler<sup>73</sup> a testé dans une étude de phase II randomisée l'adjonction de bevacizumab à une chimiothérapie de type cisplatine-gemcitabine, sans mettre en évidence un avantage significatif en termes de survie sans progression ou de survie. De nombreuses molécules sont en cours d'évaluation dans le mésothéliome, dont les inhibiteurs des récepteurs du VEGF (vatalanib, sorafenib, vandetanib, sunitinib, cediranib), notamment en combinaison avec le pemetrexed. En revanche, 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 (acide valproïque, vorinostat) n'ont pas confirmé en phase III les promesses provenant des données pré-cliniques. Il n'y a donc actuellement aucune place pour les thérapeutiques ciblées hors essai thérapeutique dans le mésothéliome malin<sup>108</sup>.

## TRAITEMENTS MULTIMODAUX DU MESOTHELIOME PLEURAL<sup>109, 110</sup>.

Ces traitements s'adressant essentiellement aux stades cliniques précoces cI et cII sont basés sur l'association d'une chirurgie de cytoréduction, le plus souvent une pleuro-pneumectomie extra-pleurale, un traitement adjuvant loco-régional par radiothérapie, et un traitement systémique par chimiothérapie.

Plusieurs études permettent de dégager les résultats et faits suivants :

- L'équipe de Boston<sup>21</sup> associe pleuro-pneumectomie extra-pleurale, chimiothérapie adjuvante et radiothérapie hémithoracique délivrant 55 Gy. La médiane de survie sur 180 patients atteint 19 mois ; les patients porteurs d'un mésothéliome de type épithélial ayant fait l'objet d'une résection complète et sans atteinte histologique ganglionnaire [31 patients] ont une survie à 5 ans de 46%. L'analyse multiparamétrique fait apparaître 3 facteurs pronostiques favorables dans cette série chirurgicale : histologie épithéliale, marges de résection négatives, absence d'atteinte ganglionnaire.
- Dans une série plus récente<sup>28</sup>, l'irradiation hémithoracique semble limiter le taux de rechute locale et favoriser ainsi les récurrences systémiques (2 récurrences loco-régionales isolées, 30 récurrences métastatiques isolées et 5 récurrences mixtes) ; la médiane de survie de 62 patients traités par pleuro-pneumectomie extra-pleurale atteint 33,8 mois pour les patients de stade I-II contre 10 mois seulement pour les patients de stade III-IV.
- L'apport des traitements adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie) est confirmé par l'analyse rétrospective des facteurs pronostiques dans une série de 308 patients opérés entre 1983 et 2002<sup>25</sup>, dont 150 par pleuropneumectomie extra-pleurale et 67 par pleurectomie-décortication. L'analyse multivariée montre que non seulement le stade et l'histologie mais aussi l'adjonction d'une chimiothérapie et d'une

<sup>67</sup>. Boutin C., Nussbaum E, Monnet I et al. Intra-pleural treatment with recombinant gamma interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1994; 74: 2460-2467.

<sup>68</sup>. 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 ; 83 : 2099-2104.

<sup>73</sup>. Final analysis of a multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mésothéliome. Kindler H, Karrison T, Gandara D et al. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 (Suppl 4) : S374.

radiothérapie constituent des facteurs pronostiques indépendants. La médiane de survie atteint respectivement 29,9, 21,6, 12,1, et 10,3 mois pour les stades I, II, III, et IV de l'IMIG.

- Certaines équipes testent la faisabilité et l'intérêt d'une chimiothérapie pré-opératoire avant chirurgie radicale<sup>69-70, 83-85</sup>. La faisabilité d'une telle approche semble acceptable ; l'intérêt en termes de diminution des rechutes reste à démontrer. Cette approche est en cours d'investigation en Europe et aux Etats-Unis avec l'association cisplatine-pemetrexed avec des résultats acceptables comparables à ceux des schémas utilisant une chimiothérapie post-opératoire<sup>84-85</sup> mais avec l'avantage d'une meilleure compliance à la chimiothérapie ; les équipes suisses testent de manière randomisée l'utilité de la radiothérapie hémithoracique adjuvante dans ce type de schéma thérapeutique.

Il est cependant difficile d'apprécier la réalité du bénéfice de survie lié à ce type d'association thérapeutique, dont les résultats peuvent ne refléter que la sélection de stades précoces à bon pronostic. Aucun traitement combiné n'a fait clairement la preuve d'un gain de survie, notamment dans les études rétrospectives portant sur de larges échantillons<sup>33-34</sup> malgré les biais inhérents à ces études, de même que dans l'unique étude randomisée MARS<sup>101</sup>. La morbidité et la mortalité générées par ce type de programme thérapeutique sont loin d'être négligeables. Néanmoins, la chirurgie radicale combinée à un traitement adjuvant comportant une irradiation hémithoracique semble pouvoir modifier l'histoire naturelle des stades précoces (I et II). La supériorité de la PPEP en termes de survie par rapport à la pleurectomie dans ces stades précoces IA ou IB n'est cependant pas établie, ce qui doit limiter la réalisation de la PPEP par des équipes entraînées dans le cadre d'études cliniques ou d'un enregistrement prospectif. Les résultats de l'essai MARS<sup>101</sup> entraînent ainsi un regain d'intérêt pour la chirurgie de réduction tumorale avec épargne pulmonaire telle que la pleurectomie-décortication élargie<sup>96</sup>, dont la moindre morbidité autoriserait une compliance plus importante aux traitements (néo)adjuvants. Les problèmes de l'irradiation post-opératoire poumon en place constituent cependant un défi important.

## SYNTHESE DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES <sup>71, 86, 87, 89, 109, 110</sup>

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

La résécabilité chirurgicale d'un mésothéliome pleural dépend d'une part de l'extension tumorale et ganglionnaire, d'autre part du type de résection envisagée. Une première difficulté provient du fait que le staging préopératoire (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 cette chirurgie à visée de réduction tumorale pour les tumeurs T2. En l'absence de curage ganglionnaire complet, le stade de la maladie peut être sous-estimé. La pleurectomie-décortication a les avantages d'une moindre morbidité et de l'économie de tissu pulmonaire ; la réalisation d'une radiothérapie post-opératoire pose cependant des problèmes techniques difficiles.
- La pleuro-pneumonectomie extra-pleurale peut s'adresser aux stades I et II (T2N0) ; la discussion entre pleurectomie et PPEP pour les stades précoces est difficile en l'absence d'étude comparative, faisant intervenir le stade, la réserve cardio-respiratoire du patient, l'expérience de l'équipe chirurgicale et la nature du traitement adjuvant. La PPEP a les avantages d'être la seule modalité pouvant prétendre à une résection macroscopiquement complète des stades  $\geq$  T2 et de faciliter l'emploi de la radiothérapie adjuvante ; ses inconvénients majeurs sont sa morbidité et mortalité péri-opératoire et l'absence de démonstration d'un bénéfice de survie par rapport à un traitement non chirurgical.
- Il n'y a pas de démonstration que la résection chirurgicale offre un bénéfice de survie ou de qualité de vie dans les stades précoces I ou II. Les survies prolongées observées dans les séries chirurgicales pourraient provenir de la présélection de patients à bon pronostic spontané. La morbidité importante de la PPEP et ses conséquences probables sur la qualité de vie des patients font que ce type d'intervention doit être réservé aux équipes multidisciplinaires entraînées, et dans l'idéal, dans le cadre de programmes de recherche clinique.
- La résection chirurgicale radicale (PPEP) ne semble pas offrir d'avantage de survie aux stades plus avancés, dès lors qu'il existe une atteinte ganglionnaire N2 ou une atteinte T3 ou T4. Elle ne doit certainement pas être proposée chez ces patients, hors programme de recherche clinique incluant une chimiothérapie pré-opératoire.

### 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/m<sup>2</sup> – pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> administrée toutes les 3 semaines avec une supplémentation vitaminique B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débiter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie (**niveau A**). Les associations cisplatine-raltitrexed (**niveau B**) et cisplatine-gemcitabine (**niveau C**) peuvent être considérées comme des alternatives acceptables au schéma de référence. Six cycles de chimiothérapie sont classiquement proposés.

<sup>86</sup>. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2081-90.

<sup>87</sup>. Ray M, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment. *Chest* 2009 ; 136 : 888-96.



- En cas de contre-indication à l'utilisation du cisplatine, l'association carboplatine (AUC 5 à 6) + pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> administrée toutes les 3 semaines avec la même supplémentation vitaminique (**niveau C**) peut être utilisée. L'administration du pemetrexed n'est possible qu'avec une clearance de la créatinine  $\geq$  45 mL/mn.
- Une monothérapie par pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> administrée toutes les 3 semaines avec supplémentation vitaminique B9-B12 peut être proposée chez les patients âgés ou fragilisés (**niveau C**). Une monothérapie par gemcitabine ou par vinorelbine peut être considérée comme une alternative acceptable (**niveau C**).
- 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 (**niveau C**).

## 2-2. Radiothérapie

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

## 2-3. Soins de support

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

## 3. Quelle prise en charge doit-on proposer à un patient atteint d'un mésothéliome malin chirurgicalement résecable (stades IMIG I ou II) ?

### 3-1. Mésothéliome sarcomatoïde ou biphasique ou facteurs pronostiques défavorables.

- La morbidité et la mortalité de la résection chirurgicale par pleuro-pneumonectomie extra-pleurale et ses résultats clairement défavorables en cas d'histologie sarcomatoïde ou de facteurs pronostiques défavorables doivent faire récuser ce type d'intervention.
- Une pleurectomie-décorcation 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 (7.2).

### 3-2. Mésothéliome épithélial avec facteurs de "bon pronostic".

#### Patient d'âge < 65 ans, fonction cardio-respiratoire compatible avec une pneumonectomie.

- Stade IA (T1aN0) ou IB (T1bN0) :
  - o Une résection chirurgicale par pleurectomie-décorcation ou pleuro-pneumonectomie extra-pleurale peut être proposée. Cette résection doit être précédée par un staging (incluant la thoracoscopie) aussi complet que possible afin de s'assurer que l'extension de la maladie correspond bien à un stade I, dans les limites des possibilités d'un staging non invasif. Il n'y a pas de démonstration d'avantage de survie avec l'une ou l'autre des modalités de résection. La pleurectomie offre l'avantage d'une moindre morbidité et de laisser le poumon en place mais expose à une ré-évolution locale quasi-constante. La PPEP s'accompagne d'une morbidité-mortalité non négligeable ; elle doit être complétée par une radiothérapie hémithoracique adjuvante. La décision du type de résection ne peut parfois être prise qu'au cours de la thoracotomie au vu de l'extension réelle de la maladie. La place de la chimiothérapie (pré- ou post-opératoire, systémique ou intra-pleurale, avec ou sans



hyperthermie) n'est pas définie. La réalisation d'une PPEP doit donc être systématiquement enregistrée ou s'intégrer dans le cadre de programmes de recherche clinique.

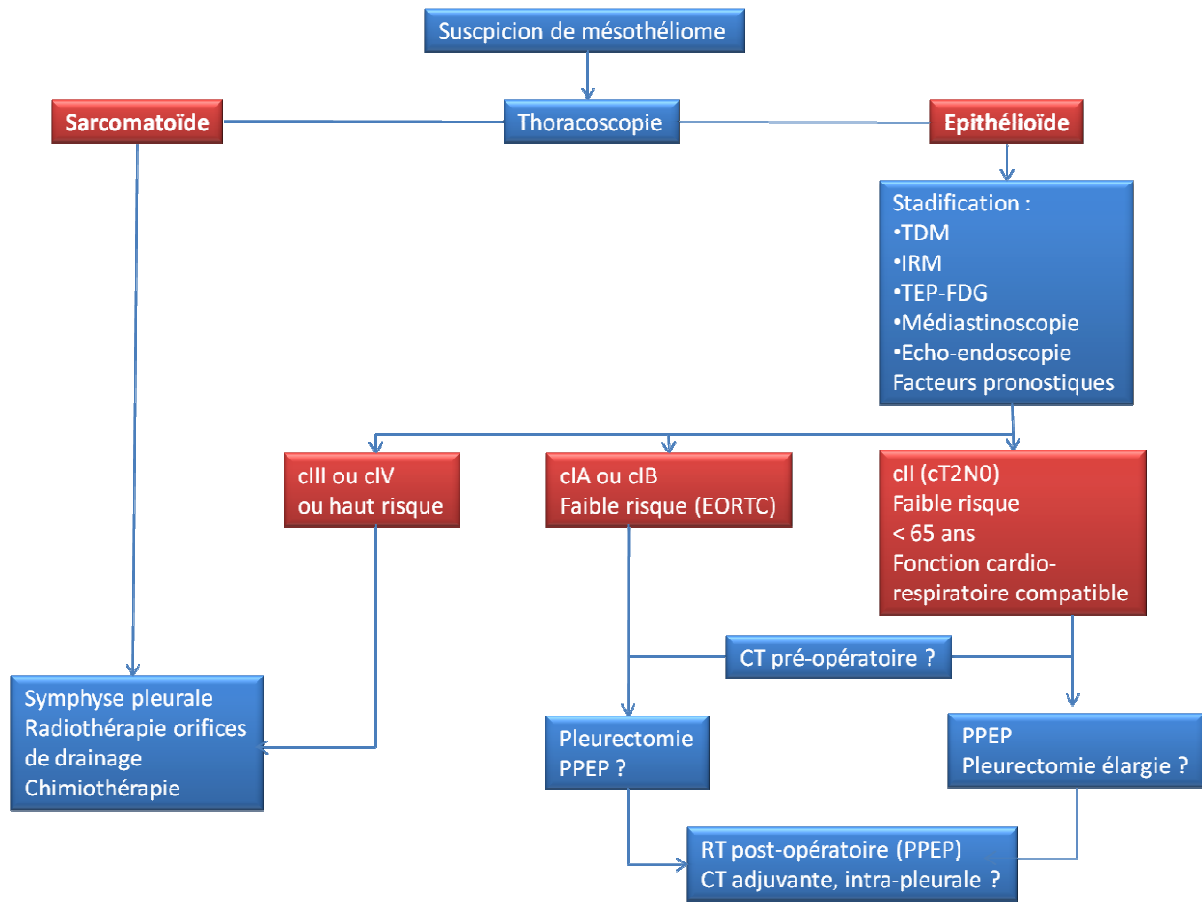
- En l'absence de résection chirurgicale, la prise en charge rejoint celle des formes plus avancées (7.2).
  
- **Stade II (T2N0) :**
  - La résection chirurgicale à visée de cytoréduction maximale ne peut s'effectuer que par une pleuro-pneumectomie extra-pleurale ; une pleurectomie-décortication "étendue" pouvant comporter une résection du diaphragme ou du péricarde peut être également envisagée, notamment chez des patients dont la fonction respiratoire rend délicate la perspective d'une pneumonectomie. Cette résection doit être précédée par un staging aussi complet que possible afin de s'assurer que l'extension de la maladie correspond bien à un stade II, dans les limites des possibilités d'un staging non invasif. Il n'y a pas de preuve que la PPEP apporte dans ce cas un bénéfice de survie ; elle doit donc être systématiquement enregistrée ou s'intégrer dans un programme de recherche clinique défini. Une radiothérapie hémithoracique adjuvante doit compléter la chirurgie ; la place de la chimiothérapie en situation pré- ou post-opératoire n'est pas clairement définie.
  - En l'absence de résection chirurgicale, la prise en charge rejoint celle des formes plus avancées (7.2).

Patient d'âge > 65 ans, ou fonction cardio-respiratoire non compatible avec une pneumonectomie.

- 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 (7.2)
- stades II : une pleurectomie-décortication "étendue" peut être également envisagée ; dans le cas contraire, la prise en charge rejoint celle des stades plus avancés (7.2).



## Algorithme thérapeutique



## 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 ayant-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 ayant-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.



## REFERENCES.

- Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1591-603.
- Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999 ; 79 : 666-672.
- Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma. *Br J Ind Med* 1960 ; 17 : 260-7.
- Hillerdal G Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 321-343.
- International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122-1128.
- Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 815-826.
- Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999 ; 68 : 1799-1804.
- Herndon JE, Green MR, Chahinian P, 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; 113: 723-731.
- 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* 1998; 16: 145-152.
- Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients : validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000 ; 55 : 731-5.
- Fennell DA, Parmar A, Shamash J et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 184-9.
- Heelan RT, Rusch VW, Begg CB et al. Staging of malignant pleural mesothelioma : comparison of CT and MR imaging. *AJR* 1999 ; 172 : 1039-47.
- Knuuttila 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* 1998 ; 22 : 215-25.
- Benhard F, sterman D, Smith RJ et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron-emission tomography. *Chest* 1998 ; 114 : 713-22.
- Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 49S1 : S27-S32.
- Steinert HC, Santos Dellea MM, Burger C, Stahel R. Therapy response evaluation in malignant pleural mesothelioma with integrated PET-CT imaging. *Lung Cancer* 2005 ; 49S1 : S33-S35.
- Boutin C, Rey F Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: diagnosis. Part 2: prognosis and staging. *Cancer* 1993; 72: 389-404.
- Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S et al. Positron emission tomography with F18-fluorodeoxyglucose in the staging and pre-operative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 ; 120 : 128-33.
- 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 ; 58 : 1077-82.
- Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1172-1178.
- Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT 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 ; 117 : 54-63.
- Pass HW, Temeck BK, Kranda K, Feuerstein I, Steinberg SM. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma : results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1997 ; 4 : 215-222.55.
- Rusch VW, Saltz L, Venkatraman E et al. A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intra-pleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1156-1163.
- Martini N, Mc Cormack PM, Bains MS et al. Pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 113-120.
- Richards WG, Zellos L, Bueno R et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1561-7.
- Rusch VW, Venkatraman E, Rosenzweig KE, Krug M. Adjuvant therapy, stage and tumor histology impact prognosis after resection of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2003 ; 41 (Suppl 2) : S59.
- Chang MY, Sugarbaker DJ. Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant pleural mesothelioma : techniques and complications. *Thorac Surg Clin* 2004 ; 14 : 523-30.
- Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 1-9.
- Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 ; 122 : 788-95.
- Baldini EH, Recht A, Strauss GM et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 63 : 334-338.
- Linden 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 non randomized phase II study. *Eur Respir J* 1996; 9: 2565-2572.
- 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; 13: 4-9.
- Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest*; 1995; 107: 332S-344S.
- Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, Vorobiof DA, Van Der Merwe CA. Malignant pleural mesothelioma: a disease unaffected by current therapeutic maneuvers. *J Clin Oncol* 1988; 6: 527-535.
- Ruffié P, Feld R, Minkin S et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1157-1168.
- 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; 39: 255-259.
- Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR et al. Intensity-modulated radiation therapy : a novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 55 : 768-75.



38. Forster KM, Smythe WR, Starksall G et al. Intensity-modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma : clinical implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 55 : 606-16.
- 39- Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995 ; 108 : 754-8.
40. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, Cameron F, Spry NA, DeMelker Y, Musk AW. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 9-10.
41. 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 ; 43 : 511-6.
42. 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 ; 38 : 212-4.
43. Van Klaveren RJ, Aerts JG, de Bruin HG et al. Inadequacy of the RECIST criteria for the evaluation of response in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2004 ; 43 : 63-9.
44. Tsao AS, Garland L, Redman M, et al. A practical guide of the Southwest Oncology Group to measure malignant pleural mesothelioma tumors by RECIST and modified RECIST criteria. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 598-601.
45. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, 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* 2003 ; 21 : 1556-61.
46. Baas P, Ardizzoni A, Grossi F, et al. The activity of raltitrexed (Tomudex) in malignant pleural mesothelioma: an EORTC phase II study (08992). *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 353-7.
47. Steele JPC, Shamash J, Evans MT et al. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3912-3917.
48. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002 ; 38 : 111-21.
49. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2636-44.
50. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, 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* 2005 ; 23 : 6881-9.
51. Van Haarst JM, Baas P, Manegold Ch et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2002 ; 86 : 342-5.
52. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002 ; 87 : 491-6.
53. Hughes A, Calvert P, Azzabi A, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of pemetrexed and carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3533-44.
54. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1443-8.
55. O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, 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* 2006 ; 17 : 270-5.
56. Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T, et al. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 349-54.
57. Colleoni M, Sartori F, Calabro F et al. Surgery followed by intracavitary plus systemic chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Tumori* 1996 ; 82 : 53-6.
58. Lee JD, Perez S, Wang HJ et al. Intrapleural chemotherapy for patients with incompletely resected malignant mesothelioma : the UCLA experience. *J Surg Oncol* 1995 ; 60 : 262-7.
59. Sauter ER, Langer C, Coia LR et al. Optimal management of malignant mesothelioma after subtotal pleurectomy : revisiting the role of intrapleural chemotherapy and postoperative radiation. *J Surg Oncol* 1995 ; 60 : 100-5.
60. Rice TW, Adelstein DJ, Kirby TJ et al. Aggressive multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma patients. *Ann Thorac Surg* 1994 ; 58 : 24-9.
61. Monneuse O, Beaujard AC, Guibert B, Gilly FN, Mulsant P, Carry PY, Benoit M, Glehen O. Long-term results of intrathoracic chemohyperthermia (ITCH) for the treatment of pleural malignancies. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 1839-43.
62. van Ruth S, Baas P, Haas RL, Rutgers EJ, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 2003 ; 10 : 176-82.
63. Yellin A, Simansky DA, Paley M et al. Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin. *Cancer* 2001 ; 92 : 2197-203.
64. Ratto GB, Civarelli D, Esposito M et al. Pleural space perfusion with cisplatin in the multimodality treatment of malignant mesothelioma : a feasibility and pharmacokinetic study. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999 ; 117 : 759-65.
65. Pass HW, Temeck BK, Kranda K, et al. Phase III randomized trial of surgery with or without intra-operative photodynamic therapy and postoperative immunotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 1997 ; 4 : 628-633.
66. Baas P, Murrer L, Zoetmulder FA et al. Photodynamic therapy as adjuvant therapy in surgically treated pleural malignancies. *Br J Cancer* 1997 ; 76 : 819-26.
67. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I et al. Intra-pleural treatment with recombinant gamma interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1994 ; 74 : 2460-2467.
68. 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 ; 83 : 2099-2104.
69. Weder W, Kestenholz P, Taverna C et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Extrapleural Pneumonectomy in Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3451-7.
70. De Perrot M, Ginsberg RJ, Payne D et al. A phase II trial of induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2003 ; 41 (Suppl 2) : S59.
71. Recommandations de la Société de Pneumologie Française sur le mésothéliome pleural. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 (Suppl 3) : 6S80-6S92.
72. Muers M, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mésothéliome (MS01) : a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 1685-94.
73. Final analysis of a multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mésothéliome. Kindler H, Karrison T, Gandara D et al. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 (Suppl 4) : S374.



74. Jassem J, Ramlau R, Santoro A 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* 2008 ; 26 : 1698-1704.
75. Taylor P, Castagneto B, Dark G 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* 2008 ; 3 : 764-771.
76. Sorensen J, Sundstrøm S, Perell K, Thielsen AK. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 147-152.
77. Santoro A, O'Brien ME, Stahel R 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* 2008 ; 3 : 756-763.
78. Sorensen J, Sundstrøm S, Perell K, Thielsen AK. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 147-152.
79. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008 ; 135 : 620-6.
80. Rusch V, Giroux D, Edwards J et al. Initial Analyses of the IASLC International Database for Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2009 ; 4 (suppl 1) : S322-3.
81. Sorensen JB, Frank H, Palshof T. Cisplatin and vinorelbine first-line chemotherapy in non-resectable malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2008 ; 99 : 44-50.
82. Stebbing J, Powles T, Mc Pherson et al. The efficacy and safety of vinorelbine of weekly vinorelbine in relapsed malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2008 ; 63 : 94-7
83. de Perrot M, Feld R, Cho BC, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1413-8.
84. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3007-13.
85. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 2010 ; 36 : 1362-9.
86. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2081-90.
87. Ray M, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment. *Chest* 2009 ; 136 : 888-96.
88. Allen AM, Czerminska M, Janne PA et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 65 : 640-5.
89. Scherpereel A, Astoul P, Baas P et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant mesothelioma. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 479-95.
90. Ceresoli GL, Zucali PA, Gianoncelli L et al. Second-line treatment for malignant mesothelioma. *Cancer Treat Rev* 2010 ; 36 : 24-32.
91. Nakas A, Black E, Entwisle J et al. Surgical assessment of malignant pleural mesothelioma: have we reached a critical stage? *Eur J Cardiothorac Surg* 2010 ; 37 : 1457-63.
91. Nowak AK, Armato SG, Ceresoli GL et al. Imaging in pleural mesothelioma: A review of Imaging Research Presented at the 9<sup>th</sup> International Meeting of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer* 2010 ; 70 : 1-6.
92. Cao CQ, Yan TD, Bannon BG, McCaughan BC. A systematic review of extra-pleural pneumonectomy for malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2010 ; 5 : 1692-703.
93. Zielinski M, Hauer J, Hauer L et al. Staging algorithm for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010 ; 10 : 185-189.
94. Pass H. Surgery and mesothelioma: If not randomization, at least standardization and registration! *Lung Cancer* 2011 ; 71 : 1-2.
95. Rice D, Rusch V, Pass H 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* 2011 ; 6 : 1304-12.
96. Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M, et al. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: radical pleurectomy, chemotherapy with cisplatin/pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer* 2011 ; 71 : 75-81.
97. Giraud P, Sylvestre A, Zefkili S, et al. Helical tomotherapy for resected malignant pleural mesothelioma: Dosimetric evaluation and toxicity. *Radiother Oncol* 2011 Aug 22 [Epub ahead of print].
98. Miles EF, Larrier NA, Kelsey CR, et al. Intensity modulated radiotherapy for resected mesothelioma: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 71 : 1143-50.
99. Kaufman AJ, Flores RM. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2011 ; 12 : 201-16.
100. Zauderer MG, Krug LM. The evolution of multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2011 ; 12 : 163-72.
101. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, 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 ; 12 : 763-72.
102. Ung YC, Yu E, Falkson C, et al. The role of radiation therapy in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Radiother Oncol* 2006 ; 80 : 13-8.
103. Zauderer M, Krug LM, Laser B, et al. Feasibility of pleural intensity modulated radiation therapy (IMRT) for malignant pleural mesothelioma (MPM). *International Mesothelioma Interest Group Meeting, 2010, http://imig.org/archives/1124, abstract S14-1*
104. Rice D, Smythe WR, Liao Z, et al. Dose dependent pulmonary toxicity after post-operative intensity modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 69 : 350-7.
105. Kristensen CA, Nøttrup TJ, Berthelsen AK, et al. Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2009 ; 92 : 96-9.
106. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: Results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2011 Sep 19. [Epub ahead of print]
107. 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* 2011 ; 72 : 1-2.
108. Greillier L, Marco S, Barlesi F. Targeted therapies in malignant pleural mesothelioma: a review of clinical studies. *Anticancer Drugs* 2011 ; 22 : 199-205.



109. Kaufman AJ, Flores RM. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2011; 12: 201-16.
110. Zauderer MG, Krug LM. The evolution of multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2011; 12: 163-72.