

# Mésothéliome pleural

Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels de santé des Dispositifs Spécifiques Régionaux du Cancer de Bourgogne-Franche-Comté (OncoBFC), du Grand Est (NEON) et d'Île-de-France (ONCORIF), relue par les experts NETMESO, en tenant compte des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 16 mai 2024.

## 1. Généralités

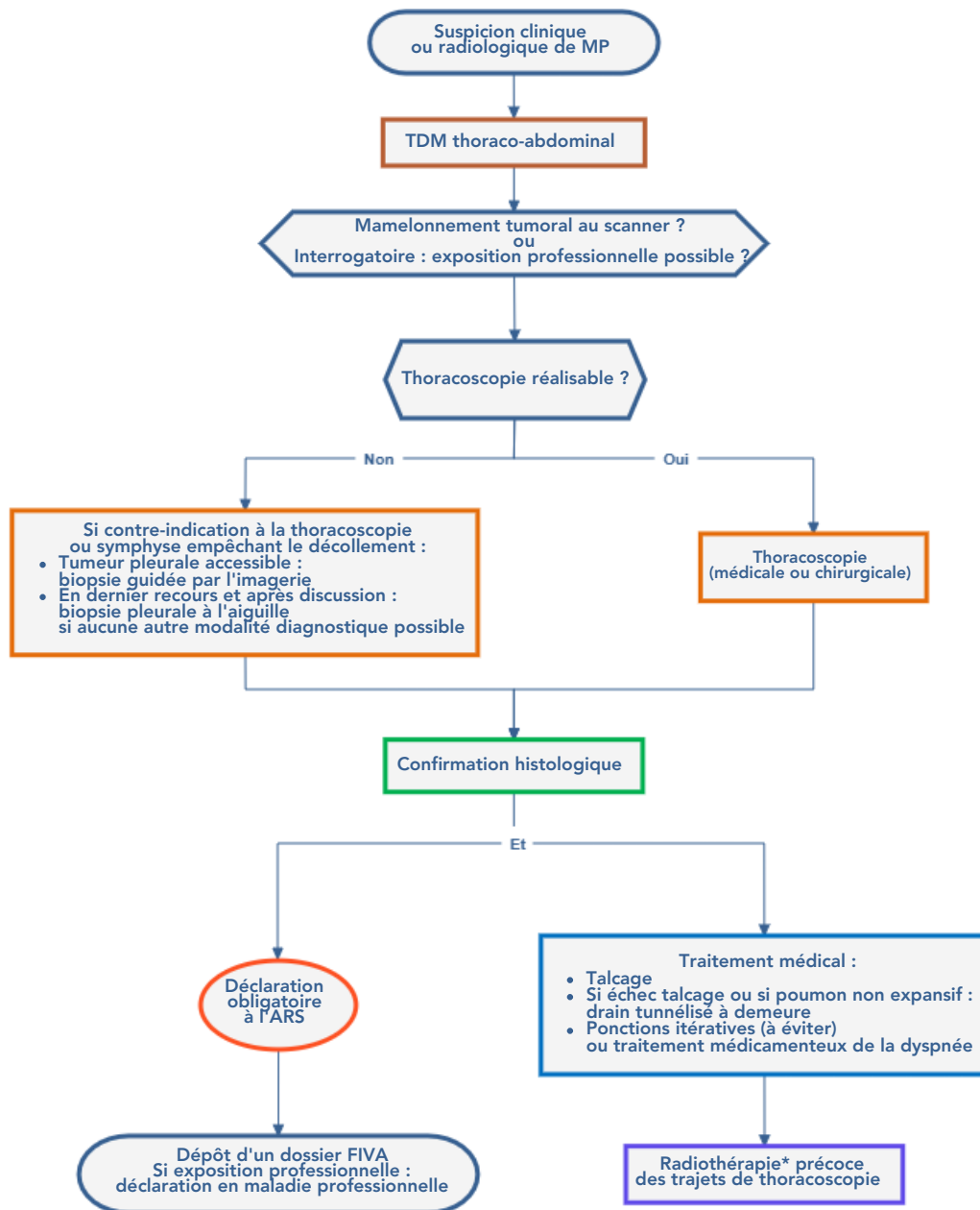
(SPLF, 2005 ; INCa, 2011 ; HAS, 2010 ; Scherpereel, 2010 ; Stahel, 2010)

- Cette référence présente les **principes de prise en charge diagnostique et thérapeutique des mésothéliomes pleuraux (MP) confirmés histologiquement, ainsi que les aspects professionnels.**
- Le **mésothéliome pleural (MP)** est une tumeur cancéreuse très agressive développée aux dépens des cellules mésothéliales de la plèvre (d'autres proliférations mésothéliales peuvent atteindre le péricarde, le péritoine ou la vaginale testiculaire). La classification OMS 2021 n'utilise plus le terme « malin » considérant que ce terme mésothéliome de fait est restreint aux tumeurs malignes de la plèvre : « mésothéliome signifie cancer de la plèvre ».
  - Maladie rare, elle touche environ 1100 personnes par an en France (estimation du Programme National de Surveillance des Mésothéliomes (PNSM) 2015-2016 : 801 cas masculins, 302 à 311 cas féminins) et est d'environ 20 par million en Europe avec un pic de fréquence attendu entre 2015 (observé en France) et 2030 (Grande-Bretagne, Finlande) soit 20 ans en moyenne après le banissement de l'utilisation industrielle de l'amiante.
  - Il existe une nette prédominance masculine : incidence de 16 cas/106 et 1,6 cas/106 pour les femmes même si le sex-ratio se modifie avec une augmentation relative des cas féminins.
  - L'âge moyen des patients est de 75 ans au diagnostic ([rapport PNSM 2019](#)).
  - Réputée peu sensible à la chimiothérapie notamment pour les formes non-épithélioïdes.
  - Une résection chirurgicale macroscopiquement complète n'est qu'exceptionnellement possible.
- L'**amiante** est le principal agent étiologique du MP par l'inhalation de fibres minérales réparties en 6 groupes : chrysotile (serpentine), crocidolite, amosite, anthophyllite, atremolite et actinolite (amphiboles les plus toxiques). C'est la granulométrie (taille) des fibres qui conditionne leur cardiogénicité dans le tissu pulmonaire périphérique et la plèvre (bio-persistence en fibres/g de tissu pulmonaire). Plus les fibres sont longues, plus le risque de cancérisation est élevé ([Chernova, 2017](#)).  
La dose cumulée inhalée (en fibres/mL/année) peut être évaluée dans certaines industries (mais le plus souvent inconnue).
- **D'autres facteurs de risque sont suspectés** : fibres naturelles ou industrielles (céramiques, nanotubes de carbone) ([Lacourt, 2014](#)), radiations ionisantes (irradiation en mantelet des lymphomes thoraciques voire plus rarement irradiation de cancers du sein ([Chirieac, 2013](#))).
- Le **tabac** n'est pas un facteur de risque pour le mésothéliome.
- Des facteurs génétiques émergent, notamment l'inactivation germinale du gène codant pour **BAP1 (BRCA Associated Protein 1)** dont l'expression est alors perdue. A l'origine d'un syndrome rare de susceptibilité familiale à des cancers rares (mésothéliome, mélanome uvéal, cancer du rein à cellules claires ou des lésions à potentiel incertain : naevus mélanocytaire de Spitz, typique ou atypique au niveau cutané).  
Dans l'immense majorité des cas, la perte de BAP1 est somatique au sein de la tumeur et non héritée.  
L'âge jeune (<50 ans), une histoire familiale de cancers rares associés à la perte du marquage immunohistochimique de BAP1 sur la tumeur doit faire penser à une origine génétique et orienter le patient vers une consultation d'oncogénétique (recommandation NETMESO).  
  
Le consensus d'expert en accord avec la Société Française de Génétique, recommande la prise en charge des familles avec mutation germinale *BAP1* par les centres d'oncogénétique régionaux de référence BAP1.
  - En Île-de-France : Service du Pr D. Stoppa-Lyonnet (Institut Curie)
  - En Bourgogne-Franche-Comté : Services d'oncogénétique, Dr M.A. Collonge-Ramé (CHU de Besançon) et Dr S. Nambot (CGFL et CHU de Dijon)
- Pour les sujets avec mutation *BAP1* germinale, un examen annuel du tégument à la recherche de lésions de Spitz ou de mélanome(s) est recommandé. Un examen ophtalmologique annuel avec fond d'œil est recommandé à la recherche d'un mélanome uvéal. Aucun examen de dépistage n'est recommandé pour le mésothéliome qui ne surviendrait qu'en cas d'exposition (professionnelle) à l'amiante.
- Le MP est très souvent lié à une exposition **professionnelle à l'amiante** chez l'homme (>80 %), moins souvent retrouvé chez la femme (<40 %) pour qui l'exposition domestique et environnementale prédomine. Le temps de latence est de l'ordre de 30 à 50 ans. Il n'a pas été mis en évidence de seuil d'innocuité.
- **L'évaluation de l'exposition** à l'amiante doit être réalisée par un **interrogatoire** du patient éventuellement complété par

l'utilisation de **questionnaires professionnels ou environnementaux** (Cf. [questionnaire de repérage de la SPLF](#) avec questions sur l'origine géographique des patients (zones de fortes incidences : Nord, Normandie, Loire-Atlantique (St-Nazaire), Bouches du Rhône (Fos-sur-Mer)) et la profession des parents) et consignée dans le dossier médical.

Les principaux secteurs d'activité doivent être bien connus : métallurgie avec fours, installations électriques, plomberie/chauffage/calorifugeage/tuyauterie, tôlerie-chaudronnerie, entretien et réparation automobile ou moteurs de bateaux ou matériel ferroviaire roulant, bâtiment (construction, démolition +++, réparation, entretien), docker et manutention, charpenterie métallique, ajusteur/monteur/mécanicien ([PNSM, 2019](#)).

- La recherche de fibres d'amiante dans le lavage alvéolaire ou le tissu pulmonaire n'est pas requise pour la prise en charge médicale du MP.
- **Histoire naturelle** : douleur thoracique latéralisée faisant découvrir une pleurésie, souvent récidivante avec altération progressive de l'état général, syndrome inflammatoire... Il se constitue un épaississement pleural circonférentiel progressif infiltrant et comprimant les structures anatomiques voisines, envahissant les trajets de ponctions, drainages, cicatrices. L'évolution apparaît essentiellement locorégionale. Les métastases sont cependant plus fréquentes dans les séries autopsiques ou après tentative de chirurgie radicale. La médiane spontanée de survie est de 8 à 10 mois après le diagnostic (12 à 13 mois selon le PNSM) et est passée à 18 mois avec les traitements modernes, avec une fraction de patients longs survivants.



\* Option : Radiothérapie :  
 • dans les 3 à 6 semaines (21 à 42 jours)  
 • 7 Gy x 3

\*\* FIVA : Fonds d'indemnisation des Victimes de l'Amiante  
 certificat médical simple du pneumologue  
 (exposition professionnelle + compte rendu NETMESO)  
 ± consultation médecine du travail

- Il n'y a **pas actuellement de bénéfice médical à pratiquer un dépistage systématique du MP** chez les patients exposés à l'amiante, que ce soit radiologiquement ou par le biais de marqueurs circulants (soluble mesothelin related peptides, ostéopontine...). Il existe néanmoins des recommandations de suivi post-professionnel (HAS, 2010).

### 1.1. Maladie à déclaration obligatoire

- Par décret n° 2012-47 du 16 janvier 2012, le mésothéliome est devenu la 31<sup>ème</sup> maladie à déclaration obligatoire en France.
- Tout nouveau cas de mésothéliome, quelle que soit sa localisation anatomique doit être déclaré au médecin de l'Agence Régionale de Santé (ARS) par les médecins (cliniciens et/ou anatomopathologistes) qui posent le diagnostic.
- Les formulaires de déclaration sont disponibles sur le site [Entreprendre.Service-Public.fr](http://Entreprendre.Service-Public.fr) : il existe
  - un volet clinicien (Cerfa 14567\*02)
  - un volet pathologiste (Cerfa 14568\*02)
- Le patient doit être enregistré dans le Programme National de Surveillance des Mésothéliomes (PNSM), s'il est en place localement et éventuellement enregistré dans un registre (NETMESO).

## 1.2. Réseau National Expert Pour le Mésothéliome Pleural et autres tumeurs pleurales rares (NETMESO)

- Le Réseau National Expert pour le Mésothéliome Pleural nommé MESOCLIN (Réseau anatomo-clinique) a été mis en place à l'initiative du CHRU de Lille (Pr Arnaud SCHERPEREEL) suite à un appel à projets "Tumeurs rares" retenu par l'INCa en 2011, avec des RCP expertes régionales. Il fusionne avec MESOPATH (Réseau anatomo-pathologique pour le mésothéliome pleural) en 2020 sous le nom de **NETMESO**.

### 1.2.1. Objectifs du réseau NETMESO

- Renforcer la diffusion des bonnes pratiques pour la prise en charge du MP à l'usage des professionnels, des patients et du grand public.
- Garantir aux patients porteurs d'un MP une égalité de chances dans la prise en charge optimale de leur cancer rare au plus près de leur domicile (Mesure 23, action 23.1 du Plan Cancer 2009-2013).
- Permettre le recours à des avis d'experts nationaux du mésothéliome ("RCP" nationale) ainsi qu'un accès aux innovations diagnostiques et thérapeutiques.
- Organiser un réseau de centres experts (inter-)régionaux ou "antennes de validation diagnostique, épidémiologique et thérapeutique du MP".
- Faciliter la mise en place d'études nationales ou internationales et la participation des patients à ces études et essais cliniques.
- Améliorer les connaissances spécifiques concernant le diagnostic, le pronostic et les traitements du MP grâce au recueil d'informations.

### 1.2.2. Actions du réseau NETMESO

- Mise en place d'une RCP dans chaque (inter-)région physique ou par webconférence.
- Mise en place d'une RCP nationale de recours (ou alternative si absence de RCP régionale), par l'intermédiaire d'une webconférence et fiche RCP en ligne.
- Développement d'un lien avec les groupes de patients régionaux ou nationaux et les associations nationales de défense des victimes de l'amiante (ANDEVA...).
- Mise en place et gestion d'une banque nationale de données cliniques et d'imagerie pour promouvoir la recherche clinique, épidémiologique et translationnelle dans le MP, en lien avec la tumorothèque virtuelle nationale (TVN) du consortium mésothéliome "Mesobank" affichée sur le site de l'INCa, en étroite collaboration avec les partenaires du réseau expert anatomo-pathologique (NETMESO-MESOPATH) et l'IFCT.

## 2. Diagnostic et bilan

### 2.1. Signes cliniques

- Les **signes cliniques** les plus fréquents sont :
  - la dyspnée
  - la douleur thoracique latéralisée.
- Les **manifestations cliniques** du mésothéliome sont généralement **aspécifiques** et insidieuses (altération de l'état général, fièvre au long cours, toux chronique, dyspnée d'effort) et ne doivent pas être utilisées seules comme critères diagnostiques, même en cas d'exposition antérieure à l'amiante (recommandation, grade 1A).

### 2.2. Examens complémentaires diagnostiques

- La **radiographie thoracique** peut montrer un épanchement pleural unilatéral ou un épaississement pleural. Elle ne doit pas être utilisée seule pour établir le diagnostic de mésothéliome (grade 1A).
- La **tomodensitométrie thoracique avec injection** (temps précoce artériel et temps tardif veineux) doit être réalisé. Il ne permet pas d'établir un diagnostic définitif de mésothéliome, mais les épaississements pleuraux diffus ou nodulaires sont très évocateurs de cette pathologie (grade 1A). Elle doit être si possible réalisée après évacuation de l'épanchement. Le scanner thoracique doit comprendre des coupes abdomino-pelviennes.
- L'**imagerie par résonance magnétique** n'est pas un examen pertinent pour le diagnostic de mésothéliome (grade 1B).
- L'intérêt de la TEP au 18F-FDG n'est pas démontré dans le diagnostic positif ou la caractérisation de lésions pleurales. Cependant, il peut servir de repérage pour effectuer une biopsie sous scanner ou sous écho.
- Il n'y a pas actuellement de **marqueurs sanguins** fiables.
- Une **fibroscopie bronchique** n'est pas indiquée mais peut être réalisée pour rechercher une pathologie associée (avis d'experts, indications rares).

## 2.3. Examen anatomo-pathologique

### 2.3.1. Cytologie sur ponction pleurale

- Eviter la ponction pleurale pour cytologie pleurale.
- Unique indication : nécessité d'évacuation urgente pour dyspnée majeure (bascule médiastinale) : ponctionner non pas en postérieur mais sur la ligne axillaire moyenne dans le 5<sup>ème</sup> espace intercostal et repérer les points de ponction (feutre, tatouage, pansement ++++).
- Seules les formes épithélioïdes desquament et donnent lieu à une cytologie tumorale.
- Le nombre de ponctions doit être limité au maximum afin de limiter les risques d'ensemencement sur les trajets.
- Il n'est **pas recommandé de faire le diagnostic de mésothéliome sur la cytologie seule** car il existe un important risque d'erreur diagnostique (recommandation, grade 1B). De fait, quand les cellules mésothéliales expriment les marqueurs mésothéliaux Calrétinine et WT1, avec perte du marquage BAP1 alors qu'un témoin interne reste positif, le diagnostic de mésothéliome peut être évoqué, nécessitant de toutes façons une histologie.
- Il est **recommandé de toujours obtenir une confirmation histologique** s'il existe une suspicion cytologique de mésothéliome (grade 1B).
- Une **cytologie seule peut être utilisée éventuellement pour confirmer une rechute ou une évolution métastatique**, notamment si l'immunocytochimie confirme une perte du marquage cellulaire de BAP1 avec un témoin interne positif (grade 1B).

### 2.3.2. Thoracoscopie

- **Examen de choix pour le diagnostic de mésothéliome** car, en l'absence de symphyse, il permet un examen visuel complet de la cavité pleurale et la réalisation de biopsies multiples et de bonne taille.
- Elle permet un **diagnostic de mésothéliome dans plus de 90 % des cas** (grade 1A).
- Elle peut être **médicale** (en ventilation spontanée, sous anesthésie locorégionale ± kalinox ± neurolept-analgésie ou non) ou **chirurgicale** sous anesthésie générale, à poumon exclus permettant une meilleure exploration de l'ensemble des surfaces pleurales.
- Il est recommandé d'effectuer systématiquement une thoracoscopie à visée diagnostique, sauf en cas de contre-indications préopératoires ou de symphyse pleurale majeure empêchant le décollement pleural (place alors de la biopsie sous scanner ou d'une pleurectomie chirurgicale par thoracotomie).
- Une **symphyse pleurale peut être réalisée dans le même temps** en cas d'épanchement abondant sauf en cas de doute diagnostique, d'une perspective de pleurectomie ou d'un traitement intra-pleural. En cas d'utilisation prévue de bévacizumab, elle n'est pas nécessaire, et le drainage suffit souvent à l'obtention de cette symphyse si de larges lambeaux pleuraux ont été prélevés.
- Il est **recommandé d'effectuer des biopsies de plèvre** macroscopiquement normale et pathologique (grade 1C) en dehors / entre des plaques pleurales, calcifiées ou non, d'aspect blanchâtre : au minimum 6 prélèvements centimétriques de la plèvre pariétale (larges lambeaux). Si la plèvre montre un épaississement diffus, une biopsie profonde de la plèvre pariétale est indiquée.
- Il n'est **pas possible de faire le diagnostic de mésothéliome sur un examen extemporané et sur des sections tissulaires congelées** (grade 1B).
- Quand une biopsie par thoracoscopie est réalisée, le nombre d'incisions doit être limité à 1 ou 2 et celles-ci doivent être faites dans le 5<sup>ème</sup> espace intercostal, sur la ligne axillaire moyenne. En effet, cette zone correspond à la zone d'incision si une chirurgie radicale est envisagée, permettant d'en faire la résection dans le même temps que l'intervention radicale. Si la chirurgie n'est pas indiquée, la concentration des incisions sur la même zone facilite la radiothérapie pour éviter l'implantation des cellules malignes dans la paroi thoracique (Kindler, 2018).

### 2.3.3. Biopsies pleurales

- Les biopsies à l'aveugle sont déconseillées.
- Le diagnostic histologique de mésothéliome sur biopsie pleurale à l'aveugle par aiguille d'Abrams ou de Castelain ne peut être fait que si le matériel biopsique est représentatif, en quantité suffisante pour permettre une analyse immunohistochimique et dans un contexte clinique, radiologique et/ou chirurgical de mésothéliome.
- Les biopsies pleurales à l'aiguille **ne sont pas recommandées en première intention** pour le diagnostic de mésothéliome car elles ont une **faible sensibilité (30 %) (grade IA) et ne permettent pas le staging**.
- Elles peuvent toutefois être **pratiquées en première intention si le patient présente une contre-indication à la thoracoscopie (avis d'experts)** ou en l'absence totale de liquide (épaississements pleuraux) sous scanner ou sous échographie.

### 2.3.4. Classification anatomo-pathologique

- Elle est basée sur la classification internationale OMS 2021 des tumeurs pleurales et péricardiques ([Chan, 2021](#))
- Le terme « malin » disparaît de la classification car tous les "mésothéliomes" sont bien considérés comme malins. De ce fait, le très rare "mésothéliome papillaire bien différencié" (notamment décrit au niveau péritonéal chez des femmes jeunes non exposées à l'amiante) est renommé "tumeur papillaire mésothéliale bien différenciée" pour le distinguer d'un mésothéliome diffus dont il se distingue par l'absence d'invasion stromale, le pronostic et l'absence d'altération moléculaire de *BAP1*.
- Le mésothéliome diffus infiltrant toutes les surfaces pleurales est différencié du mésothéliome localisé (rare) se présentant comme une masse solitaire pleurale, sans invasion tumorale sur une pièce opératoire au niveau des marges de résection. De fait, la prise en charge en est différente : rare indication résiduelle de chirurgie à visée curatrice ; en fait, souvent diagnostic fortuit sur une pièce de résection d'une tumeur pariétale. Les caractéristiques moléculaires sont également souvent différentes (perte de *BAP1* et *CDKN2A* moins fréquente). Il est introduit la notion de mésothéliome « *in situ* » pour des lésions sans envahissement stromal mais avec perte de *BAP1* et/ou de *CDK2NA/p16* en FISH (ou du marquage immunohistochimique MTAP). ([WHO Classification of Tumors of the Pleura, 2021](#))

| Table 1. 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura and Pericardium: ICD-O Coding and Terminology |                     |
|--|---------------------|
| Tumors   | ICD-0 Code          |
| Mesothelial tumors   |                     |
| Benign and preinvasive mesothelial tumors  |                     |
| Adenomatoid tumor  | 9054/0              |
| Well-differentiated papillary mesothelial tumor  | 9052/1 <sup>b</sup> |
| Mesothelioma <i>in situ</i>  | 9050/2 <sup>c</sup> |
| Mesothelioma   |                     |
| Localized mesothelioma   | 9050/3 <sup>b</sup> |
| Diffuse mesothelioma, NOS  | 9050/3 <sup>b</sup> |
| Sarcomatoid mesothelioma   | 9051/3              |
| Epithelioid mesothelioma   | 9052/3              |
| Mesothelioma, biphasic   | 9053/3              |

([Sauter, 2022](#))

<sup>b</sup> Change in terminology of a previous code.

<sup>c</sup> This new code was approved by the International Agency for Research on Cancer/WHO Committee for the ICD-O at its meeting in October 2020.

- La morphologie des mésothéliomes malins est variable : 70 % de forme épithéliale, 10 % de forme biphasique (mixte) et 15 % de forme fusiforme (sarcomatoïde) ([Travis, 2014-2015](#) ; [Galateau-Salle, 2016](#)).
- La classification 2021 décrit des sous-types de morphologie/architecture différente au sein des mésothéliomes épithélioïdes qui pourraient être associés à un meilleur pronostic bien que les séries rétrospectives à faibles effectifs ne permettent pas d'en être sûr : tubulopapillaire, trabéculaire, adénomatoïde, lymphohistiocytaire ou encore à stroma myxoïde (lorsqu'intéresse >50 % de la tumeur). A noter que les formes lymphohistiocytaires peuvent être classées de type sarcomatoïde ou mixte selon l'aspect cytologique des cellules tumorales. De moins bon pronostic seraient les formes micropapillaires (>50 % de la tumeur), solides (>50 % de la tumeur), rhabdoïdes ou pléiomorphes.
- La classification 2021 officialise aussi le grading des mésothéliomes diffus épithéliaux, en fonction des atypies nucléaires de la nécrose et du nombre de mitoses observées ([Kadota, 2012](#) ; [Rosen, 2018](#)), ce grading pouvant avoir un impact pronostique. Cette cotation permet de classer les mésothéliomes épithélioïdes en 2 classes : grades nucléaires I et II sans nécrose (bas grade), grade nucléaire III et IV avec nécrose (haut grade).

| Table 4. Nuclear Grading of Pleural Diffuse Epithelioid Mesothelioma |  |
|--|--|
| Nuclear grade  |  |
| Nuclear atypia score   | 1 for mild<br>2 for moderate<br>3 for severe   |
| Mitotic count score  | 1 for low ( $\leq 1$ mitosis/2 mm <sup>2</sup> )<br>2 for intermediate (2–4 mitoses/2 mm <sup>2</sup> )<br>3 for high ( $\geq 5$ mitoses/2 mm <sup>2</sup> ) |
| Sum  | 2 or 3 = nuclear grade I<br>4 or 5 = nuclear grade II<br>6 = nuclear grade III   |
| Necrosis   | Present/absent   |
| Overall grade  |  |
| Low grade  | Nuclear grades I and II without necrosis   |
| High grade   | Nuclear grade II with necrosis<br>Nuclear grade III with or without necrosis   |

(Nicholson, 2020)

### 2.3.5. Marqueurs immunohistochimiques

- Le diagnostic de mésothéliome doit toujours être basé sur un **examen immunohistochimique** (recommandation, grade 1A).

### 2.3.5.1. Diagnostic différentiel entre un mésothéliome de type épithélioïde et un adénocarcinome

- Il est recommandé d'utiliser le panel suivant :
  - **marqueurs positifs pour le diagnostic de mésothéliome :**
    - Calrétinine > marquage nucléaire et cytoplasmique
    - Antigène 1 de la tumeur de Wilms (WT1) > marquage nucléaire et cytoplasmique
    - Antigène membranaire anti-épithélial (EMA) : expression membranaire
    - Cytokératine 5/6 (CK 5/6) et CK8/18.
  - La perte du marquage nucléaire physiologique de BAP1 (anticorps Santa-Cruz, clone C4) est en faveur de la malignité mais attention d'autres tumeurs peuvent avoir une perte de BAP1.
- **marqueurs négatifs :** les cellules tumorales ne doivent pas exprimer les marqueurs :
  - TTF1
  - Ber EP 4, EMA (expression cytoplasmique)
  - ACE
  - Anti-récepteurs œstrogène et progestérone (sexe féminin).

| Marqueurs  | Mésothéliome   | Adénocarcinome   |
|--|--|--|
| <b>Pan-cytokératines</b><br>KL 1<br>ou AE1-AE3 AE2<br>CK8-18     | +  | +  |
| <b>Calrétinine</b> <sup>[1]</sup><br>(Clone Zymed<br>recommandé) | +  | -<br>(rarement poumons, seins)   |
| <b>WT 1</b>  | + nucléaire  | Ovaire/rein  |
| <b>EMA</b>   | signal membranaire +   | signal cytoplasmique +   |
| <b>CK 5/6</b>  | +  | -  |
| <b>TTF1</b>  | -  | souvent +  |
| <b>P40</b>   |  | + dans les carcinomes<br>épidermoïdes  |
| <b>ACE monoclonal</b>  | -  | ±  |
| <b>Ber EP 4</b>  | positivité focale<br>rarement +<br>(<20 % des cellules)  | positivité diffuse<br>souvent +<br>(60 % des cellules)   |
| <b>Histochimie</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de vacuoles cytoplasmiques de mucus</li> <li>• Vacuoles d'acide hyaluronique</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacuoles de mucus cytoplasmiques (PAS + diastases) parfois</li> <li>• Absence de vacuoles d'acide hyaluronique</li> </ul> |

1. ↑ Signal nucléaire et cytoplasmique. Seul le marquage nucléaire est spécifique de la lignée mésothéliale.

- L'utilisation d'au minimum **2 marqueurs à valeur positive** pour le diagnostic de mésothéliome **ET** de **2 marqueurs à valeur négative** (favorisant le diagnostic d'adénocarcinome) est recommandée pour établir le diagnostic.
- Il **n'est pas recommandé d'utiliser anti-CK7 et anti-CK20** pour faire le diagnostic de mésothéliome (grade 1A).

### 2.3.5.2. Diagnostic différentiel entre mésothéliome de type sarcomatoïde vs carcinome épidermoïde (*positivité de CK5/6 mais également de P40 permettant d'éliminer mésothéliome*) ou sarcome (*utilisation d'un panel large d'anticorps selon la morphologie et l'orientation clinique*)

- Il est recommandé d'utiliser (grade 1A) :
  - **2 anti-cytokératines et la calrétinine**  
L'utilisation de GATA3 quand co-expression d'une pan-cytokératine peut orienter vers un mésothéliome même en absence d'expression de calrétinine ou WT1.
  - **et au moins 2 marqueurs de valeur prédictive négative** dont la constitution est à discuter selon la présentation morphologique (CD34, desmine, PS 100, Bcl2, CD 99, HBM45, STAT6...).
- Les mésothéliomes sarcomatoïdes expriment la cytokératine et la vimentine, GATA3, plus inconstamment la desmine et l'actine ; et CD 34 et STAT6 sont négatifs (contrairement aux autres tumeurs fibreuses pleurales).
- Un test négatif avec un seul anticorps ne permet pas d'exclure le diagnostic (grade 1C).



### 2.3.5.3. Diagnostic différentiel du mésothéliome pleural diffus vs "tumeur indifférenciée avec perte de SMARCA4 (Thoracic SmarcaA4-Deficient Undifferentiated Tumor TSUDT)"

Un diagnostic différentiel du mésothéliome pleural diffus à connaître est la "tumeur indifférenciée avec perte de SMARCA4 (Thoracic SmarcaA4-Deficient Undifferentiated Tumor TSUDT)". En cas de doute l'immunohistochimie BRG1 (SMARCA4) et BRM (SMARCA2) avec perte d'expression de la protéine affirme ce diagnostic rare.

### 2.3.5.4. Hyperplasie mésothéliale réactionnelle vs Mésothéliome *in situ*

- Un marquage EMA membranaire et perte de BAP1 sont des arguments pour la malignité, permettant de différencier de façon assez fiable cellules bénignes et malignes.
- Dans les cas difficiles, la mise en évidence d'une délétion homozygote du gène *CDKN2A* (p16) (par FISH) ou la perte du marquage IHC MTAP (*MTAP* est un gène proche de *CKN2A* sur le chromosome 9p21 et les deux sont co-déletés dans 90 % des cas) est un argument important en faveur d'un mésothéliome. De même, la perte d'expression de BAP1 (IHC) apparaît très spécifique pour affirmer le diagnostic de mésothéliome malin.

### 2.3.6. Biologie moléculaire

- La microscopie et la biologie moléculaire ne sont **pas recommandées pour faire le diagnostic de mésothéliome** (grade 1A).
- Il n'y a aucune raison diagnostique ou thérapeutique pour congeler du tissu pleural tumoral en dehors d'un essai (grade 1A).
- Tout patient de 50 ans ou moins avec mésothéliome pleural confirmé par MESOPATH qui aurait un marquage BAP1 négatif en immunohistochimie (IHC) doit quand même faire l'objet d'un interrogatoire familial à la recherche d'une agrégation de cancers familiaux du spectre BAP1 (mélanome uvéal, mélanome cutanée, cancer rénal à cellules claires, mésothéliome...).
- Si perte de BAP1 en IHC et/ou agrégation de cancers familiaux du spectre BAP1, l'analyse moléculaire tumorale de *BAP1*, doit être demandée auprès de MESOPATH (Centre Léon Berard, Lyon, Pr. Sylvie Lantejoul).
- Si altération moléculaire tumorale de *BAP1* confirmée au niveau tumoral et, *a fortiori*, si agrégation des cas familiaux de cancers, une consultation spécialisée d'oncogénétique et une analyse germinale devront être proposées au patient et ses apparentés proches, au niveau du centre régional d'oncogénétique référent sur BAP1 (en Île-de-France : *Institut Curie* ; en Bourgogne-Franche-Comté : *CHRU de Besançon, CHU de Dijon*).
- NB : la surveillance des apparentés familiaux avec altération germinale prouvée de *BAP1*, mais asymptomatiques, doit comprendre une surveillance ophtalmologique annuelle (fond d'oeil) pour le diagnostic précoce de mélanome uvéal, et une surveillance annuelle dermatologique de l'ensemble du tégument (mélanome, lésions mélanocytaires de Spitz). Il n'y a pas de dépistage validé du cancer rénal ou *a fortiori* du mésothéliome, même si à l'instar du syndrome de Li-Fraumeni, certains ont proposé l'IRM thoraco-abdominale (non invasif, non irradiant) dont l'indication ou périodicité restent à valider.

### 2.3.7. Panel d'experts

- **Un panel d'experts anatomopathologistes indépendants peut confirmer le diagnostic de mésothéliome** (grade 1B).

Il est disponible pour analyser les dossiers dans le cadre du Programme National de Surveillance des Mésothéliomes (PNSM) (Institut de Veille Sanitaire) et du Centre Référent National des Mésothéliomes Malins Pleuraux et des Tumeurs Péritonéales Rares (INCa) ([Gilig Soit Ilg, 2019](#)).

- La procédure de validation du diagnostic par le groupe d'experts nationaux (réseau NETMESO) est facultative mais recommandée, laissée à l'appréciation du pathologiste. Elle est obligatoire pour les démarches de réparation (MP30 et FIVA).

Elle est aussi obligatoire si le patient (par son lieu de prise en charge et de résidence) est inclus dans le PNSM (au total 25 départements français concernés) : adresser au référent régional (Cf. ci-dessous) du PNSM un bloc de paraffine ou un minimum de dix lames blanches, en conservant du matériel localement pour un éventuel usage futur.

- Le **référent anatomopathologiste**, indépendamment de sa fonction de consultant :

1- assure la réalisation du panel immunohistochimique

2- inclut les observations dans le fichier national des mésothéliomes localisé au Centre Léon Bérard de Lyon

3- participe à la validation diagnostique en tant qu'expert du groupe NETMESO lors des réunions de ce dernier.

- Coordonnées des référents

- *pour l'Est (régions GE et BFC) :*

- **Pr Jean-Marie Vignaud (expert régional)**

Département de Biopathologie CHRU/ICL

Bâtiment de biologie médicale et biopathologie

Rue du Morvan

54511 Vandœuvre-lès-Nancy – France

- *pour la région Île-de-France :*

- **Pr Aurélie Cazes (expert régional)**

Département d'anatomie pathologique

Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP

46 rue Henri Huchard

75018 Paris

- **Pr Diane Damotte (expert régional)**

Département d'anatomie pathologique

Hôpital Cochin, AP-HP

27 rue du Fbg Saint-Jacques

75014 Paris

- *pour le réseau NETMESO/MESOPATH :*

- **Pr Sylvie Lantuejoul**

Laboratoire d'anatomie pathologique

Centre de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard

28 rue Laennec

69373 LYON

- Le **diagnostic de mésothéliome** repose sur l'examen anatomo-pathologique. Ce diagnostic peut être difficile car le spectre morphologique du mésothéliome est très étendu, source de difficultés diagnostiques en particulier avec :
  - les métastases de carcinomes (adénocarcinomes bronchiques dans leur forme pseudo-mésothéliomateuse, cancer du sein pour les formes épithélioïdes)
  - les sarcomes primitifs ou secondaires (pour les formes sarcomatoïdes ou biphasiques)
  - et plus rarement les localisations pleurales de tumeurs bénignes (fibrome pleural solitaire)
  - ou des pathologies inflammatoires (fibrose pleurale non tumorale, hyperplasie mésothéliale atypique).
- L'**aspect macroscopique** du mésothéliome en pleuroscopie nécessite une certaine expertise. D'autres tumeurs malignes peuvent avoir un aspect pseudo-mésothéliomateux (carcinomes thymiques avec localisation pleurale, adénocarcinomes, lymphomes, angiosarcomes...).
- Les **caractéristiques microscopiques** du mésothéliome sont bien définies dans la classification internationale (OMS 2021) des tumeurs pleurales et péricardiques (Chan, 2021), dominée par le MP épithélioïde. Cependant, cette tumeur a des aspects morphologiques variés en termes de cytologie et d'architecture et les deux diagnostics différentiels les plus fréquents sont les lésions pleurales bénignes et les lésions métastatiques, qui sont toutes les deux plus fréquentes que le mésothéliome dans la population générale.
- Les tumeurs pleurales les plus fréquentes sont les localisations secondaires de cancers bronchiques et mammaires. Leurs aspects peuvent simuler un mésothéliome sur des colorations standards HES.
- Les lésions pleurales bénignes et les lésions de réaction pleurale sont aussi un problème diagnostique et peuvent apparaître au même âge que le mésothéliome (épanchement pleural sur insuffisance cardiaque, pneumonie, cirrhose...). Les lésions de fibrose pleurale bénigne sont secondaires (exposition à l'amiante, médicaments (inhibiteurs de la sérotonine, anti-parkinsoniens)) et peuvent donner des pleurésies réactionnelles ou hémodynamiques chroniques. Elles ont un aspect d'hyperplasie mésothéliale atypique.

## 3. Classification

### 3.1. 9<sup>ème</sup> édition de la classification TNM des cancers de l'UICC (2024)

- Pendant longtemps, la classification TNM du mésothéliome pleural (jusqu'à la 8<sup>ème</sup> version) s'est avérée inutilisable par les cliniciens, sur la base de l'imagerie TDM ou TEP-FDG, car basée sur l'exploration chirurgicale de la cavité pleurale (Rusch, 1996), à l'occasion d'un geste de chirurgie dite « radicale » de pleuro-pneumectomie extra-pleurale (PPEP), désormais abandonnée quasiment universellement. Ce TNM ne permettait pas de distinguer de façon fiables des stades I, II, III de pronostic significativement et cliniquement différents (Rusch, 2009), puisqu'il s'avérait systématiquement sous-estimer, lorsque basé sur le seul scanner, l'extension T de la maladie par rapport à une exploration chirurgicale (Rusch, 1996 ; Nowak, 2016 ; Kindler, 2012). La 9<sup>ème</sup> classification (voir ci-dessous) qui entre en vigueur en 2025 se veut beaucoup plus pragmatique, basée sur les données de scanner, et de fait, s'avère mieux corrélée au pronostic (Gill, 2024 ; Nowak, 2024).
- Il convient de réaliser 1 mesure de l'épaississement pleural maximum (la lésion avec le diamètre perpendiculaire à la paroi le plus grand) au niveau de 3 niveaux de coupes, le niveau supérieur (au-dessus de la crosse de l'aorte), le niveau moyen (entre l'AP et la ligne passant au-dessus de la crosse de l'aorte), et le niveau inférieur, au-dessous. La somme de ces trois mesures définit l'épaississement pleural maximum mesuré = **Psum** (Gill, 2024). On mesure aussi l'épaississement solide de la grande scissure, à son point le plus large ce qui définit le **Smax** (ou **Fmax** en anglais, F pour fissure = scissure).
- Ce mode de mesure est très différent de ce qui prévalait jusqu'alors (3 mesures/ niveau de coupe, 3 coupes distantes d'au moins 1 cm en hauteur). Le descripteur N ne change pas, et diffère du cancer pulmonaire avec un N1 regroupant adénopathies hilaires et médiastinales homolatérales, un N2 pour les adénopathies controlatérales et/ou sus-claviculaires (Bille, 2024). Enfin, le regroupement en stades a été lui aussi simplifié, sur la base d'une analyse pronostique récursive permettant de bien discriminer les pronostics des tumeurs de stade I, II et IIIA, alors que les IIIB et IV ont des médianes de survie très proches (Nowak, 2024).

| T clinique - Tumeur |  |
|---------------------|--|
| <b>Tx</b>           | Tumeur ne pouvant être évaluée   |
| <b>T0</b>           | Pas de tumeur visible  |
| <b>T1</b>           | Tumeur limitée à la plèvre ipsilatérale avec <b>Psum &lt;12 mm</b> , sans atteinte de la scissure (Smax <5 mm)   |
| <b>T2</b>           | Tumeur limitée à la plèvre ipsilatérale avec <b>Psum &lt;12 mm</b> , mais avec un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte de la scissure (Smax &gt;5 mm)</li> <li>• Envahissement de la graisse médiastinale</li> <li>• Envahissement localisé des tissus mous de la paroi thoracique</li> </ul> ou Tumeur limitée à la plèvre ipsilatérale mais avec <b>Psum &gt;12 mm mais &lt;30 mm</b> avec ou non : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte de la scissure</li> <li>• Envahissement de la graisse médiastinale</li> <li>• Envahissement localisé de la paroi</li> </ul> |
| <b>T3</b>           | Tumeur limitée à la plèvre ipsilatérale avec <b>Psum &gt;30 mm</b> , avec ou non : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte de la scissure</li> <li>• Envahissement de la graisse médiastinale</li> <li>• Envahissement localisé de la paroi</li> </ul>   |
| <b>T4</b>           | Tumeur avec envahissement de n'importe quelle des structures suivante (quel que soit le Psum) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paroi thoracique osseuse (côte)</li> <li>• Organes médiastinaux (coeur, vertèbres, œsophage, trachée, gros vaisseaux)</li> <li>• Envahissement diffus de la paroi (parties molles)</li> <li>• Extension directe à travers le diaphragme ou le péricarde</li> <li>• Extension à la plèvre controlatérale</li> <li>• Epanchement péricardique malin</li> </ul>  |
| N - Adénopathies    |  |
| <b>Nx</b>           | Envahissement locorégional inconnu   |
| <b>N0</b>           | Absence d'atteinte ganglionnaire   |
| <b>N1</b>           | Atteinte homolatérale des ganglions thoraciques  |
| <b>N2</b>           | Atteinte des ganglions thoraciques controlatéraux ou des ganglions sus-claviculaires homo- ou controlatéraux   |
| M - Métastases      |  |
| <b>M0</b>           | Pas de métastase à distance  |
| <b>M1</b>           | Présence de métastases à distance  |

- La séparation des courbes de survie est très nette entre T1, T2, T3 et T4, ce qui n'était pas du tout le cas dans la 8<sup>ème</sup> classification en vigueur jusque-là avec des médianes de survie de 50, 28, 21 et 14 mois respectivement.

| Stade clinique | N0         | N1         | N2         |
|----------------|------------|------------|------------|
| <b>T1</b>      | Stade I    | Stade II   | Stade IIIA |
| <b>T2</b>      | Stade II   | Stade IIIA | Stade IIIA |
| <b>T3</b>      | Stade IIIA | Stade IIIA | Stade IIIA |
| <b>T4</b>      | Stade IIIB | Stade IIIB | Stade IIIB |
| <b>T5</b>      | Stade IV   | Stade IV   | Stade IV   |

- La séparation des courbes de survie est nette entre stades I, II, IIIA et les IIIB/IV dont les survies ne sont, elles pas significativement différentes, avec des médianes de survies de 50, 29, 21, 12,5 et 10,5 mois respectivement, laissant à penser qu'elles sont fortement influencées par le T.

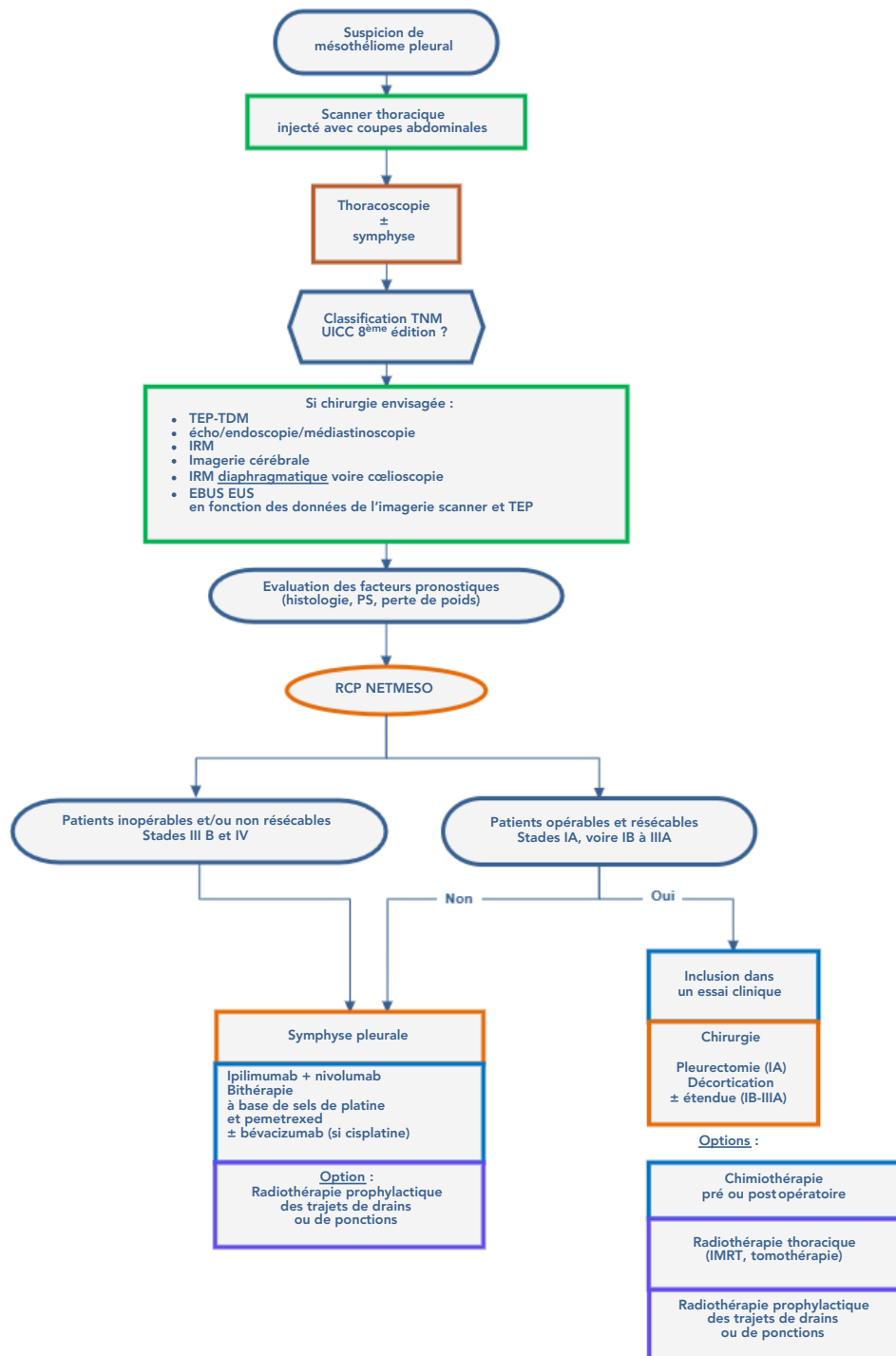
## 3.2. Bilan pré-thérapeutique

- Un **protocole de bilan pré-thérapeutique** optimal doit être simple et largement applicable, séquentiel et logique, pas nécessairement invasif et doit identifier les candidats pour un traitement actif. Un bilan fonctionnel (cardiaque et respiratoire en particulier) et psychologique est conseillé pour toutes les formes de traitement actif.
- Le bilan thérapeutique doit être **adapté** à la modalité thérapeutique envisagée.
- La **TDM injecté** est l'examen essentiel (TDM thoracique avec injection, avec temps artériel et veineux tardif et des coupes abdomino-pelviennes).
- L'**IRM** serait supérieure à la TDM dans l'évaluation de l'atteinte du fascia endothoracique et de la paroi (Heelan, 1999 ; Knuutila, 1998), l'envahissement péricardique ou myocardique mais d'interprétation difficile.
- La **TEP au 18F-FDG** :
  - attention, elle peut être faussement « négative » (pas d'hyperfixation pleurale) dans certains mésothéliomes notamment de sous-types non-épithélioïdes, ou faussement « positive » localement (hyperfixation) après talcage pleural
  - peut avoir un intérêt de repérage pour les biopsies sous échographie si la thoracoscopie n'est pas réalisable
  - aurait un intérêt dans le cadre du staging initial pour l'éligibilité à la chirurgie (d'emblée ou après la chimiothérapie). Elle permettrait de mieux évaluer le pronostic du patient (lien plusieurs fois démontré entre plusieurs paramètres lésionnels en TEP et survie globale) (Ozmen, 2016 ; Wilcox, 2009 ; Sorensen, 2008 ; Klabatsa, 2014 ; Bille, 2013 ; Terada, 2012 ; Abakay, 2013)
  - pourrait également présenter un intérêt dans la planification du traitement par radiothérapie (lorsqu'elle est réalisée en complément d'une chirurgie radicale, désormais rare, par la mise en évidence des sites métaboliquement actifs et non évidents au scanner (extension sous-diaphragmatique via les hiatus)). Un meilleur ciblage du volume à irradier permet d'augmenter localement la dose à la lésion en limitant l'irradiation périphérique (Fodor, 2011 ; Maggio, 2016 ; Pehlivan, 2009).
- Un scanner thoracique et abdominal supérieur avec injection de contraste doit être réalisé pour la stadification initiale des mésothéliomes devant les possibles (mais rares d'emblée) extensions péritonéales (Kindler, 2018).
- Pour les patients avec lésions suspectes (atteinte intra-abdominale sur l'imagerie) et sans contre-indication évidente à la chirurgie, une laparoscopie est fortement conseillée (Kindler, 2018).

## 3.3. Facteurs pronostiques

- Plusieurs facteurs pronostiques défavorables ont été décrits dans de larges séries multicentriques. **Le performance status et le sous-type histologique** (épithélioïde versus composante sarcomatoïde) sont les seuls facteurs pronostiques validés **d'importance clinique et peuvent être utilisés en routine** (recommandation, grade 2A).
- Les **autres facteurs** comme l'âge, le sexe (meilleur pronostic chez les femmes), le stade TNM (facteur pronostique reconnu chez les désormais rares patients opérés de façon radicale), la présence ou l'absence de certains symptômes et les facteurs hématologiques (globules blancs, hémoglobine, plaquettes) peuvent être **enregistrés au moment du diagnostic et pris en compte dans les essais cliniques** (recommandation, grade 2A).
- La valeur pronostique de l'intensité de la captation du FDG lors d'une tomographie avec émission de positons est discutée, mais difficile à intégrer dans un volume complexe, et n'est interprétable qu'en l'absence de talcage (Bénard 1998 ; Flores 2005 ; Nowak 2010).
- Trois **scores pronostiques** ont été développés et validés (1 CALBG et 2 EORTC).
- L'EORTC a établi un score pronostique utilisant les facteurs prédictifs d'une survie courte : un PS élevé, une hyperleucocytose, un sexe masculin, un diagnostic incertain et une histologie sarcomatoïde. On peut ainsi définir deux groupes : patients de « bon pronostic », ayant de 0 à 2 facteurs de mauvais pronostic, avec une survie médiane de 10,8 mois et une survie de 40 % à 1 an, patients de "mauvais pronostic", ayant de 3 à 5 facteurs de mauvais pronostic, avec une survie médiane à 5,5 mois et une survie à 1 an de 12 % (Herndon 1998 ; Curran 1998).
- Une étude (Hassan, 2019) a montré que l'existence d'une mutation germinale de *BAP1* était un facteur de bon pronostic chez les patients ayant un mésothéliome pleural traité par chimiothérapie à base de sel de platine. Plus récemment il a été montré (Louw, 2022) que la perte de BAP1 en IHC dans la tumeur était un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie par sel de platine et pemetrexed et un facteur de bon pronostic. Ce facteur n'a pas été retrouvé chez les patients traités par double immunothérapie dans l'étude Checkmate 743.

## 4. Traitement



### 4.1. Chirurgie

- Elle répond à plusieurs objectifs parmi lesquels contrôler un épanchement pleural récidivant, effectuer une cytoréduction tumorale maximale.
- Le volume résiduel après chirurgie de cytoréduction a une implication pronostique (Pass, 1997).
- La survie médiane des patients opérés n'est que de 14 mois (sur 20 651 mésothéliomes prouvés histologiquement sur 10 ans, 3 058 patients opérés de façon "curative" par PPE) questionnant l'efficacité de la chirurgie dite "curative" à modifier l'histoire naturelle de la maladie de façon significative (dans l'ensemble de la base de données des USA (US national cancer database, (Nelson, 2017)).

#### 4.1.1. Pleurectomie

- **Geste non carcinologique de debulking**, elle ne doit pas être discutée en dehors des très rares stades I.
- C'est une **exérèse significative mais non carcinologique des plèvres viscérales et pariétales** préservant le poumon et le diaphragme.
- L'objectif de cette chirurgie est de **libérer le poumon trappé en supprimant au maximum la plèvre viscérale**.
- L'exérèse de la plèvre pariétale peut améliorer le déficit ventilatoire restrictif et réduire les douleurs.
- Cette chirurgie peut être réalisée par **thoracotomie ou chirurgie vidéo-assistée (VATS)**.
- La pleurectomie partielle par vidéo-thoracoscopie a été comparée avec la pleurodèse au talc (essai de phase III MesoVATS) :
  - Il n'y a pas d'augmentation de la survie globale avec la pleurectomie partielle mais amélioration de la qualité de vie jusqu'à un an.
  - La pleurodèse au talc est moins onéreuse, a moins d'effets secondaires et permet de diminuer la durée d'hospitalisation (Rintoul, 2014).

#### 4.1.2. Pleurectomie-décortication plus ou moins élargie

- Elle est réalisable pour les stades I (TNM) avec envahissement limité de la plèvre viscérale (Böyükbas, 2011) soit 499 patients aux USA en 10 ans (Nelson, 2017).  
Elle peut aussi être discutée en RCP NETMESO pour les T1-2 N1 par adénopathie intercostale ou mammaire interne homolatérale (Popat, 2022).  
L'effet sur la survie est d'appréciation difficile mais la survie à long terme est meilleure que pour la PPE dans les séries de registre rétrospectives nord-américaines (registre MSK/NCI/KCI, US national cancer database).
- Elle doit être **discutée en RCP** de recours NETMESO régionale ou nationale.
- La morbidité de la thoracotomie diminue son intérêt, la chirurgie vidéo-assistée prend une place plus importante en agissant sur les symptômes et en pouvant améliorer la survie (Halstead, 2005).
- La pleurectomie-décortication dite "élargie" comporte une résection diaphragmatique et/ou péricardique (stades précoces T1 ou T2N0). Elle a montré sa supériorité sur la PPE en matière de survie globale (HR=0,53, IC 95 % [0,31-0,91]) et de morbidité péri-opératoire (H>R=0,44 IC 95 % [0,30-0,963]) (Cao, 2014).
- La pleurectomie-décortication ne doit pas être proposée en intention curatrice mais **peut être discutée pour le contrôle des symptômes** surtout si le poumon est trappé et ne peut bénéficier d'une pleurodèse chimique (recommandation, grade 2C), de préférence réalisée par VATS (recommandation, grade 1C).
- Elle doit être précédée d'une évaluation tumorale optimale, scanner thoraco-abdominal (piliers du diaphragme), IRM du diaphragme, évaluation de l'extension ganglionnaire par TEP FDG (avec preuve histologique par médiastinoscopie, échoendoscopie œsophagienne ou bronchique pour les sites 7, 4R, 4L, 2R) et à distance.
- La place de la pleuro-décortication (PD) dans la stratégie thérapeutique est cependant discutée du fait de la négativité de l'essai MARS 2 comparant PD élargie versus avec chimiothérapie versus pas de PD chez des patients très sélectionnés (PS=0-1, sans dyspnée, avec EFR normales, sans comorbidités).
- Ces résultats ont été communiqués au WCLC 2023 (Lim, 2023). Il s'agissait de patients ayant un mésothéliome épithélioïde T1-3N0 et n'a retrouvé aucun bénéfice à la chirurgie, la survie médiane étant à 24,8 mois dans le bras chimiothérapie seule versus 19,3 mois dans le bras comportant la chirurgie, et une augmentation du risque de décès de 28 % dans ce bras. (Lim, 2024)

### 4.1.3. Chirurgie radicale

- **En cours d'abandon définitif** en dehors d'indications exceptionnelles (voir ci-dessous).
- Il s'agit de l'exérèse de toutes les lésions macroscopiquement tumorales de l'hémithorax. L'exérèse consiste en une **pleuro-pneumectomie élargie (PPE) « en bloc » (plèvre, poumon, péricarde, diaphragme, adénopathies)**.
- Elle concerne les stades I et II (N0) chez les patients jeunes aptes à tolérer une pneumonectomie.
- La caractérisation de l'atteinte ganglionnaire est essentielle dans la perspective d'une chirurgie majeure (par échographie trans-œsophagienne, échographie trans-bronchique, médiastinoscopie) car celle-ci fait habituellement récuser la résection (Sugarbaker, 1993, 1999 ; Rusch, 1999).
- Il y a **peu de preuves de l'intérêt d'une chirurgie radicale sur la survie**. Seules les études qui incluent la chirurgie radicale (PPE) dans un traitement multimodal mettent en évidence un **gain de survie**. Quelques séries ont montré une survie médiane de 20-24 mois (Sugarbaker, 2004 ; Rusch, 2001 ; Weder, 2007) chez des patients très sélectionnés aux USA (Nelson, 2017) mais ces résultats ne sont pas reproductibles de façon universelle.
- La mortalité péri-opératoire est de 6,5 % à 30 jours, mais dépasse 15 % à 90 jours dans la database nationale américaine (Nelson, 2017).
- La morbidité reste élevée (environ 50 %).
- La survie de la PPE avec chimiothérapie néoadjuvante et radiothérapie postopératoire pour des patients de stade I n'est que de 20,8 mois, contre 11,7 mois si PPE sans traitement péri-opératoire et 14 mois en cas de PD élargie. Elle n'est pour des patients avec MPM épithélioïde que de 23 mois contre 18 mois en cas de PD et 14,5 mois si PPE sans traitement péri-opératoire, ces chiffres n'excédant pas 11 mois quelle que soit la stratégie thérapeutique si forme sarcomatoïde et 14 mois dans les formes biphasiques (Nelson, 2017; Van Schil, 2010).
- La PPE n'a pas montré de gain en survie et des scores de qualité de vie significativement dégradés (essai MARS (Treasure, 2011)).
- **Si une pleuro-pneumectomie élargie devait être envisagée, éventuellement après une réponse majeure sous immunothérapie, malgré toutes ces données, elle ne devrait être entreprise qu'après avis d'une RCP nationale NETMESO, pour des patients jeunes et sans comorbidité, par une équipe experte entraînée à ce type de chirurgie, si possible dans le cadre d'essais cliniques et en tous cas associée à des traitements systémiques (immunothérapie ou chimiothérapie) et régionaux = radiothérapie hémi-thoracique (Recommandation).**

## 4.2. Traitements intra-pleuraux

- L'administration intracavitaire de chimiothérapie après chirurgie de cytoréduction tumorale n'est pas validée.
- L'hyperthermie potentialise la cytotoxicité et la pénétration tissulaire mais les études réalisées (Richards, 2006 ; Monneuse, 2003 ; Van Ruth, 2003 ; Yellin, 2001 ; Pass, 1997) ont porté sur un trop petit nombre de patients pour pouvoir évaluer formellement le bénéfice potentiel de cette technique ; la toxicité n'est pas négligeable.
- La chimiothérapie intra-pleurale ± hyperthermie ne peut être proposée en dehors d'essais cliniques.
- La thérapie photo-dynamique intra-pleurale est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques de phase II.
- **Il n'y a actuellement aucune place pour les traitements intra-pleuraux, hors essais cliniques.**

## 4.3. Radiothérapie

### 4.3.1. Irradiation palliative

- Elle peut être proposée aux patients douloureux en raison de l'infiltration pariétale ou des nodules tumoraux (recommandation, grade 2C).



#### 4.3.2. Irradiation prophylactique des trajets de drainage/thoracoscopie

- La fréquence des métastases de reperméation sur le trajet de ponction ou de biopsie est de 10 % en moyenne en considérant tout acte pleural, variant de 4 % en cas de PTT à 16 % en cas de pleuroscopie dans les séries rétrospectives (Bydder, 2004 ; Agarwal, 2006). Elle a atteint 16 % et 18,7 % dans les 2 essais britanniques randomisés (Bayman, 2019).
- Une irradiation de 7 Gy/j pendant 3 jours consécutifs peut être proposée dans les 3 à 6 semaines après le geste pour prévenir l'ensemencement sur le trajet des thoracocentèses (drainages, cicatrices) (Boutin, 1995).
- Cette attitude est toutefois contestée par certains auteurs (O'Rourke, 2007 ; Chapman, 2006) sur la base de séries posant des problèmes méthodologiques importants mais les 2 essais britanniques récents présentés comme négatifs, semblent au contraire démontrer son efficacité pour réduire la fréquence de ces métastases de reperméation.
- Les recommandations européennes ne tranchent pas sur l'utilité de la radiothérapie prophylactique (Scherpereel, 2010). Celles de 2020 ne la recommandent pas (Scherpereel, 2020).
- L'analyse per-protocole prévue dans l'essai SMART, restreinte aux patients ayant bien eu la radiothérapie, montre la significativité de l'effet de la radiothérapie (OR de 0,33 avec un p à 0,037) diminuant de 16 à 6 % l'incidence des métastases de reperméation (Zalcman, 2016).
- L'irradiation des trajets de drainage (7 Gy x 3) ne montre pas de différence significative par rapport à la surveillance sur l'apparition de métastases pariétales à 6 mois de l'irradiation (mais survenue pour 2/3 d'entre elles à plus de 12 mois) (Essai PIT, Bayman, 2019) et effet significatif de la radiothérapie à 24 mois (Zalcman, 2019).
- Une méta-analyse incluant les 2 essais britanniques montre une réduction significative du risque d'apparition de métastases de perméation sur les trajets de drainage grâce à l'irradiation et l'augmentation du délai jusqu'à l'apparition de la métastase (Lee, 2021).
- **L'irradiation des trajets peut être proposée (c'est une option) pour diminuer l'incidence des nodules de reperméation et améliorer la qualité de vie des patients, car elle réduit ce risque de moitié dans les essais de phase III, pour une morbidité quasi nulle et un coût réduit (avis d'experts, avis MESOCLIN/NETMESO). Elle doit être discutée en RCP.**

#### 4.3.3. Radiothérapie conformationnelle postopératoire (chirurgie non radicale)

- La radiothérapie **ne doit pas être proposée après pleurectomie-décortication** (poumon en place) en dehors d'essais cliniques (nouvelles techniques) (recommandation, grade 1A).

#### 4.3.4. Radiothérapie conformationnelle postopératoire (chirurgie radicale)

- L'irradiation adjuvante pourrait réduire significativement le risque de rechute locorégionale après PPE (Rusch, 1999).
- L'irradiation externe de l'hémithorax atteint après PPE (50 à 54 Gy) est **conseillée**, et si possible proposée **dans le cadre d'essais cliniques dans les centres spécialisés, intégrée à un traitement multimodal** (recommandation, grade 1A).
- L'abandon progressif de la PPE rend cette indication rarissime.

#### 4.3.5. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) après chirurgie radicale

- Elle permettrait un bon contrôle local et une protection des organes à risque (cœur, foie). Il est cependant rapporté des toxicités pulmonaires sévères (6/13 patients) (Allen, 2006 ; Forster, 2003 ; Chance, 2015).
- Cette technique de radiothérapie est une option et **doit être réalisée si possible dans le cadre d'essais cliniques dans des centres spécialisés** (avis d'experts).
- L'abandon progressif de la PPE rend cette indication rarissime.
- Essai SMART (Cho, 2021) : IMRT 5x5 Gy (25 Gy) en 5 jours + boost de 5 Gy sur les zones à risque en préopératoire, 5 à 10 jours avant PPE : cette stratégie a été menée à bien chez 96 des 532 patients pressentis pendant 9 ans. Elle n'a pas évité que les 2/3 des patients aient une extension ganglionnaire N1 non détectée en préopératoire et a induit des toxicités de grade 3 à 4 chez 47 % des patients à J30 postopératoire. Elle a permis d'obtenir une médiane de survie sans maladie (DFS) de 18 mois, une médiane de survie globale de 24,4 mois et une médiane de survie de 23,6 mois en l'absence de chimiothérapie adjuvante.  
**Cette stratégie est donc abandonnée par ses promoteurs faute d'avoir démontré son intérêt.**
- La chirurgie radicale par pleuropneumonectomie élargie étant quasiment abandonnée la radiothérapie conformationnelle postopératoire n'a plus d'indication.

## 4.4. Chimiothérapie

### 4.4.1. Bénéfices de la chimiothérapie de première ligne

- Augmentation du taux de survie par cisplatine et pemetrexed versus cisplatine seul (12,1 mois vs 9,3 mois). Toutefois, aucune étude n'a comparé cisplatine seul aux soins de support (Vogelzang, 2003).
- D'autres associations comprenant du cisplatine montrent des taux de réponses de 25 à 30 % comme cisplatine-gemcitabine ( $\pm$  bévécizumab) ou oxaliplatine-raltitrexed (non disponible en France) et peuvent être considérées comme des alternatives acceptables (Nowak, 2002 ; Hughes, 2002 ; Van Meerbeeck, 2005 ; Zalcman, 2016).
- Chaque patient doit bénéficier au moins des **soins de support** (grade 1A).
- **Traitement de référence :**
  - **La première ligne doit associer cisplatine et pemetrexed** (grade 1B) (patient avec un PS compris entre 0 à 1).
  - **Le carboplatine peut être utilisé en cas de contre-indication documentée au cisplatine (avis d'experts) et en alternative au cisplatine en fonction du terrain et de l'âge : absence de différence** de taux de contrôle, de survie sans progression ou survie globale (Santoro, 2008).
  - L'utilisation de carboplatine + pemetrexed est possible chez les sujets âgés. Chez les patients tout venant, ce doublet seul ou associé au bévécizumab induit des médianes de survie sans progression et globale comparables avec celles obtenues avec une association à base de cisplatine dans les essais princeps (respectivement autour de 6,9/7 mois et 14 à 15,3 mois (sujets âgés et bévécizumab)) (Ceresoli, 2008 ; Castagneto, 2008 ; Ceresoli, 2013).
- Plusieurs **options** sont possibles (outre le doublet carboplatine/pemetrexed), **après discussion en RCP**, pour les personnes âgées, en mauvais état général ou en cas d'insuffisance rénale contre-indiquant l'emploi du pemetrexed :
  - **monothérapie par pemetrexed (si clairance créatinine  $\geq$  45-50 mL/min).**
  - **monothérapie par vinorelbine ou gemcitabine** en cas d'insuffisance rénale (contre-indiquant l'utilisation de pemetrexed).
- **En raison de la faible efficacité de cette chimiothérapie, cette décision doit être prise en RCP et discutée avec le patient et sa famille (avis d'experts). Les patients devraient être inclus dans les essais de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> ligne.**

### 4.4.2. Modalités d'administration de la chimiothérapie : début/durée

- Lorsque la chimiothérapie est débutée sans délai (sans attendre l'apparition de symptômes) le temps avant progression symptomatique et la survie médiane sont prolongés (25 semaines vs 11 semaines et 14 mois vs 10 mois, NS) (O'Brien, 2006).
- **Il n'y a pas de données permettant de répondre à la question de la durée de la chimiothérapie.**
  - 53 % des patients dans le bras cisplatine-pemetrexed ont reçu 6 cycles (1 à 12 cycles, 5 % des patients plus de 8 cycles) (Vogelzang, 2003).
  - Il n'y a pas d'argument démontrant un avantage à administrer plus de 6 cycles chez un patient stabilisé. La médiane du nombre de cycles était de 5 (1 à 10 cycles) (Van Meerbeeck, 2005).
  - En comparaison avec le cancer bronchique non à petites cellules, il est recommandé d'arrêter la chimiothérapie en cas de progression, de toxicité (grade 3-4) ou de toxicité cumulative et d'arrêter la chimiothérapie après 6 cycles chez les patients répondeurs ou stables.
- **Traitement de maintenance :** il n'est actuellement pas recommandé de mettre en place une chimiothérapie de maintenance.
  - Amélioration de la médiane de survie sans progression (6,2 mois vs 3,2 mois) : étude d'un switch de maintenance avec la gemcitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> J1, J8 pour un protocole de 3 semaines) vs soins de support après une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie associant sels de platine et pemetrexed : pas de démonstration d'un allongement de la survie globale (étude NVALT (Burgers, 2019)).
  - Pas de bénéfice en survie sans progression ou en survie globale : étude d'une maintenance par pemetrexed ou BSC (*best supportive care*) après sels de platine/pemetrexed (phase 2 CALBG) (Dudek, 2020).
  - **Il n'y a donc pas d'indication à un traitement de maintenance dans le mésothéliome d'autant plus que la reprise du pemetrexed en 2<sup>ème</sup> ligne peut être efficace, a fortiori en cas d'intervalle libre prolongé au-delà de 3 à 6 mois (avis d'experts).**
- **La chimiothérapie doit être arrêtée en cas de progression, de toxicité de grade 3-4 ou de doses cumulées toxiques (grade 1A) ou après un maximum de 6 cycles chez les patients répondeurs ou stabilisés (grade 2C).**

#### 4.4.3. Chimiothérapie de deuxième ligne ou plus

- Les chimiothérapies comprenant la doxorubicine, le cyclophosphamide, l'oxaliplatine, le raltitrexed (non disponible en France) ou les analogues du platine **seuls** sont **inefficaces**.
- Des taux de réponses intéressants sont rapportés avec :
  - l'association de carboplatine et pemetrexed (Sorensen, 2007)
  - cisplatine et mitomycine C (Fennell, 2007)
  - pemetrexed en monothérapie a été comparé aux soins de support (essai de phase III randomisé (Stebbing, 2009)) : amélioration du taux de réponse et du délai avant progression mais sans bénéfice de survie globale
  - vinorelbine et gemcitabine montrent une efficacité en 1<sup>ère</sup> ligne et peuvent être discutés en 2<sup>ème</sup> ligne.
- Possible bénéfice d'une seconde ligne de chimiothérapie sur la survie ou la qualité de vie après échec d'une première ligne (Jassem, 2008). Les données issues du suivi des patients traités en première ligne dans les essais randomisés suggèrent que la seconde ligne après cisplatine/pemetrexed peut augmenter la survie en comparaison avec les soins de support (Zalcman, 2019).
- Le pemetrexed en monothérapie semble plus efficace qu'une autre monothérapie de même qu'en association avec un sel de platine par rapport à un autre doublet avec un sel de platine (Zalcman, 2019).
- Les patients qui ont été améliorés (symptômes, réponse au traitement) avec une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie à base de pemetrexed peuvent être traités par la même chimiothérapie (pemetrexed seul ou en association avec un sel de platine) en 2<sup>ème</sup> ligne (grade 2C).
- Pour les autres situations, les patients doivent être inclus dans les essais thérapeutiques, s'ils existent (grade 2C).
- **La mise en place éventuelle d'une 2<sup>ème</sup> ligne doit être décidée en RCP.**
- **Lurbinectedine** : données de l'essai clinique de phase II (Trigo, 2020)
  - patients PS 0-1 : données intéressantes d'activité en 2<sup>ème</sup> ligne (taux de réponse 35 %, taux de contrôle tumoral 68 %, durée médiane de réponse de 5,3 mois, médiane de survie sans progression de 3,5 mois)
  - effets secondaires principaux hématologiques
  - pas de dossier d'accès précoce déposé (contrairement à l'indication CBPC).

## 4.5. Biothérapies

### 4.5.1. Immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle de la réponse immunitaire

#### 4.5.1.1. Première ligne

- En l'absence d'AMM, l'inclusion dans les essais cliniques est à recommander.
- Les mésothéliomes malins, notamment non épithélioïdes, peuvent exprimer PD-L1 de manière importante.
- La supériorité du doublet nivolumab + ipilimumab par rapport au doublet pemetrexed-cisplatine est confirmée dès la 1<sup>ère</sup> ligne (Baas, 2021) avec un effet significatif sur la qualité de vie (Scherpereel, 2022). Le bénéfice étant surtout important pour les formes sarcomatoïdes du fait de l'inefficacité dans ces formes de la chimiothérapie (mais dans cet essai les patients avec mésothéliome épithélioïde ou sarcomatoïde ont la même médiane de survie avec l'immunothérapie).
- Un enregistrement a été obtenu aux USA auprès de la FDA et de l'EMA en 1<sup>ère</sup> ligne (un accès précoce avec remboursement de 1<sup>ère</sup> ligne est ouvert depuis avril 2021 en France).
- Le **pembrolizumab** (anti-PD1) a montré un taux de réponse de 20 % chez des patients porteurs de mésothéliomes prétraités (Phase II KEYNOTE 028) exprimant au moins 1 % de PD-L1. L'association de pembrolizumab à la chimiothérapie testée en 1<sup>ère</sup> ligne dans l'essai IND227 ne donne qu'une médiane de survie de 17,1 mois, supérieure dans les formes sarcomatoïdes, et il n'est pas sûr que cette association obtienne un remboursement.
- L'association de durvalumab à la chimiothérapie de référence (sels de platine-pemetrexed) en 1<sup>ère</sup> ligne est prometteuse (essai DREAM-3, australien) (Nowak, 2018) mais nécessite une validation de phase III, alors que l'essai DREAM3R australo-américain a été interrompu précocement pour futilité.
- L'essai de l'ETOP associant bévaccinumab + chimiothérapie + atézolimumab en première ligne a été présenté à l'ASCO et d'avère négatif en terme de survie globale (Popat, 2024).
- Le trémélimumab (anti CTLA4) ne semble quant à lui pas efficace (Maio, 2017).

#### 4.5.1.2. Deuxième ligne

- En l'absence d'AMM, l'inclusion dans les essais cliniques est à recommander.
- Le nivolumab et l'association nivolumab (anti-PD1) + ipilimumab (anti CTLA4) ont été évalués chez des patients prétraités dans l'étude MAPS 2 conduite par l'IFCT avec des taux de réponse respectivement de 18,5 % et 25,9 % (Okada, 2019 ; Scherpereel, 2017).
- Une Autorisation d'Accès Compassionnel de 2<sup>ème</sup> ligne pour l'association nivolumab + ipilimumab ou la monothérapie par nivolumab vient d'être obtenue en France (avec prise en charge est en cours). A noter que 8,8 % des patients ont présenté une hyper-progression (Zalcman, 2019) justifiant une évaluation précoce entre 4 et 6 semaines pour un switch précoce vers la chimiothérapie si une progression rapide est observée.
- En 2<sup>ème</sup> ligne, le pembrolizumab contre chimiothérapie au choix de l'investigateur est un échec avec une survie sans progression médiane de 2,5 mois et une survie globale de 10,7 mois non différentes de celles de la chimiothérapie (essai ETOP). Cependant, 63 % des patients du bras chimiothérapie ont "bénéficié" d'un cross-over vers le pembrolizumab et la majorité des patients inclus étaient des patients réfractaires (progressifs sous la 1<sup>ère</sup> ligne) ou résistants (progressifs dans les 90 jours) (Popat, 2020) (mêmes résultats observés dans l'essai MAPS2 pour les progressifs dans les 3 mois faisant suite à la ligne de pemetrexed (1L ou 2L) (Zalcman, 2019).

#### 4.5.2. Thérapies ciblées

- Peu d'études sont disponibles (Scagliotti, 2019 ; Tsao, 2019).
- **Etude MAPS** (Zalcman, 2016) : bénéfice significatif de l'association du bévécizumab au doublet cisplatine-pemetrexed versus cisplatine-pemetrexed seul en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie des mésothéliomes pleuraux malins, PS 0 à 2, non chirurgicaux :
  - Le bévécizumab était utilisé à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines et poursuivi en maintenance seul jusqu'à intolérance ou progression (pas de maintenance par pemetrexed dans le bras contrôle).
  - Le triplet montre un bénéfice significatif en survie sans progression et en survie globale (médiane de 18,8 mois) sans toxicité majeure ou inattendue.
- **Cette association bévécizumab + cisplatine-pemetrexed peut être utilisée en option après avis en RCP (ou RCP NETMESO)**, bien que le bévécizumab soit dans cette indication utilisée hors AMM et ne bénéficie pas d'une prise en charge par l'Assurance Maladie mais aucun refus de remboursement documenté n'est à noter depuis plus de 5 ans grâce au soutien des associations de patients et à la validation systématique en RCP.
- Enfin, l'association gemcitabine-ramucirumab a été comparée à gemcitabine/placebo dans l'étude de phase 2 randomisée RAMES en 2<sup>ème</sup> ligne après platine/pemetrexed. La survie médiane était de 13, 8 mois vs 7,5 mois (Pinto, 2021).
- L'association cisplatine-pemetrexed + pembrolizumab a montré un bénéfice de survie globale par rapport à la chimiothérapie seule, au prix d'une toxicité augmentée (Chu, 2023). L'association chimiothérapie-pembrolizumab n'a pas l'AMM dans cette indication.

### 4.6. Synthèse des recommandations : traitements systémiques

#### 4.6.1. Formes épithélioïdes

- **Standard :**
  - La chimiothérapie de référence de 1<sup>ère</sup> ligne du mésothéliome malin pour les formes épithélioïdes repose sur :
    - **l'association cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>** (ou carboplatine AUC=5 selon décision de RCP en fonction de l'âge, de l'état général ou de la fonction rénale) **-pémétrexed 500 mg/m<sup>2</sup>** administrée toutes les 3 semaines (désormais générique)
    - avec une supplémentation vitaminique :
      - B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et
      - B9 (350 à 1000 µg/jour) à débiter de préférence avant le début de la chimiothérapie.
    - 6 cycles maximum, sans maintenance par le pemetrexed.
  - L'**adjonction du bévécizumab** à cette chimiothérapie à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, **suivie d'une maintenance par bévécizumab** seul permet d'améliorer significativement la survie chez les patients âgés de moins de 75 ans et PS 0-1, éligibles au bévécizumab (décision de RCP : indication hors AMM, mais référencée par l'avis de l'HAS de nov. 2021 sur l'immunothérapie).
  - L'introduction précoce de la chimiothérapie dans les formes non résécables est préférable à une mise en route différée à l'apparition des symptômes chez les patients non symptomatiques au moment du diagnostic.

#### 4.6.2. Formes sarcomatoïdes

- **Standard** : La double immunothérapie par nivolumab 360 mg IV toutes les 3 semaines + ipilimumab 1mg/kg toutes les 6 semaines est devenue le standard de 1<sup>ère</sup> ligne incontestable des formes sarcomatoïdes ou mixtes et donne des résultats comparables dans les formes épithélioïdes.
- **Options** : après discussion en RCP :
  - Une monothérapie par nivolumab peut être proposée en 1L chez les patients âgés ou fragiles (avis d'experts).
  - 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 (avis d'experts).
  - La vinorelbine en monothérapie hebdomadaire (30 mg/m<sup>2</sup> pendant 12 semaines) constitue une alternative à la polychimiothérapie, en cas d'insuffisance rénale contre-indiquant l'emploi du pemetrexed mais l'activité est illimitée avec des survies globales très médiocres (Muers, 2008).
  - En seconde ligne,
    - il n'y a pas de traitement validé. La reprise d'un schéma à base de pemetrexed voire d'un doublet pemetrexed-sels de platine peut être envisagée en cas d'intervalle libre prolongé (>3 mois) (consensus d'experts et données de 2<sup>ème</sup> ligne essai MAPS) (Zalcman, 2019)
    - une chimiothérapie par le pemetrexed, la vinorelbine, la gemcitabine, peut être considérée comme une alternative
    - l'immunothérapie par doublet nivolumab-ipilimumab ou la monothérapie par nivolumab bénéficie d'un accès compassionnel avec remboursement en 2<sup>ème</sup>/3<sup>ème</sup> ligne pour les patients n'en ayant pas bénéficié en 1<sup>ère</sup> ligne.

### 4.7. Critères d'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie

- L'activité du traitement peut être évaluée sur des **critères cliniques** (symptomatologie, qualité de vie), d'**imagerie** (scanner et PET) ou de **survie** (temps jusqu'à progression et survie globale). L'évaluation de la réponse par thoroscopie n'est pas validée.

#### 4.7.1. Evaluation par imagerie

- La radiographie pulmonaire n'est pas une méthode valable d'évaluation de la réponse.
- En raison de l'atteinte tumorale pleurale circonférentielle, les critères OMS et RECIST ne sont pas adaptés. Il est proposé d'utiliser les **critères RECIST modifiés** pour le mésothéliome afin d'évaluer la réponse (Van Klaveren, 2004 ; Byrne, 2004 ; Nowak, 2005 ; Tsao, 2011 ; Armato, 2018).
- 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 3 niveaux différents sur le scanner, repérables par le niveau de division de bronches importantes.
- **Un scanner injecté doit être réalisé pour l'évaluation du mésothéliome**. Si un patient a bénéficié d'une pleurodèse, un nouveau scanner devrait être réalisé avant de débiter la chimiothérapie afin de mieux évaluer la réponse (recommandation, grade 1B).

#### 4.7.2. Evaluation par le PET

- La contribution de cette technique d'imagerie récente à l'évaluation du mésothéliome reste encore à valider par des essais cliniques.

#### 4.7.3. Survie

- La survie globale est le **seul critère valable** pour évaluer le bénéfice d'un traitement systémique.

#### 4.7.4. Qualité de vie

- Il est recommandé de prendre en compte la qualité de vie et le contrôle des symptômes pour évaluer le bénéfice clinique (efficacité/tolérance) apporté à cette maladie de mauvais pronostic pour laquelle l'impact du traitement n'est pas clairement démontré.
- Aucun score d'évaluation de la qualité de vie n'est recommandé en dehors de la version modifiée de Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) qui est bien adaptée à cette pathologie (Hollen, 2006).

### 4.8. Prise en charge des symptômes

- Le MP correspond souvent à une importante masse tumorale : une étude de 53 patients porteurs de mésothéliome, recevant une chimiothérapie avec cisplatine et gemcitabine, a montré qu'ils avaient un score moyen au questionnaire de qualité de vie EORTC qui dépassait les scores du cancer bronchique pour les manifestations suivantes : **fatigue, dyspnée, douleur, insomnie, toux et anorexie** (Nowak, 2004).

#### 4.8.1. Prise en charge de la douleur

- La douleur est souvent complexe, nociceptive, neurologique et inflammatoire.
- L'utilisation d'une échelle visuelle analogique permet d'améliorer la prise en charge de la douleur (recommandation, grade 1C).
- Si le patient présente un retentissement cognitif en raison de la douleur ou de la progression de la maladie, la douleur peut être évaluée par une échelle d'étude comportementale (Doloplus) (recommandation, grade 1C).
- La prise en charge de la douleur doit suivre les principes du traitement de la douleur cancéreuse (recommandation, grade 1C).
- Toutefois, **en raison de la nature complexe de la douleur dans le mésothéliome, l'ajout d'anesthésiques aux opiacés est parfois nécessaire**. Dans les cas de douleurs réfractaires aux thérapeutiques usuelles, l'avis d'un spécialiste de la douleur doit être demandé (recommandation, grade 1C).
- Certaines techniques de neuro-ablation peuvent s'avérer nécessaires, après avis spécialisé, et évaluation prudente des risques et bénéfiques (grade 2C).
- La radiothérapie palliative peut être proposée pour le traitement des nodules tumoraux douloureux (grade 2C).

#### 4.8.2. Prise en charge de la dyspnée

- Les ponctions pleurales itératives peuvent être évitées si une pleurodèse est effectuée précocement et avant que les pleurésies ne se cloisonnent et/ou que le poumon soit incapable de se ré-expandre (recommandation, grade 1C).
- Le drainage thoracique peut parfois représenter le meilleur moyen de prendre en charge ces pleurésies chez les patients fragiles (grade 2C).
- La pleurodèse est utile pour prévenir la récurrence de la pleurésie et doit être proposée systématiquement, sauf lorsque le diagnostic de cancer est incertain, lorsqu'une pleurectomie-décortication est envisagée (cependant un talcage pleural ne contre-indique pas une P/D ultérieure discutée en RCP NETMESO). L'utilisation du talc stérile est préférée aux autres agents (recommandation, grade 1A). Elle est plus efficace lorsqu'elle est réalisée précocement dans l'évolution de la maladie (recommandation, grade 1C) mais ne doit pas être effectuée avant les biopsies pour le diagnostic (grade 1A).
- Un talcage en suspension par l'intermédiaire d'un drain peut également être discuté dans certaines situations. En cas d'échec de la symphyse, un drainage à demeure par cathéter pleural tunnelisé peut être mis en place (pleurX ou Rocket IPC).
- De faibles doses de morphine orale peuvent être utiles en réduisant la sensation de dyspnée ainsi que l'anxiété associée (grade 1A).
- L'oxygène peut être utile dès lors qu'une désaturation est mise en évidence (grade 1A).

#### 4.8.3. Prise en charge de la détresse psychologique

- Les patients porteurs de MP peuvent manifester de l'angoisse, une dépression ou adopter une attitude stoïque et résignée.
- Un soutien peut être fourni par les personnels soignants, infirmiers, psychologues, services de psychiatrie ou des associations pour les patients victimes de l'amiante (recommandation, grade 1C).

#### 4.8.4. Prise en charge d'autres symptômes

- Des mesures simples sont proposées à visée palliative (avis d'experts).
- La **toux** peut répondre aux antitussifs tels que la codéine ou la pholcodine. Il est important d'éliminer ou traiter les comorbidités comme l'infection thoracique ou l'insuffisance cardiaque.
- L'anorexie, la perte de poids et la fatigue constituent le syndrome **anorexie/cachexie** souvent constaté dans la maladie cancéreuse. Il faut veiller à une alimentation énergétique, répartie en repas fréquents ; traiter une candidose œsophagienne si nécessaire, éviter la déshydratation, la constipation.
- La **dysphagie** peut être induite par une compression œsophagienne par la tumeur. Un stent œsophagien peut réduire la dysphagie en rapport avec la compression extrinsèque tumorale mais une gastrostomie d'alimentation peut s'avérer parfois nécessaire.
- L'**ascite** se développe en raison de l'extension tumorale à travers le diaphragme dans la cavité péritonéale. Les ponctions permettent de réduire l'inconfort mais doivent être répétées. Un drain péritonéal implanté peut être utilisé.
- La **constipation** est la conséquence de l'inactivité, de la faible prise alimentaire et des effets secondaires des opiacés. Des laxatifs peuvent être prescrits préventivement et régulièrement. Ce signe peut suggérer une extension de la tumeur à travers le diaphragme dans la cavité péritonéale.
- Les **vomissements** peuvent survenir en tant qu'effets secondaires de la chimiothérapie et répondent aux anti-émétiques. Ils peuvent aussi être liés aux opiacés et nécessiter un changement d'analgésique.

## 5. Maladie professionnelle

### 5.1. Rôle du médecin établissant le diagnostic du mésothéliome

- Le mésothéliome pleural est reconnu en **maladie professionnelle** en cas d'exposition à l'amiante : tableau MP 30 du régime général et tableau MP 47 du régime agricole.
- Dans les tableaux MP 30 et MP 47, il s'agit du syndrome D avec un délai de prise en charge théorique de 40 années, sans durée d'exposition.
- Les mésothéliomes pleuraux, péricardiques et péritonéaux ont le même intitulé dans les deux tableaux des maladies professionnelles.
- Une **consultation de pathologie professionnelle** non obligatoire peut aider à établir une reconnaissance en sachant que la liste des travaux décrits dans les tableaux est indicative et non limitative :

| Consultation                        | Responsable                  | Téléphone      |
|-------------------------------------|------------------------------|----------------|
| CHU de Besançon                     |                              | 03.81.47.99.99 |
| CHU de Dijon                        | Dr FOUCHER Pascal            | 03.80.29.37.72 |
| Centre Georges-François Leclerc     | Dr FRAISSE Cléa              | 03.80.73.75.28 |
| CHRU de Nancy                       | Dr THAON Isabelle            | 03.83.15.71.69 |
| CHU de Reims - Hôpital Robert Debré | Pr DESCHAMPS Frédéric        | 03.26.78.89.33 |
| Hôtel Dieu, AP-HP (Paris)           | Pr BENSEFA-COLAS Lynda       | 01.42.34.86.08 |
| CHIC (Créteil)                      | Pr PAIRON Jean-Claude        | 01.57.02.01.04 |
| Avicenne, AP-HP (Bobigny)           | Dr Diane GODEAU              | 01.48.95.51.36 |
| Fernand Widal (Paris)               | Dr Hervé LABORDE<br>CASTEROT | 01.40.05.43.28 |
| CHU de Strasbourg                   | Dr GONZALES Maria            | 03.88.11.64.66 |

- La déclaration est à faire sur certificat en double exemplaire avec les coordonnées complètes et l'immatriculation du patient, certificat adressé par le patient au médecin conseil service AT-MP. Le formulaire administratif de AT ou MP n'est pas indispensable. La nature de la maladie est indiquée après en avoir averti le patient. Le patient doit être enregistré dans le Programme National de Surveillance des Mésothéliomes (PNSM) dans les départements où il est en place et éventuellement enregistré dans un registre de cancers s'il existe.
- Un double du compte-rendu MESOPATH sera communiqué au médecin conseil de la caisse et au FIVA par l'assistante sociale.

### 5.2. Rôle du patient

- Le patient possède le double du certificat initial, les pièces principales de son dossier (compte-rendu anatomo-pathologique de MESOPATH) pour présentation lors de la consultation auprès du médecin conseil puis éventuellement auprès d'un médecin spécialiste consultant.
- Il reçoit si nécessaire à son domicile l'enquêteur administratif pour établir le récapitulatif professionnel et retrouver l'exposition.
- Il peut et doit demander un dossier auprès du Fond d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante créé en 2000. Le **FIVA** indemnise les patients exposés ou non en complément des régimes sociaux, quelle que soit l'exposition professionnelle ou environnementale et quelle que soit la protection sociale du patient. Un numéro vert est mis à disposition : 0800 500 200.
- Il peut avoir recours à l'assistance des associations de malades (**ANDEVA**) et demander l'aide sociale et financière de la Ligue contre le Cancer.

### 5.3. Rôle de la Caisse

- A réception du certificat, la caisse a trois mois pour statuer sur le caractère professionnel et rendre sa décision ; elle peut décider de prendre l'avis du Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles (CRRMP).
- Elle assure l'enquête sur le risque professionnel auprès du patient, du médecin du travail, de l'environnement professionnel. Une exposition même ponctuelle à l'amiante, est suffisante pour admettre l'origine professionnelle du mésothéliome.
- Le médecin conseil, après avis éventuel auprès d'un médecin spécialiste consultant, établit une prestation sous forme d'une Incapacité Permanente Partielle (IPP) dont le taux dépend des symptômes et de la thérapeutique, le taux initial étant entre 70 et 100 %.

## 5.4. Modalités interactives du suivi et dépistage post-professionnel « AMIANTE »

D'après les recommandations de l'HAS : avril 2010

- Délivrance par les organismes de protection sociale d'une prise en charge post-professionnelle.
- Information complète permettant en toute connaissance de cause de réaliser ou non les examens proposés.
- Pas de bénéfice médical démontré à effectuer un dépistage par l'examen TDM thoracique des pathologies malignes (telle le mésothéliome) chez les sujets ayant été exposés à l'amiante. Toutefois, compte tenu du droit du sujet exposé à l'amiante, de connaître son état de santé et de l'existence de dispositifs de réparation, un examen TDM thoracique est proposé dans le cadre du Suivi Post-Professionnel (SPP) selon les modalités fixées par les recommandations.
- Premier scanner si durée d'exposition cumulée minimale d'un an avec latence minimale de 30 ans ou 20 ans si exposition forte, puis périodicité de 5 ans.
- Prise en charge possible d'une visite médicale en cas d'apparition de signes cliniques respiratoires intercurrents.
- Bénéfice médico-légal et social immédiat d'une reconnaissance quelles que soient les lésions retrouvées, bénignes ou malignes, et apport d'une meilleure connaissance du rôle pronostic éventuel des plaques pleurales vis-à-vis du mésothéliome.

## 6. Surveillance

- Si une surveillance doit être réalisée, l'examen approprié est le scanner injecté.

## 7. Essais cliniques

- eVOLVE-Meso : Etude de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique, évaluant le volrustomig (MEDI5752) en association avec le carboplatine plus pemetrexed versus les sels de platine plus pemetrexed ou le nivolumab plus l'ipilimumab chez des patients atteints de mésothéliome pleural inopérable »
- **TALAMESO** : Essai de phase II de trois cohortes visant à évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien par TALAzoparib après une chimiothérapie de première intention à base de platine chez des patients atteints d'un mésothéliome pleural ou péritonéal : TALAMESO
  - Statut : Ouvert (03-01-2022 - 01-10-2024)
  - Promoteur : Hospices Civils de Lyon

## 8. Bibliographie

- Abakay A, Komek H, Abakay O, Palanci Y *et al.*  
Relationship between 18 FDG PET-CT findings and the survival of 177 patients with malignant pleural mesothelioma.  
*Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:1233-41.
- Agarwal PP, Seely JM, Matzinger FR, MacRae RM *et al.*  
Pleural mesothelioma: sensitivity and incidence of needle track seeding after image-guided biopsy versus surgical biopsy.  
*Radiology.* 2006 ;241:589-94.
- Allen AM, Czerminska M, Jänne PA, Sugarbaker DJ *et al.*  
Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 1;65:640-5.
- Armato SG 3rd, Nowak AK.  
Revised Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for Assessment of Response in Malignant Pleural Mesothelioma (Version 1.1).  
*J Thorac Oncol.* 2018 ;13:1012-1021.
- Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Nobukazu Fujimoto N *et al.*  
First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.  
*Lancet.* 2021; 397: 375-386.
- Bayman N, Appel W, Ashcroft L, Baldwin DR *et al.*  
Prophylactic Irradiation of Tracts in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: An Open-Label, Multicenter, Phase III Randomized Trial  
*J Clin Oncol.* 2019;37:1200-1208.
- Bénard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR *et al.*  
Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography.  
*Chest.* 1998;114:713-22.
- Bille A, Chicklore S, Okiror L, Cook GJ *et al.*  
Patterns of disease progression on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in patients with malignant pleural mesothelioma undergoing multimodality therapy with pleurectomy/decortication.  
*Nucl Med Commun.* 2013 ;34:1075-83.
- Bille A, Ripley RT, Giroux DJ, Gill RR, Kindler HL, Nowak AK, *et al.*  
The International Association for the Study of Lung Cancer Mesothelioma Staging Project: Proposals for the "N" Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma.



- Böllükbas S, Manegold C, Eberlein M, Bergmann T *et al.*  
Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy.  
*Lung Cancer.* 2011 ;71:75-81.
- Boutin C, Rey F, Viallat JR.  
Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy.  
*Chest.* 1995 ;108:754-8.
- Burgers SA, de Gooijer C, Cornelissen R, Aerts JG *et al.*  
Switch maintenance gemcitabine after first-line chemotherapy in patients with malignant mesothelioma: A multicenter open label phase II trial (NVALT19)  
*Annals of Oncol.* 2019; 30:5
- Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, Cameron F *et al.*  
A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma.  
*Br J Cancer.* 2004 ;91:9-10.
- Byrne MJ, Nowak AK.  
Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma.  
*Ann Oncol.* 2004 ;15:257-60.
- Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD.  
A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma.  
*Lung Cancer.* 2014;83(2):240-245.
- Castagneto B, Botta M, Aitini E, Spigno F *et al.*  
Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM).  
*Ann Oncol.* 2008 ;19:370-3.
- Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, Favaretto A *et al.*  
Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials.  
*Br J Cancer.* 2008 ;99:51-6.
- Ceresoli GL, Zucali PA, Mencoboni M, Botta M *et al.*  
Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma.  
*Br J Cancer.* 2013 ;109:552-8.
- Chan JKC *et al.*  
Pleural and pericardial tumours.  
In: WHO Classification of tumours. 5e éd. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2021
- Chance WW, Rice DC, Allen PK, Tsao AS *et al.*  
Hemithoracic intensity modulated radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: toxicity, patterns of failure, and a matched survival analysis.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91 :149-56.
- Chapman E, Berenstein EG, Diéguez M, Ortiz Z.  
Radiotherapy for malignant pleural mesothelioma.  
*Cochrane Database Syst Rev.* 2006, 19;3:CD003880
- Chernova T, Murphy FA, Galavotti S, Sun XM *et al.*  
Long-Fiber Carbon Nanotubes Replicate Asbestos-Induced Mesothelioma with Disruption of the Tumor Suppressor Gene Cdkn2a (Ink4a/Arf).  
*Curr Biol.* 2017;27:3302-3314.
- Chiriac, Lucian R *et al.*  
"Clinicopathologic characteristics of malignant mesotheliomas arising in patients with a history of radiation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma."  
*Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 31,36 (2013): 4544-9.
- Cho BCJ, Donahoe L, Bradbury PA, Leighl N *et al.*  
Surgery for malignant pleural mesothelioma after radiotherapy (SMART): final results from a single-centre, phase 2 trial.  
*Lancet Oncol.* 2021 ;22:190-197.
- Chu Q, Perrone F, Greillier L, Tu W, Piccirillo MC, Grosso F, *et al.*  
Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial.  
*Lancet.* 2023;402(10419):2295-306.
- Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeeck J *et al.*  
Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience.  
*J Clin Oncol.* 1998;16:145-52.

- Documentation INCa : [Référentiel de bon usage de la liste hors GHS : cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux malins](#) (mars 2011)
- Documentation INCa : [Fiche repère sur le mésothéliome pleural malin](#) (février 2011).
- Dudek AZ, Wang X, Gu L, Duong S *et al.*  
Randomized Study of Maintenance Pemetrexed Versus Observation for Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: CALGB 30901.  
[Clin Lung Cancer. 2020 ;21:553-561.](#)
- Fennell DA, Steele JP, Shamash J, Slater SE *et al.*  
Phase II trial of irinotecan, cisplatin and mitomycin for relapsed small cell lung cancer.  
[Int J Cancer. 2007 ;121:2575-7.](#)
- Flores RM.  
The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma.  
[Lung Cancer. 2005;49 Suppl 1:S27-32.](#)
- Fodor A, Fiorino C, Dell'Oca I, Broggi S *et al.*  
PET-guided dose escalation tomotherapy in malignant pleural mesothelioma.  
[Strahlenther Onkol. 2011 ;187:736-43.](#)
- Forster KM, Smythe WR, Starkschall G, Liao Z *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](#)
- Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD,  
World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification.  
[J Thorac Oncol. 2016;11:142-54.](#)
- Gill RR, Nowak AK, Giroux DJ, Eisele M *et al.*  
The International Association for the Study of Lung Cancer Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the "T" Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma  
[J Thorac Oncol. 2024 Mar 21:S1556-0864\(24\)00086-8. doi: 10.1016/j.jtho.2024.03.007.](#)
- Gilg Soit Ilg A, Audignon S, Chamming's S, Ducamp S *et al.*  
Programme national de surveillance du mésothéliome pleural (PNSM) : vingt années de surveillance (1998-2017) des cas de mésothéliome, de leurs expositions et des processus d'indemnisation.  
[Santé publique France, juin 2019.](#)
- Halstead JC, Lim E, Venkateswaran RM, Charman SC, *et al.*  
Improved survival with VATS pleurectomy-decortication in advanced malignant mesothelioma.  
[Eur J Surg Oncol. 2005 ;31:314-20.](#)
- Hassan R, Morrow B, Thomas A, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, *et al.*  
Inherited predisposition to malignant mesothelioma and overall survival following platinum chemotherapy.  
[Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116\(18\):9008-13.](#)
- Haute Autorité de Santé.  
[Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante](#)  
Avril 2010.
- Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, Panicek DM *et al.*  
Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging.  
[AJR Am J Roentgenol. 1999;172:1039-47.](#)
- Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM *et al.*  
Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B.  
[Chest. 1998;113:723-31.](#)
- Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT *et al.*  
Measuring quality of life in patients with pleural mesothelioma using a modified version of the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) : psychometric properties of the LCSS-Meso.  
[Support Care Cancer. 2006 ;14:11-21. Epub 2005 Jul 6](#)
- Hughes A, Calvert P, Azzabi A, Plummer R *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.](#)
- Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schutte W *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.

- Kadota, Kyuichi *et al.*  
"A nuclear grading system is a strong predictor of survival in epitheloid diffuse malignant pleural mesothelioma."  
*Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc vol. 25,2 (2012): 260-71.*
- Kindler HL.  
Robust data: the essential foundation of a revised staging system for pleural mesothelioma.  
*Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2012;7(11):1623-4.*
- Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, Bueno R *et al.*  
Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.  
*J Clin Oncol. 2018; 36:1343-1373.*
- Klabatsa A, Chicklore S, Barrington SF, Goh V *et al.*  
The association of 18F-FDG PET/CT parameters with survival in malignant pleural mesothelioma.  
*Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 ;41:276-82.*
- Knuutila A, Halme M, Kivisaari L, Kivisaari A *et al.*  
The clinical importance of magnetic resonance imaging versus computed tomography in malignant pleural mesothelioma.  
*Lung Cancer. 1998 ;22:215-25.*
- Lacourt, Aude *et al.*  
"Co-exposure to refractory ceramic fibres and asbestos and risk of pleural mesothelioma."  
*The European respiratory journal vol. 44,3 (2014): 725-33.*
- Lee CC, Soon YY, Vellayappan B, Leong CN *et al.*  
Prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma: A systematic review and meta-analysis of randomized trials.  
*Crit Rev Oncol Hematol. 2021 ;160:103278.*
- Lim E, Waller D, Lau K, Steele J, Pope A, Ali C, *et al.*  
PL03.10 MARS 2: A Multicentre Randomised Trial Comparing (Extended) Pleurectomy Decortication versus No Radical Surgery for Mesothelioma.  
*Journal of Thoracic Oncology. 2023;18(11):S36.*
- Lim E, Waller D, Lau K, Steele J, Pope A, Ali C, *et al.*  
*Extended pleurectomy decortication and chemotherapy versus chemotherapy alone for pleural mesothelioma (MARS 2): a phase 3 randomised controlled trial.*  
*Lancet Respir Med. juin 2024;12(6):457-66.*
- Louw A, Panou V, Szejniuk WM, Meristoudis C, Chai SM, van Vliet C, *et al.*  
BAP1 Loss by Immunohistochemistry Predicts Improved Survival to First-Line Platinum and Pemetrexed Chemotherapy for Patients With Pleural Mesothelioma: A Validation Study.  
*J Thorac Oncol. juill 2022;17(7):921-30.*
- Maggio A, Cutaia C, Di Dia A, Bresciani S *et al.*  
Tomotherapy PET-guided dose escalation : A dosimetric feasibility study for patients with malignant pleural mesothelioma.  
*Strahlenther Onkol. 2016 ;192:102-108.*
- Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, Aerts J, Perez SC, Bearz A *et al.*  
Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial.  
*Lancet Oncol. 2017;18:1261-73*
- Monneuse O, Beaujard AC, Guibert B, Gilly FN *et al.*  
Long-term results of intrathoracic chemohyperthermia (ITCH) for the treatment of pleural malignancies.  
*Br J Cancer. 2003 ;88:1839-43.*
- Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L *et al.*  
Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet. 2008 ;371:1685-94.*
- Nelson DB, Rice DC, Niu J, Atay S *et al.*  
Long-Term Survival Outcomes of Cancer-Directed Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: Propensity Score Matching Analysis.  
*J Clin Oncol. 2017;35:3354-3362.*
- Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, Kindler HL *et al.*  
EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach.  
*J Thorac Oncol. 2020; 15: 29-49*
- Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G *et al.*  
A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma.

*Br J Cancer. 2002 ;87:491-6.*

- Nowak AK, Stockler MR, Byrne MJ.  
Assessing quality of life during chemotherapy for pleural mesothelioma : feasibility, validity, and results of using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module.  
*J Clin Oncol. 2004 ;22:3172-80.*
- Nowak AK.  
CT, RECIST, and malignant pleural mesothelioma.  
*Lung Cancer. 2005 Jul;49 Suppl 1:537-40. Epub 2005 Apr 20*
- Nowak AK, Armato SG, Ceresoli GL, Yildirim H, Francis RJ.  
Imaging in pleural mesothelioma: a review of imaging research presented at the 9th International Meeting of the International Mesothelioma Interest Group.  
*Lung Cancer Amst Neth. 2010;70:1-6.*
- Nowak AK, Chansky K, Rice DC, Pass HI, Kindler HL, Shemanski L, et al.  
The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma.  
*J Thorac Oncol. 2016;11(12):2089-99.*
- Nowak AK, Lesterhuis WJ, Hughes BGM, Brown C *et al.*  
DREAM: A phase II study of durvalumab with first line chemotherapy in mesothelioma—First results.  
*J Clin Oncol. 2018;36 : issue 15 suppl*
- O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, Priest K *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.*
- Okada M, Kijima T, Aoe K, Kato T *et al.*  
Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT).  
*Clin Cancer Res. 2019; 25 : 5485-5492.*
- O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C *et al.*  
A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma.  
*Radiother Oncol. 2007 ;84:18-22. Epub 2007 Jun 22.*
- Ozmen O, Koyuncu A, Koksall D, Tatci E *et al.*  
The potential value of volume-based quantitative PET parameters and increased bone marrow uptake for the prediction of survival in patients with malignant pleural mesothelioma.  
*Nucl Med Commun. 2016 ;37:43-9.*
- Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Thomas G *et al.*  
Phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunochemotherapy for malignant pleural mesothelioma.  
*Ann Surg Oncol. 1997 ;4:628-33.*
- Pass HI, Kranda K, Temeck BK, Feuerstein I *et al.*  
Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors.  
*Ann Surg Oncol. 1997;4:215-22*
- Pehlivan B, Topkan E, Onal C, Nursal GN *et al.*  
Comparison of CT and integrated PET-CT based radiation therapy planning in patients with malignant pleural mesothelioma.  
*Radiat Oncol. 2009;4:35*
- Pinto C, Zucali PA, Pagano M, et al.  
Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.  
*Lancet Oncol. 2021 ; 22(10) : 1438-1447.*
- Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, Shah R *et al.*  
A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial.  
*Ann Oncol. 2020; 31:1734-1745.*
- Popat, S *et al.*  
"Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆."  
*Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology vol. 33,2 (2022): 129-142.*
- Popat S, Felip E, Dafni U, Pope A, Cedres Perez S, Shah RNH, et al.  
BEAT-meso: A randomized phase III study of bevacizumab (B) and standard chemotherapy (C) with or without atezolizumab (A), as first-line treatment (TX) for

advanced pleural mesothelioma (PM)—Results from the ETOP 13-18 trial.

[JCO. 2024;42\(17\\_suppl\):LBA8002-LBA8002.](#)

- Recommandations des experts de la SPLF 2005 pour la prise en charge du mésothéliome pleural malin  
[Rev. Mal. Respir. 2006; 4:1153-104](#) (actualisées en 2008 par l'ERS et l'ESTS)
- Référentiels 2018 inter-régionaux en Oncologie Thoracique Auvergne-Rhône-Alpes  
[Mésothéliome malin de la plèvre](#)
- Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT *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.](#)
- Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, Waller DA *et al.*  
Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial.  
[Lancet. 2014;384:1118-27.](#)
- Rosen, Lauren E *et al.*  
"Nuclear grade and necrosis predict prognosis in malignant epithelioid pleural mesothelioma: a multi-institutional study."  
[Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc vol. 31,4 \(2018\): 598-606.](#)
- Rusch V, Giroux D, Edwards J, Waller D, Kennedy C, Ruffini E, *et al.*  
Initial analyses of the IASLC International Database for Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) (Abstr. B1.7).  
[J Thorac Oncol. 2009;4\(9 \(suppl. 1\)\):s322.](#)
- Rusch VW, Venkatraman E.  
The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma.  
[J Thorac Cardiovasc Surg. 1996;111\(4\):815-25; discussion 25-6.](#)
- Rusch VW, Venkatraman ES.  
Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically.  
[Ann Thorac Surg. 1999;68:1799-804.](#)
- Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L *et al.*  
A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma.  
[J Thorac Cardiovasc Surg. 2001 ;122:788-95.](#)
- Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K *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 ;3:756-63.](#)
- Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F *et al.*  
The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification.  
[J Thorac Oncol. 2022;17\(5\):608-622.](#)
- Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, Nakano T *et al.*  
Nintedanib in combination with pemetrexed and cisplatin for chemotherapy-naïve patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial.  
[Lancet Respir Med. 2019 ;7:569-580.](#)
- 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 pleural mesothelioma.  
[Eur Respir J 2010;35:479-495](#)
- Scherpereel A. *et al.* French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT)  
Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase II trial.  
[Journal of Clinical Oncology June 20 2017 35\(18\\_suppl\) : LBA8507](#)
- Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas L *et al.*  
ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma.  
[Eur Respir J. 2020 ;55:1900953.](#)
- Scherpereel, Arnaud *et al.*  
"First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: patient-reported outcomes in CheckMate 743."  
[Lung cancer \(Amsterdam, Netherlands\) vol. 167 \(2022\): 8-16.](#)
- Sørensen JB, 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 ;2:147-52.](#)

- Sørensen JB, Ravn J, Loft A, Brenøe J *et al.*  
Preoperative staging of mesothelioma by 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography fused imaging and mediastinoscopy compared to pathological findings after extrapleural pneumonectomy.  
*Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 ;34:1090-6.
- Stahel RA, Weder W, Lievens Y, Felip E; ESMO Guidelines Working Group.  
Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.  
*Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v126-128
- Stebbing J, Powles T, McPherson K, Shamash J *et al.*  
The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma.  
*Lung Cancer.* 2009 ;63:94-7.
- Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, Richards W *et al.*  
Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma.  
*J Clin Oncol.* 1993;11:1172-8.
- Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG *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; discussion 63-5.
- Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, Richards W, *et al.*  
Prevention, early detection and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies.  
*J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 ;128:138-46.
- Terada T1, Tabata C, Tabata R, Okuwa H *et al.*  
Clinical utility of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in malignant pleural mesothelioma.  
*Exp Ther Med.* 2012 ;4:197-200.
- Travis WD, Weltgesundheitsorganisation, International Agency for Research on Cancer, éditeurs.  
WHO classification of tumours of lung, pleura, thymus and heart: ... reflects the views of a working group that convened for a consensus and editorial meeting at the International Agency for Research on Cancer, Lyon, April 24 - 26, 2014. 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. 412 p. (World Health Organization Classification of tumours).
- Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM *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.
- Trigo J, Subbiah V, Besse B, *et al.*  
Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial  
[published correction appears in *Lancet Oncol.* 2020 Dec;21(12):e553]. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):645-654.
- Tsao AS, Garland L, Redman M, Kernstine K *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.
- Tsao AS, Miao J, Wistuba II, Vogelzang NJ *et al.*  
Phase II Trial of Cediranib in Combination With Cisplatin and Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma (SWOG S0905).  
*J Clin Oncol.* 2019 ;37:2537-2547.
- Van Klaveren RJ, Aerts JG, de Bruin H, Giaccone G *et al.*  
Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma.  
*Lung Cancer.* 2004 ;43:63-9.
- Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ *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 1;23:6881-9.
- Van Ruth S, Baas P, Haas RL, Rutgers EJ *et al.*  
Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma.  
*Ann Surg Oncol.* 2003 ;10:176-82.
- Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP *et al.*  
Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial.  
*Eur Respir J.* 2010 ;36:1362-9.

- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C *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.
- Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S *et al.*  
Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma.  
*Ann Oncol.* 2007 ;18:1196-202. *Epub 2007 Apr 11.*
- Wilcox BE, Subramaniam RM, Peller PJ, Aughenbaugh GL.  
Utility of integrated computed tomography-positron emission tomography for selection of operable malignant pleural mesothelioma.  
*Clin Lung Cancer.* 2009 ;10:244-8.
- Yellin A, Simansky DA, Paley M, Refaely Y.  
Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience.  
*Cancer.* 2001 ;92:2197-203.
- Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L *et al.*  
Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.  
*Lancet.* 2016; 387:1405-1414.
- Zalcman G, Mazieres J, Greillier L, Brosseau S *et al.*  
2nd/3rd-line Nivolumab vs Nivo plus Ipilimumab in Malignant Pleural Mesothelioma: long-term results of IFCT-1501 MAPS2 phase 2R trial with a focus on hyperprogression  
*Ann Oncol.* 2019 ; 30 (suppl\_5): v747-v755.
- Zalcman G, Brosseau S, Gounant V.  
Trials of Prophylactic Irradiation of Tracts: What is the Appropriate End Point?  
*J Clin Oncol.* 2019 ;37:2693.