Mise à jour

2025

Mésothéliome pleural

20ème édition

Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique

Dr. Myriam Locatelli-Sanchez
Coordinatrice
Coordinatrice régionale réseau NETMESO/MESOCLIN AURA

Dr. Virginie Avrillon –Dr Maxime Boussageon- Pr Sylvie Lantuejoul
Pr. Arnaud Scherpereel – Pr. Gérard Zalcman
Et le comité de rédaction de l'édition 2025

Une co-édition

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

SOMMAIRE

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

SOMMAIRE 2
GROUPE DE TRAVAIL MESOTHELIOME PLEURAL (MP) 4
COMITE DE RÉDACTION 5
EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES MESOTHELIOMES PLEURAUX 6
INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE 7
HISTOIRE NATURELLE 7
DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE 8
CLASSIFICATIONS 12
FACTEURS PRONOSTIQUES 15
BILAN D'EXTENSION 16
1. Évaluation radiologique de l'extension anatomique de la tumeur 16
2. Evaluation thoracoscopique de l'extension pleurale 16
3. Evaluation de l'extension ganglionnaire 17
4. Evaluation de l'extension extra-thoracique 18
MODALITES THERAPEUTIQUES 18
1. Chirurgie du mésothéliome pleural 18
1.1. *Symphyse pleurale* 19
1.2 Chirurgie « radicale » 19
2. Radiothérapie du mésothéliome pleural 20
2.1. *Radiothérapie "radicale" du mésothéliome pleural* 20
2.4. *Radiothérapie préventive de l'envahissement pariétal à partir des trajets de drainage medical et procédures chirurgicales* 20
2.5. *Radiothérapie palliative* 21
3. Traitement systémique du mésothéliome pleural 21
3.1. *Critères d'évaluation de l'efficacité des traitements* 21
3.2. *Chimiothérapie* 23
3-2.1. Polychimiothérapie 23
3-2.2. Chimiothérapie ultérieure 24
3.3. *Immunothérapie par inhibiteurs de « checkpoints » de la réponse immunitaire* 26
3-3.1. A partir de la 1ère ligne : 26
3-3.2. A partir de la 2ème ligne : 27
3.4. *Association immunothérapie/ chimiothérapie* 27
3.5. *Voies de recherche* 29
3-5.1. Thérapie cellulaire 29
3-5.2. Autres thérapeutiques 29
4. Traitements intra-pleuraux 30
4.1. *Chimiothérapie intra-pleurale* 30
4.2. *Thérapie photodynamique (PDT) intra-pleurale* 31
ALGORITHME THERAPEUTIQUE 32
MODALITES DE REPARATION DES MPM RECONNAISSANCE EN MALADIE PROFESSIONNELLE ET/OU PAR LE FOND D'INDEMNISATION DES VICTIMES DE L'AMIANTE (FIVA) 33
ANNEXE 34
REFERENCES 35

DECLARATION DES LIENS D'INTERETS **41**
MENTIONS LEGALES **42**

GROUPE DE TRAVAIL MESOTHELIOME PLEURAL (MP)

Dr Myriam Locatelli-Sanchez (Coord)
Service de Pneumologie Aiguë Spécialisée et Cancérologie Thoracique
CH Lyon Sud, Institut de cancérologie des Hospices Civils de Lyon

Dr Virginie Avrillon
Service de cancérologie médicale – Poumon
Centre Léon Bérard, Lyon

Dr Maxime BOUSSAGEON
Service de pneumologie
Hôpital Louis Pradel, Hospices civils de Lyon

Pr Sylvie Lantuejoul
Co-Coordonnatrice nationale du réseau NETMESO- CNR / MESOPATH
Département de Biopathologie
Centre Léon Bérard, Lyon

Pr Arnaud Scherpereel
Coordonnateur national du réseau NETMESO- CNR MESOCLIN
Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique
CHU de Lille.

Pr Gérard Zalcman
Service d'Oncologie thoracique
Hôpital Bichat, APHP
Coordonnateur adjoint du réseau NETMESO- CNR / MESOCLIN pour les DOM-TOM

Le référentiel Auvergne-Rhône-Alpes 2025 sur le mésothéliome pleural est reconnu par le réseau national expert pour le mésothéliome pleural NETMESO labellisé par l'INCa.

COMITE DE RÉDACTION

Participants de la région AURA

Mme	ARDIN Camille	Grenoble
Dr.	ARPIN Dominique	Villefranche sur Saône
Dr.	AVRILILLON Virginie	Lyon
Dr.	BARANZELLI Anne	Chambéry
Dr	BARD SOREL Sandrine	St Etienne
Dr	BAREILLE Anne	St Etienne
Dr	BARRITAULT Marc	Lyon
Dr.	BAYLE BLEUEZ Sophie	St Etienne
M.	BEAUFILS	Fabien Vienne
Dr	BELJEBBAR Nassim	Lyon
Dr.	BELLIERE Aurélie	Cl Ferrand
Mme	BERARD Camille	Lyon
Dr.	BERARDI Giulia	Grenoble
Dr	BERNADACH Maureen	Clermont
Dr	BOMBARON Pierre	Lyon
Dr.	BOULEDRAK Karima	Lyon
M.	BOUSSAGEON Maxime	Lyon
Dr.	BRUN Philippe	Valence
Dr.	CHADEYRAS Jean-Baptiste	Clermont
Dr.	CHALABREYSSE Lara	Lyon
Dr.	CHEMIN Marion	Grenoble
Dr.	CHUMBI-FLORES W René	Lyon
Pr.	COURAUD Sebastien	Lyon
Dr.	CUILLERON Jade	Lyon
Mme	DAILLER Laurence	Villefranche
Dr.	DECROISETTE Chantal	Lyon
Dr.	DEMIR Sarah	Lyon
Mme	DESAGE Anne Laure	St Etienne
Dr.	DESSEIGNE Marine	St Etienne
Mme	DORGES Capucine	Lyon
Dr	DREVET Gabrielle	LYON
Dr.	DUBRAY-LONGERAS Pascale	Clermont
Dr	DUPAUTET Ludovic	Clermont
Dr.	DURUISSEAUX Michael	Lyon
Dr.	FALCHERO Lionel	Villefranche/Saone
Dr.	FONTAINE-DELARUELLE Clara	Lyon
Dr.	FOUCHE Claire Lou	Lyon
Pr	FOREST Fabien	St Etienne
Pr	FOURNEL Pierre	St Etienne
Dr	GAGNEPAIN Emilie	Grenoble
Dr.	GALVAING Géraud	Clermont-Ferrand
Dr.	GERINIERE Laurence	Lyon
Dr	GILLE Romane	Lyon
Dr	GORBATAI Bogdan	Rumilly
M.	GROLLEAU Emmanuel	Lyon
Dr	GUIGARD Sébastien	Grenoble
Dr.	HAMECHER Laurie	Clermont
Dr.	HERBRETEAU Marie	Clermont Ferrand
Dr	HERREMAN Chloé	Chambéry
Dr.	HOMINAL Stéphane	Annecy
Dr.	JANICOT Henri	Clermont-Ferrand
Dr.	JEANNIN Gaëlle	Clermont-Ferrand
Dr	JACOB Mathilde	St Etienne
Dr.	JOUAN Mathilde	Lyon
Dr	KACZMAREK David	St Etienne
Dr.	LAFITE Claire	Lyon
Dr	LATTUCA Mickaël	Chambéry
Dr.	LE BON Marielle	Lyon
Dr.	LOCATELLI SANCHEZ Myriam	Lyon
Dr.	LUCHEZ Antoine	St Etienne
Dr	MAGNE Fanny	Lyon
Dr.	MARICHY	Catherine Vienne
Dr.	MARTEL-LAFAY Isabelle	Lyon
Dr.	MAS Patrick	Lyon
Dr.	MASTROIANNI Bénédicte	Lyon
Dr.	MERLE Patrick	Clermont
Dr	MORACCHINI Julie	Valence
Pr.	MORO-SIBILOT Denis	Grenoble
Dr.	ODIER Luc	Villefranche
Dr	PATOIR Arnaud	St Etienne
Dr.	PAULUS JACQUEMET Valérie	Annecy
Pr.	PAYEN-GAY Léa	Lyon
Dr	PELLETIER Julie	Chambéry
Dr	PELTON Oriane	Lyon
Dr.	PEROL Maurice	Lyon
Mr	PERRET Francois Xavier	Lyon
Dr	PERROT Emilie	Lyon
Dr	PIERRET Thomas	Lyon
Dr	PLUQUET Emilie	Annecy
Dr.	RANCHON Florence	Lyon
Dr.	SAKHRI Linda	Sassenage
Dr.	SANSO Christian	Montbrison
Dr.	SANTONJA Camille	Clermont
Me.	SIMON Camille	Villefranche
Pr.	SOUQUET Pierre-Jean	Lyon
Me.	SWALDUZ Aurélie	Lyon
Dr.	TAVIOT Bruno	Villeurbanne
Dr.	TEMPLEMENT Dorine	Annecy
Dr.	THIBONNIER Lise	Cl Ferrand
Dr.	TIFFET Olivier	St Etienne
Dr.	TISSOT Claire	St Etienne
Dr.	TOFFART Anne-Claire	Grenoble
Pr.	TRONC François	Lyon
Pr	WALTER Thomas	Lyon
Dr.	WATKIN Emmanuel	Lyon

Participants hors AURA

Dr	ABDAYEM Pamela	Paris
Dr.	AUDIGIER VALETTE Clarisse	Toulon
Dr	BENZAQUEN Jonathan	Nice
Dr.	BERNARDI Marie	Aix-en-Provence
Dr	BIGAY GAME Laurence	Toulouse
Dr	CHEN Jeanne	Nantes
Dr	FAVIER Laure	Dijon
Pr.	GIROUX-LEPRIEUR Etienne	Paris
Dr.	GOUNANT Valérie	Paris
Dr.	GOUSSERY Anais	Dijon
Dr.	GROUET Aurélie	Chalon sur Saône
Dr	HELUAIN Valentin	Toulouse
Dr.	HULO Pauline	Nantes
Dr	KEROUANI LAFAYE Ghania	Saint Denis
Dr.	LARIVE Sébastien	Macon
Dr	LE PECHOUX Cécile	Villejuif
Dr.	LE TREUT Jacques	Marseille
Pr.	MONNET Isabelle	Créteil
Dr.	NAKAD Assaad	Bar Le Duc/Nancy
Dr	MUSSOT Sacha	Paris
Dr	PELONI Jean Michel	Aquitaine
Dr	ROCH Benoit	Montpellier
Dr.	GUISIER Florian	Rouen
Dr	WESPISER Mylène	Lyon
Pr.	ZALCMAN Gérard	Paris
Dr.	RUPPERT Anne-Marie	Luxembourg
Dr	NGUENANG Marina	Luxembourg

EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES MESOTHELIOMES PLEURAUX

- Il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire.
- Le diagnostic anatomopathologique doit être certifié par les experts du réseau NETMESO MESOPATH.
- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire (passage en RCP NETMESO recommandé par l'INCa), tenant compte de son âge, du PS, de ses comorbidités, du stade TNM, de la situation socio-familiale et des souhaits du sujet. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.
-Les différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à ses proches (après accord du patient).
-Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient.
-Les protocoles et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets secondaires.
-Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'arrêt du tabagisme.
-Le patient doit bénéficier d'une prise en charge de la douleur.
-Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile, ainsi que de soins de support.
-Le patient et ses proches peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.
-Le patient et ses proches peuvent bénéficier d'une prise en charge par une assistante sociale.
-Une recherche d'exposition à l'amiante, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation en maladies professionnelles (tableau 30 du RG ou 47 du RA) en cas d'exposition professionnelle doit être systématique.
Le patient doit être informé d'une compensation financiere possible par le FIVA et la CPAM. Une réparation par le FIVA est possible pour un MPM quel que soit le type d'exposition à l'amiante (professionnelle et/ou domestique ou environnementale).
-En cas de constatation d'un ou plusieurs cas de cancers rares (mélanome uvéal, melanome sur naevi de Spitz, cancer rénal à cellules claires) dans la famille du patient, au 1er ou 2ème degré, une consultation d'onco-génétique sera proposée.
-Le patient a la possibilité de participer à des essais cliniques +/- études de recherche translationnelle, à tous les stades de sa pathologie

INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE

Le mésothéliome est un cancer primitif développé à partir d'une séreuse, le plus souvent la plèvre, de façon moins fréquente le péritoine et exceptionnellement le péricarde ou la tunique vaginale testiculaire. Le mésothéliome de la plèvre est une tumeur rare, touchant environ 1100 personnes chaque année en France, avec une prédominance masculine importante (seulement 27% de femmes) (incidence voisine de 24,6 cas/10^6 chez l'homme et de 9,2 cas/10^6 chez la femme) (1). En raison de l'augmentation de l'exposition industrielle à l'amiante d'après-guerre, le pic de fréquence était attendu aux alentours de 2020 (2,3) mais les dernières données du programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) montrent la persistance d'une augmentation du nombre annuel de cas notamment chez les femmes. Santé Publique France, le FIVA, la direction générale du travail (DGT) et la direction générale de la santé (DGS) réfléchissent à la mise en place d'un nouveau dispositif en relai du PNSM qui s'est arrêté en 2023.En 2023 un nouveau dispositif national de surveillance des mésothéliomes (DNSM) par Santé Publique France intégrera l'ancien PNSM (programme national de surveillance des mésothéliomes) et la déclaration obligatoire, avec la mise en place au Centre Léon Bérard (CNR NETMESO MESOPATH) d'un guichet unique des mésothéliomes pour permettre l'enregistrement et la surveillance épidemiologique exhaustifs des mésothéliomes.

La survenue d'un mésothéliome pleural est en effet étroitement liée à une exposition à l'amiante, retrouvée dans 70% des cas, essentiellement chez l'homme sous la forme d'une exposition professionnelle (90% des cas), plus rarement chez la femme (< 50% des cas), mais cette exposition peut être aussi domestique et/ou environnementale. La relation entre mésothéliome et exposition à l'amiante est démontrée depuis 1960 (4). Le temps séparant le début de l'exposition à l'amiante et la survenue d'un mésothéliome pleural (temps de latence) est habituellement long, de l'ordre de 20 à 40 ans, voire 50 ans. Il existe probablement une relation dose-effet pour l'exposition à l'amiante en tenant compte de la durée, de la fréquence et de l'intensité de l'exposition, mais il n'existe pas de seuil d'innocuité ; des mésothéliomes peuvent probablement survenir chez des personnes exposées de façon brève à l'amiante. Le risque carcinogène dépend des caractéristiques physiques (biométrologie) des fibres d'amiante, s'accroissant avec la longueur et la finesse des fibres : les amphiboles (crocidolite, trémolite) sont ainsi plus toxiques que les serpentines (chrysotile).

D'autres facteurs étiologiques ont été mis en cause : exposition aux radiations ionisantes avec un risque relatif estimé à 1,56 (ex : radiothérapie thoracique en mantelet des traitements des lymphomes (5)) ; exposition à l'inhalation de fibres refractaires céramiques industrielles (6).

Des facteurs génétiques sont en train d'émerger notamment avec la perte d'expression de BAP-1, ou protéine associée à BRCA1, qui est une enzyme de dé-ubiquitination et de régulation de la conformation de la chromatine (7). *BAP-1* est considéré comme un gène suppresseur de tumeur. La présence de mutations germinales favorise la survenue de mésothéliomes pleuraux (si elle est associée à une exposition à l'amiante) à un âge particulièrement jeune <40 ans, et d'autres types de tumeurs rares (mélanome uvéal, cancer du rein à cellules claires) (8). Si plusieurs membres d'une même famille sont atteints de mésothéliome ou de mélanome uvéal, une consultation d'oncogénétique pourra être proposée. Cependant, la perte d'expression de BAP-1 dans le mésothéliome pleural (MP), fréquente (≈60% des cas), est bien plus souvent acquise (somatique) que germinale (9).

HISTOIRE NATURELLE

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 75 ans avec un *sex ratio* de 3/1 selon le PNSM (1). Les signes d'appel sont principalement une douleur thoracique latéralisée et une dyspnée d'effort faisant découvrir un épanchement pleural, souvent récidivant. Les signes généraux sont inconstants, les formes fébriles et

inflammatoires étant de plus mauvais pronostic. L'évolution s'effectue vers un épaississement pleural circonférentiel progressif, associé à une réaction liquidienne d'importance variable, rétractant progressivement l'hémithorax atteint. L'envahissement se fait de proche en proche vers le péricarde, la paroi thoracique avec un envahissement fréquent des trajets de ponction ou de drainage et le médiastin, la plèvre controlatérale ou encore le péritoine (risque de carcinose péritonéale). Les douleurs thoraciques sont fréquemment importantes et difficiles à contrôler par le traitement antalgique. A noter que les mésothéliomes péricardiques primitifs, très rares, pour être retenus comme tels, doivent être localisés au péricarde, sans lésion pleurale. Le décès survient souvent dans un tableau d'insuffisance respiratoire, parfois à la suite d'une complication cardiaque. Les métastases sont rarement mises en évidence du fait de la prédominance de l'extension loco-régionale ; elles sont fréquentes dans les séries autopsiques et non exceptionnelles chez les patients qui étaient traités par chirurgie dite radicale.
La médiane de survie après diagnostic, sous traitement actif du cancer, est actuellement de 16 à 18 mois ; on note cependant dans la plupart des séries des survies parfois plus prolongées.

DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE

Le diagnostic anatomopathologique du mésothéliome constitue une étape essentielle de la prise en charge des patients, à la fois dans l'optique de la prise en charge thérapeutique et dans celle de la reconnaissance d'une maladie professionnelle (9,10). Il s'agit d'un diagnostic difficile (l'examen extemporané est de ce fait prohibé), devant faire appel à des pathologistes expérimentés. Pour cela, tous les cas de mésothéliomes ou de suspicion de mésothéliomes et de tumeurs malignes de la plèvre ou du péricarde doivent être impérativement adressés à un expert pathologiste régional du réseau INCa NETMESO/MESOPATH, en vue d'une certification diagnostique par 3 experts. Les tumeurs malignes du péritoine ou de la vaginale testiculaire doivent être adressées aux pathologistes experts du réseau INCa RENAPE. Des prélèvements biopsiques de taille suffisante, habituellement effectués par thoracoscopie, voire thoracotomie, sont nécessaires pour permettre le diagnostic qui requiert des analyses immunohistochimiques complémentaires; des biopsies à l'aiguille ou des prélèvements cytologiques sont souvent insuffisants, sauf si on démontre l'existence d'anomalies spécifiques de la malignité (perte d'expression de la protéine BAP1 en immunohistochimie (IHC) ou délétion homozygote du gène *CDKN2A* (p16) par FISH ou la perte d'expression de la protéine MTAP en IHC. Idéalement, au moins trois zones distinctes doivent être échantillonnées dans la cavité pleurale, y compris les zones d'intérêt identifiées sur l'imagerie (10). Chez les patients fragilisés, une biopsie transcutanée sous contrôle tomodensitométrique, éventuellement précédée d'une tomographie à émission de positons, peut parfois s'avérer suffisante, à condition qu'elle ramène un fragment biopsique de bonne taille.
La morphologie des mésothéliomes pleuraux est variable, avec environ 70% à 80% de formes épithélioïdes, 20% à 30% de formes biphasiques (avec au moins 10% de chaque composant épithélioïde et sarcomatoide requis sur prélèvements d'exérèse) et 10 à 20% de formes fusiformes ou sarcomatoïdes selon l'OMS 2021 (11,12). Ils sont le plus souvent diffus à la cavité pleurale mais peuvent être exceptionnellement localisés (masse unique).

La démarche diagnostique passe par deux étapes : la première étape est d'affirmer la malignité de la lésion ; il est parfois difficile de différencier une hyperplasie mésothéliale atypique d'un mésothéliome épithélioïde débutant ou de voisinage, ou une pachypleurite d'un mésothéliome desmoplastique. L'envahissement en profondeur du tissu sous-mésothélial (adipeux, musculaire…), de même que la présence de nodules de prolifération et de nécrose tissulaire sont des arguments forts pour la malignité. La mise en évidence d'une délétion homozygote du gène *CDKN2A* (p16) par FISH est spécifique à 100% pour affirmer un mésothéliome (les délétions homozygotes de CDKN2A sont observées dans 70 à 80% des mésothéliomes épithélioïdes et biphasiques et dans presque 100% des mésothéliomes sarcomatoïdes) ; la perte d'expression cytoplasmique de MTAP (dont le gène siège aussi en 9p21), en IHC pourrait représenter une alternative à la FISH CDKN2A) avec

une concordance de 80 à 100% selon les études. De même, la perte d'expression de BAP1 en immunohistochimie apparaît très spécifique pour affirmer le diagnostic de mésothéliome en cas de doute diagnostique avec une hyperplasie mésothéliale atypique (13) (les mutations somatiques de *BAP1* qui corrèlent avec la perte d'expression de la protéine en IHC sont observées dans plus de 50% des mésothéliomes, surtout les épithélioïdes).

La seconde étape consiste à différencier le mésothéliome d'une autre prolifération tumorale pleurale, primitive ou secondaire. Les formes biphasiques posent le problème du diagnostic différentiel avec le synovembreialo-sarcome (qui présente une translocation t(x ; 18)) ou un carcinome pléiomorphe et les formes sarcomatoïdes avec un sarcome ou un carcinome sarcomatoïde, mais le problème le plus fréquent est celui de la distinction entre métastase pleurale d'un adénocarcinome (notamment d'origine pulmonaire, mammaire ou rénale) et mésothéliome pleural, ou avec d'autres tumeurs épithélioïdes (hémangioendothéliome épithélioïde, angiosarcome, thymome, mélanome, lymphome et synovembreialosarcome monophasique). Les mutations de KRAS, de l'exon 14 de MET ou encore de l'EGFR semblent exceptionnnelles dans les mésothéliomes. L'immunohistochimie est alors primordiale (cf tableau 1). A noter que l'expression de PD-L1 est observée dans la majorité des mésothéliomes sarcomatoïdes et dans environ 30% des épithélioïdes (OMS 2021) (14).

Les mésothéliomes sarcomatoïdes sont parfois uniquement positifs pour les cytokératines, plus rarement pour la calrétinine ; il faut éliminer un sarcome (le mésothéliome peut être desmine et actine positif) ou une tumeur solitaire fibreuse de la plèvre (le mesothéliome est CD34 et STAT6 négatif et les TSF présentent une translocation *NAB2-STAT6*) ou encore une métastase d'un carcinome sarcomatoïde (qui peut être TTF1 ou P40 fortement positif).

Le diagnostic de mésothéliome *in situ* nouvellement décrit dans l'OMS 2021 peut être porté chez des patients présentant des épanchements pleuraux inexpliqués récurrents sur une longue période et en l'absence de signes macroscopiques à l'imagerie ou en thoracoscopie, avec en histologie un aspect d'hyperplasie mésothéliale atypique et une perte d'expression de BAP1 et/ou de MTAP ou une délétion homozygote de *CDKN2A* par FISH. Ce diagnostic dépend donc du contexte anatomoclinique et ne doit pas être porté juste parce que le prélèvement est superficiel. Son pronostic est incertain avec un risque d'évolution vers un mésothéliome invasif ou infiltrant de 70% à 5 ans.

A noter que l'ancien « mésothéliome papillaire bien différencié » devient dans la nouvelle classification OMS 2021 une « tumeur mésothéliale papillaire bien différenciée » à bien distinguer des mésothéliomes en raison de son très bon pronostic (et de l'absence de réparation en MP et par le FIVA). Elle ne présente pas d'invasion du stroma, sauf très rares cas avec invasion minime souvent multifocaux et pouvant récidiver.

L'ensemble du matériel (CR, lames, et bloc représentatif) est à adresser à l'expert régional du réseau INCa NETMESO/ MESOPATH pour certification diagnostique (15), sans que cela ne retarde la décision thérapeutique.

Recommandations

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

Critères histopronostiques :

- Bon pronostic : sous-type épithélioïde d'architecture tubulopapillaire, trabéculaire ou adénomatoïde, cytologie lymphohistiocytoïde, stroma myxoïde ≥50%, sous-type épithélioïde bas grade (grades nucléaires I et II avec < 5 mitoses pour 2 mm^2 et sans nécrose)
- Mauvais pronostic : sous-type épithélioïde d'architecture solide (plus de 50%) ou micropapillaire, sous-type sarcomatoïde, sous-type biphasique avec contingent sarcomatoïde prédominant, cytologies pléiomorphes, rhabdoïdes ou transitionnelles (entre épithélioïde et sarcomatoïde), sous-type épithélioïde de haut grade (grade nucléaire III avec atypies marquées et ≥ 5 mitoses pour 2mm^2, ou avec nécrose).

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

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

** Marquage nucléaire et cytoplasmique. La calrétinine peut être exprimée de façon isolée par certains adénocarcinomes. Seul le marquage nucléaire est spécifique du mésothéliome. Un minimum de deux marqueurs pour le mésothéliome positifs ET deux marqueurs pour l'adénocarcinome négatifs sont requis pour le diagnostic.*

A noter que certains mésothéliomes pleuraux peuvent être PAX8 positifs (8% environ), GATA 3 positifs, ou même focalement P40 positifs.

Enfin deux nouveaux marqueurs IHC, en cours d'évaluation par les experts MESOPATH, pourraient à eux seuls suffire pour le diagnostic différentiel entre carcinomes et mésothéliomes épithélioïdes : la Claudine IV, positive dans 93% des carcinomes et seulement 1% des mésothéliomes épithélioïdes et biphasiques (sensibilité 93%, spécificité 98,9%), et HEG1, positif dans 91% des mésothéliomes épithélioïdes et biphasiques et 0,3% des carcinomes (sensibilité de 91% et spécificité de 99,7%).
L'intérêt de HEG1 serait plus modeste dans les mésothéliomes sarcomatoïdes (16).

CLASSIFICATIONS

La classification actuelle en vigueur est la 8ème classification TNM de l'*American Joint Commission on Cancer et de l'Union for International Cancer Control staging system* (17–20). Elle repose sur une base de données de séries chirurgicales. Elle a rassemblé les T1a et les T1b dans une même catégorie de tumeurs classées T1 du fait de l'absence de discrimination pronostique de l'atteinte de la plèvre viscérale (impossible à évaluer cliniquement) ainsi que les N1 et N2 (dont les ganglions de la chaine mammaire interne homolatérale) dans la même catégorie N1 en l'absence de différence pronostique entre ces deux catégories (qu'elles soient évaluées cliniquement ou confirmées histologiquement). Les ganglions controlatéraux à la tumeur antérieurement classés N3 ont été reclassés en N2. La valeur pronostique défavorable de la présence de métastases a été confirmée malgré la faible prévalence des formes M1.
L'évaluation du volume tumoral à partir de 3 mesures de l'épaississement de la plèvre semble avoir une forte implication pronostique quel que soit le stade mais n'a pas été incluse dans cette classification

Les stades proposés issus de cette analyse incluent les stades IA (T1N0), les stades IB (T2-3N0), les stades IIIA (T3N1), les stades IIIB (T1-3N2 ou tout T4) et les stades IV (M1) (20). La 8ème édition de la classification TNM des cancers de l'UICC fait donc référence à cette nouvelle classification depuis le 1/01/2017 (figure 1).

T - Tumeur	**T1**	Tumeur limitée à la plèvre pariétale ou viscérale ou médiastinale homolatérale.
	T2	Tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : • Atteinte du muscle diaphragmatique, • Atteinte du parenchyme pulmonaire.
	T3	Tumeur localement avancée mais potentiellement résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : • Atteinte du fascia endothoracique, • Extension à la graisse médiastinale, • Extension nodulaire isolée, résécable à la paroi thoracique, avec ou sans destruction costale, • Atteinte péricardique non trans-murale.
	T4	Tumeur localement avancée non résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : • Atteinte diffuse ou multifocale de la paroi thoracique avec ou sans destruction costale, • Atteinte trans-diaphragmatique du péritoine, • Extension directe à la plèvre contro-latérale, • Extension directe aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde, au myocarde.
N - Adénopathies	**Nx**	Envahissement loco-régional inconnu.
	N0	Absence d'atteinte ganglionnaire.
	N1	Atteinte homolatérale des ganglions thoraciques.
	N2	Atteinte des ganglions thoraciques controlatéraux ou des ganglions sus-claviculaires homo ou controlatéraux.
M	**M0**	Pas de métastases à distance
	M1	Présence de métastases à distance

STADES :

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

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

Figure 1 : **Classification actuellement en vigueur des mésothéliomes pleuraux (UICC 8ème édition)**

L'IASLC propose une 9e classification TNM(21–24). Si le N et le M sont inchangés, les modifications portent sur la détermination du T et du stade. L'objectif est de rendre cette nouvelle classification plus applicable en pratique clinique que les précédentes basées sur des données chirurgicales. A l'heure actuelle le T est impossible à déterminer sur l'imagerie alors que dans cette nouvelle classification l'évaluation du T repose sur les données du scanner (21). Deux notions sont introduites : l'envahissement de la scissure ainsi que la mesure de l'épaississement pleural. L'envahissement de la scissure est déterminé par la mesure de l'épaisseur maximale de la scissure sur une coupe sagittale de scanner. Une épaisseur de plus de 5 mm est considérée comme un facteur de mauvais pronostic. L'épaississement pleural maximal quant à lui, se mesure sur 3 niveaux de coupe transversale différents, perpendiculairement à la paroi. Le thorax est divisé en 3 parties : une partie haute au dessus de la crosse de l'aorte, une partie basse sous le toit de l'oreillette gauche et une partie moyenne entre les 2. Le clinicien devra choisir un niveau de coupe dans chaque zone et mesurer l'épaisseur maximale de l'épaississement pleural. Il pourra alors déterminer la somme maximum correspondant à l'addition de ces 3 valeurs. Le T est défini par l'épaisseur de la plèvre, l'envahissement des scissures ou des structures adjacentes. Il suggère également un ajustement des stades cliniques (cf figure 2).

T - Tumeur	**T1**	Tumeur impliquant la plèvre ipsilatérale dont la Psum (= P1max+P2max+P3max) < 12 mm sans envahissement de la scissure (Fmax ≤ 5mm)
	T2	Tumeur impliquant la plèvre ipsilatérale dont la Psum (= P1max+P2max+P3max) < 12 mm et avec au moins une des caractéristiques suivantes : • Envahissement scissure (Fmax> 5 mm), • Envahissement graisse médiastinale, • Zone isolée d'envahissement des tissus mous de la paroi. Ou tumeur impliquant la plèvre ipsilatérale dont la Psum (= P1max+P2max+P3max) > 12 mm ≤ 30 mm et avec ou sans les caractéristiques suivantes : • Envahissement scissure (Fmax> 5 mm), • Envahissement graisse médiastinale, • Zone isolée d'envahissement des tissus mous de la paroi.
	T3	Tumeur impliquant la plèvre ipsilatérale dont la Psum (= P1max+P2max+P3max) > 30 mm et avec ou sans les caractéristiques suivantes : • Envahissement scissure (Fmax> 5 mm), • Envahissement graisse médiastinale, • Zone isolée d'envahissement des tissus mous de la paroi.
	T4	Tumeur envahissant quelque soit la Psum : • Envahissement osseux de la paroi thoracique, • Extension aux organes médiastinaux : cœur, œsophage, rachis, trachée, gros vaisseaux • Envahissement diffus de la paroi thoracique • Extension tumorale directe à travers le diaphragme ou le péricarde • Extension directe à la plèvre contro-latérale,

		• Présence d'un épanchement péricardique
N - Adénopathies	**Nx**	Envahissement loco-régional inconnu.
	N0	Absence d'atteinte ganglionnaire.
	N1	Atteinte homolatérale des ganglions thoraciques.
	N2	Atteinte des ganglions thoraciques controlatéraux ou des ganglions sus-claviculaires homo ou controlatéraux.
M	**M0**	Pas de métastases à distance
	M1	Présence de métastases à distance

STADES :

Stade I : T1N0 M0.
Stade II : T1N1M0, T2N0M0.
Stade IIIA : T3N1M0.
Stade IIIB: Tous TN2, T4N0M0, T4N1M0.
Stade IV : Tous T ou tous N M1.

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

Figure 2 : **Proposition de nouvelle classification des mésothéliomes pleuraux (TNM 9)**

Recommandations

La classification TNM définie par l'IMIG a été réactualisée dans le cadre de la 8ème révision de la classification des cancers, entrainant une modification de la définition du T et du N ainsi que de la stadification, est désormais à utiliser même si l'évaluation reste délicate pour les patients non-chirurgicaux majoritaires, notamment pour préciser le T. Une proposition de 9e classification a été faite cette année mais n'est pas encore validée.

FACTEURS PRONOSTIQUES

L'impact pronostique de la précédente stadification TNM de l'IMIG avec l'individualisation de 4 stades a été validé chez les patients opérés (classification pTNM) (25,26) .
Deux scores pronostiques ont été développés, respectivement par le CALGB (27) et l'EORTC (28) sur des séries de patients inclus dans des essais successifs de chimiothérapie et donc atteints à un stade relativement avancé.
Les facteurs prédictifs d'une survie courte étaient :

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

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

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

Ces scores pronostiques ont été secondairement validés sur deux séries anglaises rétrospectives (29,30).
Ils sont à prendre avec précaution pour la prise en charge quotidienne des patients car ils ont été établis pour les essais cliniques. Les facteurs les plus pertinents sont sous-type épithélioïde, PS, la réalisation complète du traitement multimodal et pTNM uniquement pour les patients réséqués.

La valeur pronostique de l'intensité de la captation du FDG lors d'une tomographie à émission de positons a aussi été suggérée par plusieurs auteurs (31–33) en l'absence de talcage. Mais, la valeur de la TEP est fortement limitée dans le MP selon le sous-type histologique car les formes sarcomatoïdes et mixtes peuvent être peu fixantes comparées aux MP épithélioïdes, voire non fixants pour les formes rares desmoplastiques. Par ailleurs, l'intégration des volumes 3D complexes du MP, non standardisée, rend l'utilisation pronostique de la TEP délicate.

Des données suggèrent que la présence d'une mutation germinale d'un gène suppresseur de tumeur ou d'un des gènes réparateurs ADN (principalement de *BAP-1*) est un facteur de bon pronostic dans le mésothéliome pleural (médiane de survie 7,9 ans versus 2,4 ans, p= 0,0012) (34).

Recommandations

La prise en compte des facteurs pronostiques suivants : sous-type histologique, PS, est un préalable nécessaire avant toute décision concernant la prise en charge d'un patient atteint de mésothéliome pleural.
Le stade pTNM selon la classification de l'IMIG a une valeur pronostique reconnue chez les patients opérés.

BILAN D'EXTENSION

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

L'exploration radiologique des mésothéliomes pleuraux repose sur la tomodensitométrie thoracique. Classiquement l'imagerie montre initialement un épanchement pleural d'apparence banale, s'accompagnant ensuite d'un épaississement pleural festonné rétractant "en cadre" l'hémithorax. La mise en évidence de plaques pleurales (calcifiées ou non) témoigne de l'exposition à l'amiante, mais elles sont inconstantes.

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

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

Un scanner abdomino-pelvien avec injection de contraste doit être réalisé pour la stadification initiale des mésothéliomes devant les possibles (mais rares d'emblée) extensions péritonéales (35).

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

La **tomographie à émission de positons** (TEP) au FDG a un intérêt potentiel à plusieurs niveaux (36):

- Différenciation d'un épaississement pleural bénin d'un mésothéliome avec orientation possible sur le site de biopsies (avec une sensibilité et une spécificité de la TEP ≥90% selon les séries). Il faut toutefois noter que les MP sarcomatoïdes et notamment desmoplastiques peuvent être normofixants.
- Bilan d'extension de la maladie, en particulier pour la mise en évidence d'une atteinte ganglionnaire (N2 surtout), et d'une atteinte extra-thoracique. Examen plus difficilement interprétable au niveau local et pour le N1 si talcage antérieur, responsable de fausses hyperfixations.
- Valeur pronostique de l'intensité de la captation du traceur exprimée par le SUV en l'absence de talcage, avec les réserves citées plus haut
- Evaluation de la réponse au traitement, sous réserve à nouveau d'un talcage rendant parfois l'interprétation difficile au niveau de la plèvre homolatérale.
- Planification d'une éventuelle radiothérapie (dosimétrie)

En pratique, la TEP-TDM ne se justifie pas (et ne doit pas remplacer le scanner injecté, de meilleure définition) sauf point d'appel clinique extra-thoracique homolatéral ou si un traitement multimodal est envisagé (cf. plus loin) ; cet examen peut aussi parfois être utile en complément de l'interprétation du scanner si ce dernier n'a pu être injecté pour contre-indication du patient (insuffisance rénale, intolérance aux PDC…).

2. Evaluation thoracoscopique de l'extension pleurale

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

envisagé d'emblée. Le talcage ne constitue pas une contre-indication à la réalisation ultérieure d'une pleuro-pneumonectomie élargie ou d'une pleurectomie/décortication (élargie ou non).
Dans les formes avancées chez des patients âgés ou fragiles, une thoracoscopie médicale avec talcage peut être proposée.
Mais dans tous les cas, ne pas réaliser de talcage pleural s'il existe un doute diagnostique (plèvre néoplasique ou pas ?...)qui pourrait nécessiter une nouvelle exploration thoracoscopique avec biopsies.

Recommandations

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

3. Evaluation de l'extension ganglionnaire

L'extension ganglionnaire au cours du mésothéliome pleural obéit à des voies de drainage lymphatique différentes de celles des cancers bronchiques, avec une atteinte fréquente des chaînes ganglionnaires mammaires internes, péri-œsophagiennes et péri-diaphragmatiques. La valeur diagnostique du scanner pour déterminer l'atteinte ganglionnaire médiastinale demeure assez faible (de l'ordre de 67%) et la confirmation d'une atteinte ganglionnaire peut dans une perspective chirurgicale multimodale nécessiter une TEP-FDG, une médiastinoscopie, une échographie trans-œsophagienne (EUS) ou transbronchique (EBUS) (37) voire une laparoscopie. La sensibilité de la TEP au FDG pour la caractérisation d'une atteinte ganglionnaire médiastinale est supérieure à celle du scanner mais sa spécificité peut être prise en défaut (ex : granulomatoses parfois associées au mésothéliome notamment en cas d'expositions professionnelles multiples : silicose…). La caractérisation de l'atteinte ganglionnaire médiastinale est donc primordiale lorsqu'une résection chirurgicale est envisagée, celle-ci n'apparaissant probablement pas justifiée en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale N1 multiple ou N2 (25,38,39).

4. Evaluation de l'extension extra-thoracique

L'existence d'une extension péritonéale est le plus souvent décelée par la tomodensitométrie en cas de signes cliniques d'appel. L'IRM peut être utile pour l'atteinte péritonéale. La TEP au FDG (36) permet l'identification de lésions extra-thoraciques occultes (N2 sus-claviculaire, atteinte péritonéale ou métastatique). S'il persiste un doute sur l'atteinte péritonéale la cœlioscopie peut être discutée.

Recommandations

-L'évaluation de l'extension loco-régionale du mésothéliome pleural nécessite un scanner thoracique avec injection de contraste avec des coupes descendant au minimum jusqu'à la partie inférieure des piliers du diaphragme, en complément de la thoracoscopie diagnostique.
-Dans une perspective de résection chirurgicale macroscopiquement complète (RMC), l'éventualité d'une atteinte ganglionnaire médiastinale doit être explorée par TEP-TDM au FDG, et/ou médiastinoscopie ou échographie endo-œsophagienne ou endo-bronchique.
- De même, la recherche d'une atteinte extra-thoracique par contiguité ou métastatique (rare au moment du diagnostic ; ex : 1% des patients pour les métastases cérébrales) est indispensable (FDG TEP-TDM, imagerie cérébrale…) uniquement en cas de signes cliniques d'appel ou systématiquement lorsqu'une RMC est envisagée.

OPTIONS :
L'atteinte du diaphragme peut être précisée par l'IRM mais sans certitude.
L'atteinte pariétale thoracique et/ou rachidienne (envahissement des trous de conjugaison…) est mieux appréciée par l'IRM.

MODALITES THERAPEUTIQUES

A l'exception de quelques exceptionnels stades I localisés (499 cas entre 2004 et 2014 aux USA sur 20 000 cas prouvés histologiquement dans la base de données nationale US (40)*)*, le mésothéliome pleural demeure une tumeur en règle générale incurable. Il n'existe aucune stratégie thérapeutique standardisée pour les stades pouvant faire l'objet d'une résection chirurgicale macroscopiquement complète (RMC), et la prise en charge dépend fréquemment des convictions et des habitudes des différentes équipes. Plusieurs progrès ont cependant conduit à abandonner progressivement le nihilisme qui régnait sur le traitement du mésothéliome : individualisation de facteurs pronostiques validés, réévaluation de la place de la RMC, développement de la chimiothérapie avec de nouvelles molécules, apport de l'immunothérapie et recours aux techniques modernes de radiothérapie, tous étudiés dans des conditions méthodologiques rigoureuses.

1. Chirurgie du mésothéliome pleural

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

- Contrôler un épanchement pleural récidivant,
- Effectuer une résection au minimum macroscopiquement complète (RMC) ; une résection microscopiquement complète (R0) étant classiquement jugée illusoire, justifiant l'association à des traitements (néo)adjuvants.
- Permettre l'application de modalités thérapeutiques intra-pleurales.

L'importance du volume tumoral résiduel après RMC a une implication pronostique (41), ce qui tend à valider le concept d'une chirurgie maximaliste du mésothéliome pleural. A nouveau, l'obtention d'une résection microscopique complète de la tumeur étant virtuellement impossible, l'objectif de la chirurgie de réduction tumorale va être d'obtenir au minimum une RMC (42). Deux modalités de chirurgie de réduction tumorale sont proposées pour le mésothéliome pleural, la pleurectomie-décortication (P/D), élargie ou non, et de manière exceptionnelle la pleuropneumonectomie élargie (PPE).

1.1. *Symphyse pleurale*

Celle-ci doit être systématiquement proposée en cas d'épanchement pleural liquidien symptomatique. La méthode de référence consiste en un talcage « poudrage » sous thoracoscopie, le cas échéant lors de la thoracoscopie initiale en cas de découverte de lésions malignes sans ambiguïté. L'alternative peut être un talcage par du talc en suspension (« boue » ou « talc slurry ») par l'intermédiaire d'un drain thoracique, surtout en cas de poumon "trappé. Un talcage pleural ne s'est pas avéré inférieur en termes de survie à une pleurectomie partielle dans un essai randomisé anglais ; à noter que la pleurectomie partielle avait amélioré la qualité de vie à 6 et à 12 mois pour les patients ayants des facteurs de meilleur pronostic mais au prix d'une morbidité supérieure au drainage simple ; cette chirurgie palliative est donc à réserver à des cas très exceptionnels (43).

En cas d'échec de la symphyse par talcage et d'épanchement pleural récidivant symptomatique, un drainage à demeure par cathéter pleural (éventuellement) tunnélisé peut être proposé comme soins de confort. Ce dispositif peut être posé d'emblée pendant la thoracoscopie ou secondairement en cas de poumon « trappé » suspecté ou avéré.

Recommandations

-Une symphyse pleurale doit être systématiquement proposée en cas de mésothéliome pleural avec épanchement pleural symptomatique.
-Le talcage sous thoracoscopie constitue la méthode de référence.
-Le talcage doit être évité lors de la thoracoscopie initiale lorsqu'il n'existe pas de certitude diagnostique.
-Un cathéter pleural tunnélisé à demeure peut être envisagé en cas de pleurésie symptomatique et récidivante après talcage, ou d'emblée en cas de « poumon trappé ».

1.2 Chirurgie « radicale »

Deux types de chirurgie ont été développées dans l'objectif de réaliser une résection maximale du mésothéliome : la pleuropneumonectomie-élargie (PPE) (38, 48–55) et la pleurectomie/décortication (P/D).

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

La deuxième reflète en fait plusieurs types d'intervention selon les équipes et les publications (53) ; l'IMIG a proposé une terminologie consensuelle (44,53). La pleurectomie/décortication (P/D) consiste en l'exérèse aussi complète que possible de la tumeur infiltrant la plèvre pariétale et la plèvre viscérale. Il s'agit d'une pleurectomie (sub-totale) préservant le poumon et le diaphragme. La difficulté réside dans l'obtention d'un plan de clivage entre la tumeur et le poumon. La pleurectomie/décortication élargie ((e)P/D) (54) comporte une résection diaphragmatique et/ou péricardique de manière similaire à la pleuro-pneumonectomie élargie (PPE).

Deux études ont évalué successivement ces stratégies chirurgicales respectivement MARS (*Mesothelioma and Radical Surgery*) (51) et MARS 2 (55). Bien que très discutables sur plusieurs points, elles ont conduit à abandonner la pleuro-pneumonectomie élargie hors essais cliniques, et à réserver la P/D, élargie ou non, (et le traitement multimodal) à des patients extrêmement sélectionnés (âge, stade tumoral, comorbidités, formes épithélioïdes…), après valisation en RCP NETMESO, si possible dans le cadre d'essais cliniques, et opérés exclusivement par des équipes multidisciplinaires très expérimentées pour le MP.

Recommandations

La chirurgie « à visée curative » (RMC) ne doit être entreprise qu'après l'avis d'une RCP NETMESO nationale, et par une équipe multidisciplinaire experte pour cette prise en charge multimodale. Ses indications sont exceptionnelles et ne constituent pas un standard de traitement. Elle ne doit être envisagée qu'après des bilans d'extension et d'opérabilité exhaustifs, et en tenant compte de la qualité de vie exprimée par le patient.

2. Radiothérapie du mésothéliome pleural

2.1. *Radiothérapie "radicale" du mésothéliome pleural*

La radiothérapie externe au titre de modalité thérapeutique unique été abandonnée (56,57). Elle ne peut s'envisager que dans la cadre d'une stratégie multimodale validée en RCP NETMESO, de préférence au sein d'essais cliniques, pour des patients sélectionnés. Il faut privilégier des techniques de radiothérapie permettant de respecter des contraintes dosimétriques strictes vis-à-vis des organes à risque tel que l'IMRT (58,59), la tomothérapie (60) ou l'arc-thérapie (VMAT) (61,62) (63).

A noter, après des résultats préliminaires encourageants, l'évaluation en cours par un essai clinique de la radiothérapie d'induction suboptimale avant P/D (et chimiothérapie), à visée cytotoxique mais aussi pro-immunité anti-tumorale (SMARTEST trial, essai Canadien en cours d'inclusion).

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

L'irradiation prophylactique des trajets de drain a longtemps été proposée pour réduire le risque de rechute pariétale bien que les recommandations européennes ne tranchent pas sur son utilité (64). Une étude de phase 3 randomisée n'a pas montré de différence sur la prévention des métastases sur les trajets de drain entre le bras irradiation prophylactique et irradiation retardée (65). Néanmoins, les biais inhérents à cette étude (66) ne permettent pas de statuer définitivement sur l'intérêt d'une radiothérapie prophylactique des trajets de drainage ou de thoracoscopie. Les résultats de l'essai randomisé "PIT" (67) ne montrent pas de réduction statistiquement significative des nodules de perméation sur les trajets de drainage/ponction à 6 mois, ni de réduction significative du score de douleur. Par contre il existe une nette diminution des rechutes sur trajets de ponction à 18 mois, la majorité survenant au-delà de 6 mois, de 18,7% sans irradiation à 10,1% après irradiation (HR= 0,57 ; 95%IC [0,31-1,03]) l'essai manquant de puissance pour cet objectif à 18 mois.

Une méta-analyse récente montre que le risque d'apparition de métastases de perméation, sans borner le temps de survenue, est significativement diminué avec un RR = 0,55 (0,32 à 0,95) ou 0.54 (0.32-0,90) selon qu'elle inclue les 5 essais randomisés, ou les deux britanniques les plus récents (68). Par ailleurs le délai jusqu'à apparition de la métastase est significativement allongé (HR à 0,6, 95% (0,37-0,99)). La réduction numérique significative des envahissements pariétaux, notamment à plus long terme, permet de proposer en option une irradiation prophylactique précoce des orifices de procédures transpariétales.

Auteur (ref)	N	Dose (Gy)	Fractions (N)	Récidive sur trajets, N (%)		P	HR/OR RT/contrôle
				Groupe RT	Groupe contrôle		
Boutin (69)	40	21	3	0	8 (40%)	<0.001	NR
Bydder (70)	58	10	1	2 (7%)	3 (10%)	0.53	NR
O'Rourke (71)	61	21	3	7 (23%)	3 (10%)	0.75	1.28 (0.29-5.73)
Clive (65) ITT	203	21	3	9 (9%)	16 (16%)	0.14	OR 0.51 (0.19-1.32)
Clive (65) PP				5 (6%)	16 (16%)	0.037	OR 0.33 (0.09-1.00)
Bayman (72) à 12 mois	375	21	3	15 (8.1%)	19 (10.1%)	0.59	HR*0.79 (0.36 – 1.69)
Bayman (72) à 18 mois				10 (10.1%)	19 (18.7%)	0.06	HR*0.57 (0.31– 1.03)
Lee (68) meta-analyse	737					0.03	0R 0.55 (0.32-0.95)

** : incidence cumulative, HR ajusté sur les facteurs de stratification*
ITT : intention de traiter PP : per-protocol (11% déications protocolaires excluses)

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

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

2.5. *Radiothérapie palliative*

La radiothérapie peut être utilisée dans une optique antalgique, avec des doses équivalentes à 40-50 Gy (protocoles hypofractionnés) avec une amélioration symptomatique dans environ 50% à 60% des cas (73–75). La radiothérapie peut être plus rarement utilisée à visée décompressive en cas d'atteinte médiastinale.

Recommandations

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

3. Traitement systémique du mésothéliome pleural

Il convient dans un premier temps de se poser la question de l'intérêt de la mise en place d'un traitement notamment chez des patients fragiles, âgés ou altérés. Les soins de support doivent être systématiquement entrepris dès la prise en charge, avec une réévaluation périodique, notamment pour le traitement antalgique.
Le traitement systémique de première ligne du mésothéliome pleural repose actuellement soit sur l'utlisation d'un doublet à base de platine associé pemetrexed, soit sur une double immunothérapie. Les paragraphes suivants détaillent les modalités et les séquences thérapeutiques.

3.1. *Critères d'évaluation de l'efficacité des traitements*

La difficile application des critères OMS (mesure bidimensionnelle des cibles mesurables peu adaptée à l'épaississement pleural circonférentiel observé dans le mésothéliome pleural) a fait considérer les

critères RECIST avec beaucoup d'intérêt pour l'évaluation de cette maladie. Néanmoins, les variations obtenues dans l'appréciation de la réponse entre les critères OMS et les critères RECIST (76) et la difficulté d'adapter littéralement les critères RECIST (notamment dans la définition du plus long diamètre) au cas spécifique du mésothéliome pleural ont conduit certains auteurs à proposer des critères RECIST modifiés pour le MP (77).

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

Une version actualisée des critères RECIST modifiés pour le mésothéliome pleural publiée par Nowak et Armato a été validée par *l'international mesothelioma interest group* (IMIG) (78). Les principales modifications recommandées sont les suivantes dans les critères Modified RECIST 1.1 :

- Diminution de l'épaisseur d'une lésion pleurale minimale mesurable de 10 mm à 7mm si on a des coupes de 5 mm d'épaisseur maximum.
- Lors du suivi des 6 (maximum) mesures aux mêmes sites (2 lésions mesurées par niveau de coupe, 3 niveaux de coupe espacées de 10 mm minimum) entre les scanners, les lésions mesurées doivent être les mêmes dans la mesure du possible : si une lésion persiste mais devient visuellement impossible à mesurer correctement, on lui affectera par défaut une valeur de 2 mm. Si une lésion disparaît complètement, on indiquera le terme « disparue ».
- Les lésions « mesurables » non pleurales requièrent une mesure de leur plus grand diamètre (10mm minimum) avec un maximum de 5 lésions au total (et un maximum de 2 lésions par organe) représentatives de tous les organes impliqués. Le site pleural mesuré compte pour 1 organe.
- Toutes les mesures pleurales et non-pleurales sont additionnées pour la somme des mesures.
- En l'absence de lésion mesurable pleurale, au moins 1 site mesurable non pleural constituera un critère d'éligibilité en essai clinique (se référer néanmoins aux critères d'inclusion).
- Les adénopathies (de diamètre minimum de 15mm) peuvent être incluses dans la somme des mesures en respectant les critères de mesure du RECIST 1.1.
- L'apparition (ou sa réapparition) d'une pleurésie homolatérale n'est pas retenue comme un critère de progression tumorale sauf preuve cytologique ou histologique.
- Pour l'immunothérapie, l'adoption des principes des critères iRECIST est recommandée quand une pseudoprogression ou une réponse retardée est évoquée.
- Mais il ne peut être recommandé d'autres critères de réponse avant une validation prospective lors d'essais cliniques.
- Enfin les nouveaux critères Modified RECIST 1.1 pour le MP ne recommandent pas l'utilisation de la volumétrie tumorale en routine (mais à tester en recherche).
- L'utilisation de la TEP n'est pas non plus recommandée pour l'évaluation de la réponse dans les essais cliniques (hormis concernant l'apparition de nouvelles lésions).

Recommandations

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

3.2. *Chimiothérapie*

Le mésothéliome pleural est une tumeur relativement peu chimio-sensible, notamment les cellules tumorales de sous-type sarcomatoïde. Certaines drogues possèdent une activité : anthracyclines (les nouvelles molécules n'obtenant pas de résultats supérieurs à la doxorubicine), cisplatine et carboplatine, mitomycine, ifosfamide, les antimétabolites (gemcitabine et antifolates : méthotrexate, pemetrexed (79), raltitrexed (80)), et la vinorelbine (81). Les études mettent en exergue l'intérêt des antimétabolites, et plus particulièrement des antifolates comme le raltitrexed et le pemetrexed, qui offrent un ratio efficacité-tolérance intéressant. La seule étude réalisée comparant chimiothérapie aux soins de support seuls (82) a confirmé une activité minime de la vinorelbine en monothérapie, bien que le bénéfice de survie n'atteigne pas le seuil de la signification statistique.

3-2.1. Polychimiothérapie

L'équipe de l'*European Lung Cancer Working Party* (ELCWP) a effectué une analyse des études de chimiothérapie menées dans le mésothéliome pleural de 1983 à 2001 (83) et met en exergue le rôle pivot du cisplatine, qui apparaît clairement comme la drogue la plus active en termes de taux de réponses. La supériorité du cisplatine sur le carboplatine est probable sur ces données. L'activité antitumorale de la polychimiothérapie est supérieure à celle de la monothérapie, en tenant compte du fait que la majorité des combinaisons comportait un sel de platine.

Les associations plus récentes reposant sur l'association d'un sel de platine et d'un antimétabolite semblent être douées d'une activité supérieure (cisplatine - gemcitabine, cisplatine - pemetrexed, cisplatine ou oxaliplatine - raltitrexed). La première grande étude de phase III internationale (84) a permis de démontrer la supériorité de l'association cisplatine - pemetrexed par rapport au cisplatine seul. Cette étude qui a inclus 456 patients montre pour l'association cisplatine - pemetrexed un bénéfice en termes de taux de réponses, de survie sans progression, de survie et de qualité de vie. La toxicité de cette combinaison est faible dès lors que les patients reçoivent une supplémentation en acide folique et en vitamine B12. Cette étude démontre que la chimiothérapie peut apporter un bénéfice de survie et de qualité de vie dans les formes avancées de mésothéliome. Une seconde étude de phase III construite sur le même modèle a comparé toujours au cisplatine seul le schéma cisplatine - raltitrexed (85), confirmant la supériorité de la bithérapie en termes de taux de réponses et de survie. Le bénéfice obtenu par ce schéma cisplatine - raltitrexed était cependant de plus faible amplitude qu'avec l'association cisplatine - pemetrexed, les résultats du bras contrôle basé sur le cisplatine seul étant tout à fait comparables dans les deux études. L'association cisplatine - pemetrexed constitue actuellement le traitement de chimiothérapie de référence des formes avancées du mésothéliome pleural; les schémas associant le cisplatine à un antimétabolite (gemcitabine (86,87), raltitrexed non disponible en France dans cette indication (85)) peuvent être considérés comme des alternatives acceptables. L'association carboplatine-pemetrexed a fait l'objet d'une phase I/II permettant d'obtenir avec une AUC à 5 pour le carboplatine et une posologie de 500 mg/m^2 pour le pemetrexed (sans supplémentation vitaminique) un taux de réponses de 32% (88) ; une large étude de phase II

conduite avec une posologie identique confirme l'activité de cette combinaison avec un taux de réponses de 19% et 47% de stabilisations (89). Les données du programme d'accès au pemetrexed ont confirmé par ailleurs l'activité en termes de taux de réponses des associations cisplatine-pemetrexed et carboplatine-pemetrexed (90).
Les schémas d'association de la vinorelbine à un sel de platine (cisplatine, carboplatine) apparaissent doués d'une certaine activité en phase II mais n'ont pas été validés en phase III (91).
L'adjonction d'un traitement anti-angiogénique par bevacizumab à une chimiothérapie de type cisplatine-gemcitabine n'en améliore pas l'efficacité (92). L'essai MAPS de l'IFCT-GFPC a montré que, chez les patients âgés de moins de 75 ans, PS 0 ou 1, l'adjonction du bevacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) au schéma cisplatine-pemetrexed suivi d'une maintenance par bevacizumab améliorait la survie globale (survie médiane passant de 16,1 à 18,8 mois, HR 0,76 [0,61-0,94], p=0,0127) (93). Dix pour cent des patients ont reçu en cours de traitement d'induction du carboplatine pour cause de toxicité (rénale ou neurologique périphérique). Néanmoins, aucune AMM n'a été enregistrée pour le bevacizumab dans cette indication. Cependant, en cas de décision de chimiothérapie par cisplatine pemetrexed, l'ajout du bevacizumab, en l'absence de contre-indication, doit être systématiquement discuté dans le traitement des formes avancées de mésothéliome pleural.
Des questions demeurent non résolues : mise en route de la chimiothérapie d'emblée ou lors d'une évolutivité symptomatique de la maladie, traitement des sujets âgés. Une étude portant sur un nombre limité de patients (94) tend à démontrer un avantage de survie en débutant la chimiothérapie dès le diagnostic par rapport à un traitement différé au moment de l'apparition des symptômes.

Une étude de phase 2 (CALGB 30901 ALLIANCE) n'a pas montré l'intérêt d'une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed après chimiothérapie de type cisplatine-pemetrexed. Elle a inclus 49 patients (au lieu des 70 attendus) randomisés en poursuite pemetrexed vs soins de support. Elle n'a pas atteint son objectif avec absence de bénéfice en SSP (3,4 vs 3 mois, HR 0,99 (0,51-1,9, p = 0,97) et SG (16,3 vs 11,8 mois, HR 0,86 (0,44-1,71, p= 0,67) (95).

L'essai NAVLT19 (phase 2) a évalué l'intérêt de la switch maintenance par gemcitabine. Il a inclus 130 patients danois traités une première ligne par sels de platine. Il montre un avantage de SSP pour le bras gemcitabine (6,2 vs 3,2 mois, HR 0,48 (0,33 – 0,71, p = 0,0002)). Il n'y a toutefois pas d'amélioration de la survie globale (16,4 vs 13,4 mois, HR 0,9 (0,6-1,34, p = 0,6)) (96).

L'équipe de Ceresoli s'est posée la question de l'intérêt de l'adjonction de TTF (*Tumour Treating Fields*) à la chimiothérapie à base de platine pemetrexed (phase 2) (97). Ces techniques « alternatives » sont en cours d'exploration mais le niveau de preuve trop bas à ce jour ne permet pas un usage en routine. Par ailleurs cette approche n'est pas disponible.

3-2.2. Chimiothérapie ultérieure

Il n'existe actuellement pas de standard thérapeutique en rechute après chimiothérapie à base doublet de platine dans le mésothéliome pleural. Le pemetrexed s'est avéré supérieur aux soins de support seuls en termes de réponse et de survie sans progression dans la seule étude randomisée conduite dans cette situation de seconde ligne chez des patients non traités par pemetrexed en première ligne ; l'absence de bénéfice de survie peut s'expliquer dans cet essai par l'introduction secondaire fréquente d'une chimiothérapie (notamment le pemetrexed) dans le bras "soins de support" (98). Les données du programme d'accès au pemetrexed font état d'un taux de réponses de 12,1% chez les patients pré-traités, similaire à celui obtenu en première ligne (99). De même, l'essai de phase II conduit par Sorensen (100) confirme l'activité du pemetrexed en seconde ligne après une association à base de platine en première ligne avec un taux de réponses

de 21%. Il est possible de reprendre en seconde ligne une chimiothérapie par pemetrexed en cas de durée de réponse prolongée à une première ligne comportant du pemetrexed (101,102). L'association oxaliplatine (130 mg/m^2) - raltitrexed (3 mg/m^2) toutes les 3 semaines (103) a entraîné des réponses objectives chez 20% de 70 patients atteints de mésothéliome pleural, dont 15 antérieurement traités et un tiers avec des facteurs de pronostic péjoratif. La vinorelbine en monothérapie a été testée en seconde ligne chez 63 patients avec un taux de réponses de 16% et une survie médiane de 9,6 mois (104,105). Elle a également été évaluée dans une étude de phase 2 randomisée versus placebo. La PFS passe de 2,8 mois à 4,2 mois dans le groupe vinorelbine (HR = 0,6, p<0,001) (106).

L'étude de phase 2 randomisée, en ouvert, italienne RAMES a évalué l'association gemcitabine (à 1000 mg/m2 J1/J8 toutes les 3 semaines) +/- ramucirumab (anticorps anti VEGFR2) 10mg/kg IV toutes les 3 semaines. 161 patients éligibles ont été randomisés pour un objectif primaire de survie globale. L'essai bien que négatif statistiquement a montré une activité incontestable du doublet avec une médiane de survie globale de 13,8 mois contre 7,5 mois à la seule gemcitabine et une surive à 1 an de 56.5% versus 33,9%. Il n'y avait pas de surcroit significatif de toxicité en dehors d'une fréquence de 3% des évènements thrombo-emboliques dans le bras expérimental contre 0,2% dans le bras de gemcitabine. Le ramucirumab n'est cependant pas disponible en France dans cette indication.

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

- Les monothérapies n'ont donné qu'un taux de 2,6% de réponses objectives mais 34,6% de DCR, un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine donnant 12,2% d'et 59,2% de DCR
- Les monothérapies ont donné une médiane de survie de 7,7 mois contre 13,3 mois aux doublets avec des survies à 2 ans de respectivement 14,6% et 22,1%

  Les patients ayant reçu une monothérapie par pemetrexed ont une médiane de survie de 13,8 mois contre 7,2 mois pour ceux ayant reçu d'autres monothérapies. Les patients ayant reçu un doublet à base de pemetrexed ont une médiane de survie de 14,6 mois contre 7,6 mois pour ceux ayant reçu un autre doublet[A].

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

OPTIONS : Après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire :
- Une monothérapie de première ligne par pemetrexed 500 mg/m2 administrée toutes les 3 semaines avec supplémentation vitaminique B9-B12 ou par gemcitabine peut être proposée chez les patients âgés ou fragilisés.
- La vinorelbine en monothérapie constitue aussi une alternative à la polychimiothérapie, notamment chez les patients âgés, en mauvais état général ou en cas d'insuffisance rénale contre-indiquant l'emploi du pemetrexed.
- le bevacizumab peut être rajouté (chez les patients de moins de 75 ans) au doublet carboplatine-pemetrexed quand le carboplatine est utilisé du fait d'une contre-indication documentée du cisplatine (il s'agissait de l'adaptation thérapeutique du protocole MAPS).

OPTIONS : pour les traitements de seconde ligne
- Dans les lignes ultérieures, il n'y a pas de traitement validé. Néanmoins, la reprise d'un schéma à base de pemetrexed peut être envisagée en cas d'intervalle libre prolongé (3 à 6 mois minimum ; consensus d'experts). Une chimiothérapie par la vinorelbine ou la gemcitabine peut être considérée comme une alternative de l'inclusion du patient en essai clinique étant toujours à privilégier.

3.3. *Immunothérapie par inhibiteurs de « checkpoints » de la réponse immunitaire*

3-3.1. A partir de la 1ère ligne :

L'essai Checkmate 743 a comparé l'association nivolumab-ipilimumab à la chimiothérapie de 1ère ligne (107). Il est positif sur son objectif principal avec amélioration de la SG (14,1 mois à 18,1 mois ; HR 0,74 (IC95% 0,60-0,91)). L'analyse de sous groupe a montré que l'intérêt de l'immunothérapie est surtout marqué pour mésothéliomes non-épithéloïdes (8,8 mois vs 18, 1 mois ; HR 0,46 (IC95% 0,31-0,68)). Cet effet se maintient au cours du temps avec 41% de survivants à 2 ans avec double immunothérapie première versus 27% chez ceux traités par chimiothérapie. A 3 ans, on note 23% de survivants vs 15 % (108) et 17% vs 11% à 4 ans (109). Il faut noter que dans les deux sous-types histologiques, la médiane de survie globale est identique à 18,1 mois (comparable à celle du bras expérimental de chimiothérapie+bevacizumab de l'essai MAPS) et que la diminution nette du HR est plus liée à la non efficacité de la chimiothérapie dans les formes sarcomatoïdes qu'à une meilleure efficacité de l'immunothérapie sur les formes sarcomatoïdes par rapport aux formes épithélioïdes. Ce constat pose la question dans les formes épithélioïdes de la séquence thérapeutique entre doublet d'immunothérapie et chimiothérapie +/- bevacizumab. Par ailleurs, l'effet de la double immunothérapie est marqué pour les patients dont la tumeur possède 1% ou plus de cellules exprimant le PD-L1, alors qu'il est nul lorsque le PD-L1 est inférieur à 1%.

Une évaluation précoce à 6 semaines peut être envisagée en cas d'évolution clinique défavorable pour permettre la réalisation d'un traitement de 2e ligne en cas de progression.

De manière très intéressante, MESOIMMUNE, une étude de vie réelle du GFPC (04-2021), a rapporté les données des patients traités par nivolumab-ipilimumab dans le cadre de l'accès précoce en France. Elle confirme les résultats de l'essai Checkmate 743 en termes de survie sans progression et survie globale malgré des patients plus âgés et moins sélectionnés (110). D'autres équipes, hollandaise (111), australienne (112), sud américaine (113), ont conduit le même type d'étude.

Elles montrent toutes une toxicité non négligeable de cette association avec un taux d'effets secondaires liés au traitement de grade 3-4 d'environ 25%, donnée à prendre en compte dans le choix du traitement de première ligne notamment pour les mésothéliomes épithélioïdes.

3-3.2. A partir de la 2ème ligne :

L'immunothérapie a été évaluée en monothérapie ou en association.

Le nivolumab et l'association nivolumab-ipilimumab ont été évalués dans l'essai de phase II randomisé MAPS2 (114), incluant 125 patients en seconde ou troisième ligne. Le nivolumab en monothérapie a obtenu un taux de réponses de 18,5%, une médiane de SSP de 4 mois et une SG médiane de 11,9 mois. L'association avec l'ipilimumab semble plus efficace (essai non comparatif), montrant un taux de réponses de 25,9% et une médiane de SSP et de SG respectivement à 5,6 mois et 15,9 mois. Avec une médiane de suivi de 32 mois, les taux de survie à 2 ans étaient respectivement de 25,4% et 31,7% dans les bras nivolumab et ipilimumab + nivolumab respectivement confirmant avec un suivi prolongé les observations initiales. Par contre, il est noté 5 à 9% d'hyper-progressions, de très mauvais pronostic, justifiant une évaluation tumorale précoce à 6 semaines en cas de signes d'appels cliniques afin de stopper l'immunothérapie et proposer un autre traitement. En seconde ligne, la RTU est validée permettant l'utilisation du nivolumab +/- ipilimumab dans cette indication.

L'étude PROMISE-Meso (ETOP 9-15) de phase III n'a pas confirmé l'efficacité de l'immunothérapie en monothérapie (115). Elle a inclus 144 patients, pré-traités par platine, randomisés entre pembrolizumab versus gemcitabine ou vinorelbine. Alors que le taux de réponse est de 22% comme attendu, l'objectif principal n'est pas atteint : pas d'amélioration de la SSP avec relecture par un opérateur indépendant (2,5 mois vs 3,4 mois : HR 1,06 (0,73- 1,53, p= 0, 76)). La survie globale avec 63% de *cross over* ne montre pas de différence (10,7 vs 11,7mois : HR 1,04 (0,66-1,67), p=0,85). Il faut souligner que les patients inclus dans cette étude étaient majoritairement des patients chimio-réfractaires : soit progresseurs d'emblée sous première ligne thérapeutique soit progresseurs dans les 3 mois faisant suite à la première ligne de chimiothérapie. Ce critère était un critère de stratification de l'étude MAPS2 (progression <3 mois ou > 3 mois). De fait dans MAPS2 les données de SSP et SG sont identiques dans le sous-groupe des progresseurs à moins de 3 mois que dans l'étude PROMISE-MESO.

L'essai CONFIRM, étude de phase III, a comparé le nivolumab au placebo en 2^{e} ligne et plus. Elle a montré une augmentation de la PFS de 1,8 à 3 mois (HR 0,67 ; [0,53-0,85]) avec une médiane de 10,2 mois vs 6,9 (HR 0,69 ; [0,52- 0,91]) (116).

Enfin, un essai de phase IIb évaluant le tremelimumab, anticorps anti-CTLA4, par rapport à un placebo en 2^{e}/3^{e} ligne de traitement n'a pas montré d'impact sur la survie en dépit d'une discrète amélioration de la survie sans progression (117). Un tableau reprenant une synthèse des principales études ayant évalué une immunothérapie dans le mésothéliome pleural se trouve en annexe 1.

3.4. Association immunothérapie/ chimiothérapie

Une autre piste de développement de l'immunothérapie est la combinaison d'un anti-PD(L)-1 à la chimiothérapie cytotoxique de référence (sel de platine + pemetrexed) en 1ère ligne de traitement (essais de phase III en cours (tableau 4)). L'essai IND.227 a évalué un doublet de platine + pemetrexed associé au pembrolizumab versus chimiothérapie seule : 440 patients ont été inclus dont 77% ayant un mésothéliome de type épithélioïde. Il a démonté la supériorité du bras chimio-immunothérapie avec une médiane de survie de 17,28 mois versus 16,13 mois (HR= 0,79 (0,64-0,98)) au prix d'un surcroit de

toxicité (118). Dans les analyses de sous groupes, la différence de survie est surtout marquée pour le groupe de MP non épithélioïde. Ce traitement pourrait être une alternative pour le traitement de 1ère ligne pour le MP mais sans AMM pour l'instant.

L'étude BEAT-Meso de l'ETOP a été rapporté par S. Popat cette année à l'ASCO (119). Elle évaluait l'intérêt de l'ajout de l'atézolizumab à une chimiothérapie à base de carboplatine pemetrexed bevazicumab en première ligne de traitement chez 400 patients en bon état général ayant un MP (dont environ 20% de non épithélioïdes). L'objectif principal était la survie globale. Elle passait de 18,1 mois dans le bras contrôle à 20,5 mois dans le bras expérimental avec un HR à 0,84 (0,66-1,06), donc non statistiquement significative. Les analyses de sous groupe montraient un HR à 0,5 pour les mésothéliomes non épithélioïdes (0,32-0,78), à 0,6 pour les patients ayant un mauvais pronostic et à 0,66 pour PDL1 positif. Le taux d'événements indésirables liés au traitement conduisant à un arrêt du traitement était de 27% dans le bras expérimental contre 15% dans le bras contrôle.

Nous sommes encore dans l'attente des résultats de l'essai de phase 3 DREAM 3R (évaluant l'ajout du durvalumab en première ligne au platine pemetrexed), sous réserve d'un recrutement stoppé prématurément à environ 200 patients par le sponsor (décision stratégique).

Recommandations traitement de 1ere ligne

A la demande de l'INCa et des associations de patients, tout patient porteur d'un MP doit être discuté en RCP NETMESO régionale au moins lors du diagnostic et de la discussion de son traitement de 1ère ligne, incluant la proposition potentielle d'inclusion en essai clinique.

Mésothéliome pleural épithélioïde :

- **Ipilimumab 1mg/kg toutes les 6 semaines + nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines**
- **Chimiothérapie par cisplatine 75 mg/m² – pemetrexed 500 mg/m² administrée toutes les 3 semaines avec une supplémentation vitaminique B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débuter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie. 6 cycles maximum, sans maintenance.**

L'adjonction du bevacizumab à cette chimiothérapie à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, suivie d'une maintenance par bevacizumab seul permet d'améliorer significativement la survie chez les patients âgés de moins de 75 ans éligibles au bevacizumab. En cas de contre-indication au cisplatine, on peut proposer de remplacer le cisplatine par du carboplatine (AUC 5) en association avec le pemetrexed.

Mésothéliome pleural non épithélioïde

- **Ipilimumab 1mg/kg toutes les 6 semaines + nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines (sauf contre-indication qui ferait encore discuter la chimiothérapie standard (+bevacizumab idéalement)**

Recommandations traitement 2e ligne

Dans tous les cas, il faut discuter de la possibilité d'inclusion en essai clinique.

Si traitement de première ligne par immunothérapie :

● La chimiothérapie de référence du mésothéliome pleural repose sur l'association cisplatine 75 mg/m² – pemetrexed 500 mg/m² administrée toutes les 3 semaines avec une supplémentation vitaminique B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débuter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie. 6 cycles maximum, sans maintenance. L'adjonction du bevacizumab à cette chimiothérapie à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, suivie d'une maintenance par bevacizumab seul permet d'améliorer significativement la survie chez les patients âgés de moins de 75 ans éligibles au bevacizumab. En cas de contre-indication au cisplatine, on peut proposer de remplacer le cisplatine par du carboplatine (AUC 5) en association avec le pemetrexed.

●Autre monothérapie : pemetrexed, gemcitabine, vinorelbine

Si traitement par chimiothérapie de première ligne :

● Hors contre indication, nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines +/- ipilimumab 1mg/kg toutes les 6 semaines (schéma dans le cadre d'un accès compassionel, indication à valider en RCP NETMESO régionale).

● Autre monothérapie : pemetrexed (privilégier un rechallenge +/- carboplatine surtout si intervalle libre après arrêt de la chimiothérapie précédente à base de pemerexed ≥6 mois), vinorelbine, gemcitabine.

3.5. *Voies de recherche*

De nombreuses thérapeutiques innovembreantes sont en cours et en partie détaillées ci-dessous. Des essais cliniques peuvent permettre l'accès précoce à ces traitements (RCP régionale).

3-5.1. Thérapie cellulaire

Un essai de faisabillité récemment publié, utilisant des CAR-T anti-mésothéline mais en assocation avec le pembrolizumab, a démontré la faisabilité de l'approche, et la quasi-absence d'effet systémique (et notamment l'absence de syndrome de relargage cytokinique) mais ne permet pas d'évaluer l'efficacité des seules CAR-T (120). Ce concept est en cours d'évaluation dans une phase II.

3-5.2. Autres thérapeutiques

Le mésothéliome est une tumeur très angiogénique ; le taux de VEGF circulant habituellement très élevé dans cette tumeur semble constituer un facteur pronostique défavorable (121). Les inhibiteurs des récepteurs du VEGF (vatalanib, sorafenib, vandetanib, sunitinib, cediranib (122) n'ont pas démontré d'efficacité significative justifiant une poursuite de leur développement dans cette indication. Le **nintedanib**, anti-angiogénique inhibiteur de VEGFR, PDGFR et FGFR, malgré des résultats encourageants en phase II (123) n'a pas montré son intérêt dans une phase III en association avec la chimiothérapie en termes de SSP (6,8 mois dans le bras nintedanib vs 7 mois) ou de SG (14,4 mois vs 16,1 mois dans le bras placebo) (122,124).

Les **inhibiteurs des histones-déacétylases** n'ont pas confirmé leur efficacité potentielle. Alors que l'association acide valproïque à la doxorubicine donnait des résultats encourageant dans un essai de phase II, le vorinostat n'a pas confirmé son efficacité par rapport au placebo dans un essai de phase III (125).

Les **inbiteurs de PARP** sont en cours d'évaluation particulièrement chez les patients BAP-1 déficients. Les résultats d'un premier essai de phase II (MiST1) ont été publiés montrant un taux de contrôle de 58% à 12 semaines et 23% à 24 semaines (126).

Par ailleurs, un **inhibiteur de EZH2**, le tazemetostat, a été testé dans un essai multi-centrique de phase 2 chez des patients ayant un MP avec perte d'expression de BAP-1. Le taux de contrôle était de 54 % à 12 semaines (127).

Les résultats de l'étude phase 2/3 ATOMIC-Meso ont été rapportés à l'IMIG. Elle évalue l'intérêt de l'ajout de la **pegargiminase** à la chimiothérapie par platine pemetrexed chez des patients ayant un MP non épithéloïdes (385 patients inclus). Elle montre une amélioration de la survie globale (objectif principal) qui passe de 7,7 mois à 9, 3 mois dans le bras expérimental (HR = 0,71, (0,55-0,93)) sans surcroit de toxicité (128).

Enfin **des inhibiteurs de cycline CDK4/6** sont testés chez des patients ayant une perte d'expression de p16. Le premier rapporté est un essai de phase II avec abemaciclib (MisT2) : taux de contrôle de la maladie à 12 semaines de 54% (1).
Hormis le bevacizumab, il n'y a actuellement aucune place pour les thérapeutiques ciblées hors essai thérapeutique dans le mésothéliome pleural (130).

La **vaccination anti-tumorale** par thérapie cellulaire dendritique, utilisée en maintenance après chimiothérapie standard de 1ère ligne (essai DENIM), n'a pas amélioré la survie globale des patients avec MP dans un essai de phase 3 randomisé versus une chimiothérapie seule (131). Elle est cependant aussi testée en combinaison avec un anti-PD-1.

Les **inhibiteurs de PRMT5** sont actuellement testés chez les patients ayant une perte d'expression de MTAP.

L'essai **eVOLVE-Meso** évalue l'intérêt d'un anticorps bispécifique PDL1/CTLA4.

L'IFCT proposera prochainement l'inclusion dans **LAG-MAPS** et **Bi-MAPS** respectivement études de 1ère ligne testant l'adjonction des anti-LAG3 à une combothérapie et 2e/3e ligne évaluant un anticorps bispécifique anti-PD1/anti-VEGF.

4. Traitements intra-pleuraux

4.1. *Chimiothérapie intra-pleurale*

La chimiothérapie intra-cavitaire offre l'avantage de concentrations locales élevées de cytotoxiques avec des effets secondaires systémiques réduits (132). Les facteurs limitants sont une pénétration limitée à quelques millimètres ; de ce fait, l'administration d'une chimiothérapie intra-pleurale n'apparaît logique qu'après réalisation d'une résection macroscopiquement complète (cf chirurgie du mésothéliome pleural) ce qui rend son utilisation expectionnelle.
La chimiothérapie intra-pleurale utilisée après pleurectomie-décortication ne semble pas suffisante pour réduire la fréquence des rechutes locales (133–136), malgré l'adjonction d'une chimiothérapie systémique par la suite. L'administration d'une chimiothérapie intra-pleurale dans des conditions d'hyperthermie est susceptible d'en accroître l'efficacité. L'hyperthermie, douée de propriétés cytotoxiques par elle-même, potentialise la cytotoxicité des anti-mitotiques et leur pénétration tissulaire. Les études réalisées (137–141) ont porté sur un trop petit nombre de patients pour pouvoir évaluer formellement le bénéfice potentiel de cette technique (médiane de survie de 11 à 15 mois) ; la toxicité n'est pas négligeable. Elle n'est donc pas validée en routine dans le MP contrairement au mésothéliome péritonéal.

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

La thérapie photodynamique est basée sur l'administration préalable d'un photosensibilisant et l'illumination de la cavité pleurale (après résection macroscopique maximale de la tumeur) par une source lumineuse (laser) à une longueur d'onde précise de manière à induire la lyse des cellules tumorales résiduelles ayant capté le photosensibilisant, puis une réaction immune anti-tumorale. Que ce soit avec des photosensibilisants de première (Photofrin) ou de seconde génération, la PDT dans le mésothéliome pleural, après chirurgie de type pleurectomie décortication (P/D), n'a pas fait la preuve formelle de son efficacité (142) même si les résultats récents sont beaucoup plus encourageants avec une médiane de survie globale de plus de 3 ans (voire >7 ans si pN0) sur une série rétrospective de 90 patients ayant bénéficié d'une P/D (143). Elle peut s'accompagner d'une toxicité pulmonaire non négligeable (144). Elle ne peut donc s'envisager pour l'instant que dans le cadre d'un essai clinique randomisé, lors d'un traitement multimodal incluant une P/D.

La PDT intra-pleurale fait par ailleurs l'objet d'une évaluation précoce (faisabilité) en France chez des patients prétraités par immunothérapie ou non, sous une modalité chirurgicale mini-par thoracoscopie, après administration orale d'un photosenbilisant de 2ème génération (5-ALA), et en association subséquente avec de l'immunothérapie par anticorps anti-PD-1 (Nivolumab). [Essai « IMPALA » débuté en 2022 en monocentrique au CHU de Lille].

ALGORITHME THERAPEUTIQUE

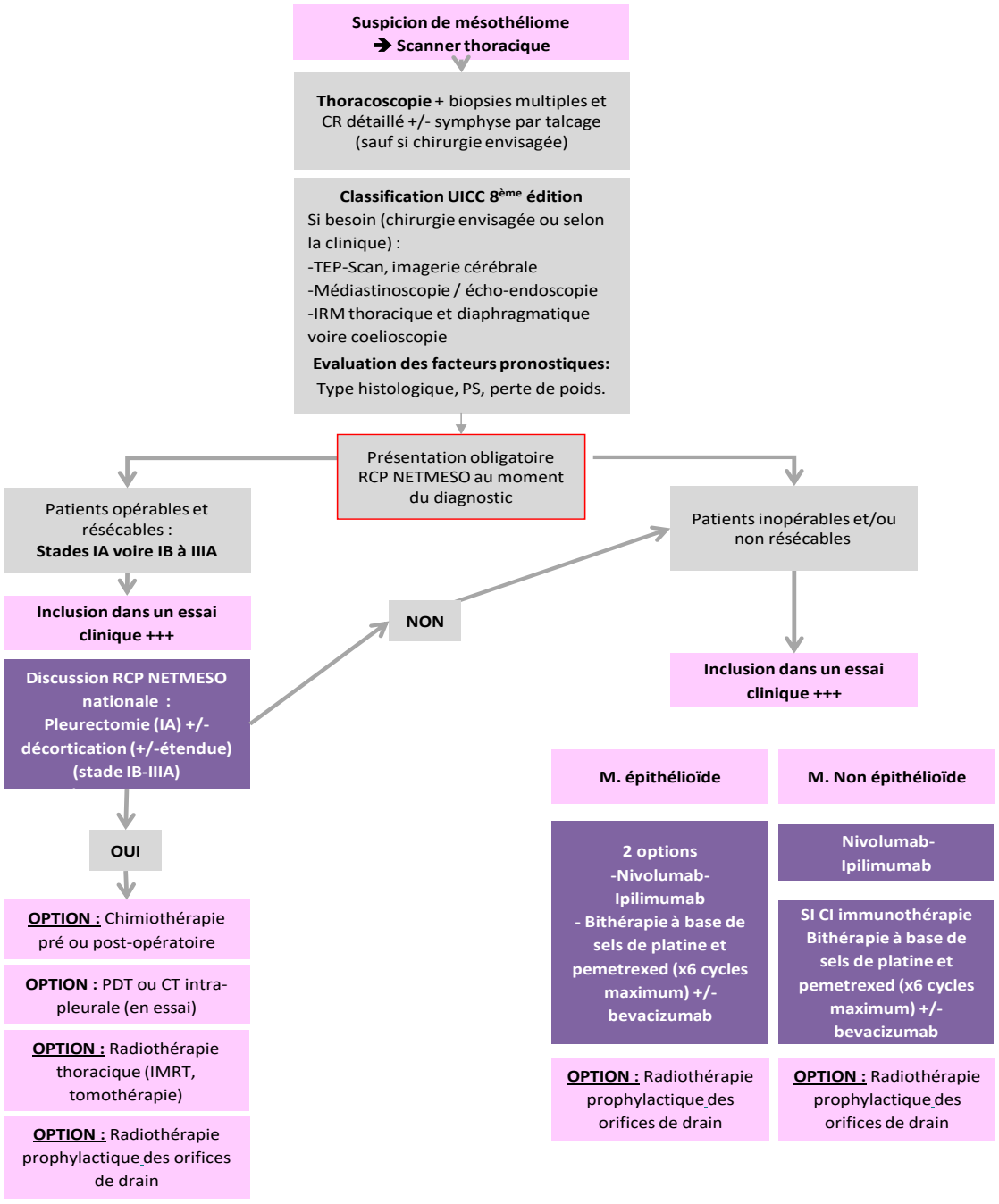

Figure 2 – Algorithme décisionnel devant un mésothéliome pleural
*à discuter en RCP NETMESO pour les sous-types épithélioïdes, ou si CI à l'immunothérapie

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

L'intérêt de la déclaration d'un cancer professionnel est double : il permet pour le patient une meilleure indemnisation, qui peut être transmise aux ayant-droits (épouse, enfants scolarisés) sous forme d'une rente et contribue à la prise de conscience des risques en milieu professionnel.
La procédure de déclaration est initiée par le médecin qui établit le diagnostic de mésothéliome pleural par la rédaction d'un certificat médical initial précisant la nature de la maladie. Le patient doit être informé du lien possible entre le mésothéliome et son activité professionnelle. Il lui appartient de déclarer cette maladie auprès de l'organisme de protection sociale (Caisse Primaire d'Assurance Maladie pour le régime général). Le dossier de déclaration comporte un formulaire administratif et le certificat médical initial en deux exemplaires. Il est utile d'y joindre tous les éléments concernant l'exposition sur l'ensemble de la carrière professionnelle. Les consultations de pathologie professionnelle apportent souvent une aide efficace. Le tableau correspondant au mésothéliome est le tableau n°30 du Régime Général et le n°47 du Régime Agricole ; la liste des travaux susceptibles de comporter une exposition à l'amiante est indicative et non limitative. Il n'y a pas de durée minimale d'exposition et le délai de prise en charge est de 40 ans.
La Caisse de Sécurité Sociale doit donner sa réponse dans un délai de 3 mois à compter de la date de réception de la déclaration. En cas de refus, il faut engager des démarches de contestation souvent difficiles. Les procédures de déclaration et de contestation varient selon les régimes de protection sociale, en particulier pour la fonction publique, où elles sont plus complexes. L'aide des associations (ANDEVA, FNATH, Ligue Nationale contre le Cancer) est précieuse pour la défense des patients devant les juridictions sociales.
Le Fond d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante (FIVA), créé en 2000, a pour but d'indemniser les préjudices des victimes de l'amiante et de leurs ayant-droits, en complément de l'indemnisation éventuelle des régimes de Sécurité Sociale (réparation intégrale), que l'exposition soit professionnelle ou environnementale, quel que soit le statut de la personne (salariés, fonctionnaires, artisans, sans emploi…). Il est également destiné à éviter les procédures contentieuses.
Attention, pour rappel dans la nouvelle classification OMS 2021, l'ancien « mésothéliome papillaire bien différencié » devient une « tumeur mésothéliale papillaire bien différenciée », à bien distinguer des mésothéliomes en raison de son très bon pronostic. Pour cette raison, cette tumeur n'est plus réparée dans le cadre des MP30 du RG (ou MP47 RA), ni par le FIVA.
Le mésothéliome est une maladie à déclaration obligatoire (clinicien ou anatomopathologiste) à Santé Publique France depuis le 1/1/2012[B].
A ce jour, tous les cas doivent être enregistrés dans le cadre de la RCP (inter)régionale de recours, dédiée aux mésothéliomes pleuraux (NETMESO) par le biais de la solution technique habituelle pour chaque région. Un nouveau mode d'enregistrement en ligne (fiche RCP), national sera déployé en 2022 pour les RCP NETMESO régionales (volontaires) et nationale.

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

ANNEXE

Molécule/ Etude	Ligne	RO(%)	SSP (mois)	SG (mois)	Impact de l'expression tumorale PDL1
Nivo/ipi vs platine-pemetrexed (CheckMate-743)	1	40%	6,8	18,1	Corrélation avec SG
Cisplatine-pemetrexed+durvalumab (DREAM)	1	48%	6,9	NA	Pas de données
Durvalumab + Tremelimumab (NIBIT-MESO 1(145))	1-2	28%	5,7	16,1	Pas de corrélation avec RO, DCR, SSP ou survie
Pembrolizumab (Keynote 028 (146))	2	20%	5,4	18	Sélection sur PDL1+
Pembrolizumab (kindler)	2	21%	6,2	NR	Pas de corrélation avec RO
Pembro vs Vino/Gemci (PROMISE-meso)	2	22%	2,5	10,7	Pas de différence selon expression PDL 1
Nivolumab (Quispel JTO 2018)	>1	24%	2,6	11,8	Pas de corrélation
Nivolumab MERIT (147)	>1	29%	6,1	17,3	Corrélation SSP, SG
Avelumab (JAVELIN (148))	>1	9,4%	4,1	10,9	Pas à priori avec SSP, corrélation avec RO ? (18,8%/7,4%)
NIvolumab vs placebo (CONFIRM, phase III) (116)	>1		3	10,2	
Nivolumab (MAPS2)	2-3	18,5%	4	11,9	Corrélation avec RO et DCR
Nivolumab + Ipilimumab (MAPS2)	2-3	25,9%	5,6	15,9	Corrélation avec RO et DCR
Pembrolizumab (Metaxas)	>2	18%	3,1	10,2	Corrélation avec réponse et SSP
Platine pemetrexed + /- pembrolizumab	1			17,3	

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

Synthèse des études ayant évalué une immunothérapie dans le mésothéliome pleural

REFERENCES

1.SPF. Programme national de surveillance du mésothéliome pleural (PNSM) : vingt années de surveillance des cas, de leurs expositions et de leur reconnaissance médico-sociale (France, 1998-2017) [Internet]. [Cité 11 décembre 2024]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/import/programme-national-de-surveillance-du-mesotheliome-pleural-pnsm-vingt-annees-de-surveillance-des-cas-de-leurs-expositions-et-de-leur-reconnais

2. Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med. 13 octobre 2005;353(15):1591-603.

3. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. Br J Cancer.février 1999;79(3-4):666-72.

4. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. Br J Ind Med.octobreobre 1960;17:260-71.

5. Chirieac LR, Barletta JA, Yeap BY, Richards WG, Tilleman T, Bueno R, et al. Clinicopathologic characteristics of malignant mesotheliomas arising in patients with a history of radiation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 décembre 2013;31(36):4544-9.

6. Lacourt A, Rinaldo M, Gramond C, Ducamp S, Gilg Soit Ilg A, Goldberg M, et al. Co-exposure to refractory ceramic fibres and asbestos and risk of pleural mesothelioma. Eur Respir J. septembre 2014;44(3):725-33.

7. Panou V, Gadiraju M, Wolin A, Weipert CM, Skarda E, Husain AN, et al. Frequency of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Malignant Mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 octobre 2018;36(28):2863-71.

8. Klebe S, Driml J, Nasu M, Pastorino S, Zangiabadi A, Henderson D, et al. BAP1 hereditary cancer predisposition syndrome: a case report and review of literature. Biomark Res. 2015;3:14.

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

10. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, Kindler HL, Gill RR, Remy-Jardin M, et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.janvierierier 2020;15(1):29-49.

11. 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).

12. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD, World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.février 2016;11(2):142-54.

13. Hwang HC, Pyott S, Rodriguez S, Cindric A, Carr A, Michelsen C, et al. BAP1 Immunohistochemistry and p16 FISH in the Diagnosis of Sarcomatous and Desmoplastic Mesotheliomas. Am J Surg Pathol. mai 2016;40(5):714-8.

14.Brosseau S, Danel C, Scherpereel A, Mazières J, Lantuejoul S, Margery J, et al. Shorter Survival in Malignant Pleural Mesothelioma Patients With High PD-L1 Expression Associated With Sarcomatoid or Biphasic Histology Subtype: A Series of 214 Cases From the Bio-MAPS Cohort. Clin Lung Cancer.septembre 2019;20(5): e564-75.

15.Galateau-Sallé F, Gilg Soit Ilg A, Le Stang N, Brochard P, Pairon JC, Astoul P, et al. [The French mesothelioma network from 1998 to 2013]. Ann Pathol. février 2014;34(1):51-63.

16.Churg A, Naso JR. Hypothesis: HEG1 and claudin-4 staining will allow a diagnosis of epithelioid and biphasic mesothelioma versus non-small-cell lung carcinoma with only two stains in most cases. Histopathology.février 2023;82(3):385-92.

17.Nowak AK, Chansky K, Rice DC, Pass HI, Kindler HL, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the T descriptors in the forthcoming Eighth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 23 septembre 2016;

18.Pass H, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Improving Staging of a Rare Disease Through International Participation. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 23 septembre 2016;

19.Rice D, Chansky K, Nowak A, Pass H, Kindler H, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 23 septembre 2016;

20.Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, Nowak AK, Pass HI, Rice DC, et al. Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 26 septembre 2016;

21.Gill RR, Nowak AK, Giroux DJ, Eisele M, Rosenthal A, Kindler H, 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.septembreembre 2024;19(9):1310-25.

22.Kindler HL, Rosenthal A, Giroux DJ, Nowak AK, Billè A, Gill RR, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.novembreembre 2024;19(11):1564-77.

23.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. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.septembre2024;19(9):1326-38.

24.Nowak AK, Giroux DJ, Eisele M, Rosenthal A, Bille A, Gill RR, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Pleural Mesothelioma Staging Project: Proposal for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.septembre 2024;19(9):1339-51.

25.Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. Ann Thorac Surg.novembre 1999;68(5):1799-804.

26. Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg.avril 1996;111(4):815-25; discussion 825-826.

27. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. Chest.mars 1998;113(3):723-31.
28. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.janvier 1998;16(1):145-52.
29. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. Thorax septembre 2000;55(9):731-5.
30. Fennell DA, Parmar A, Shamash J, Evans MT, Sheaff MT, Sylvester R, et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 janvierier 2005;23(1):184-9.
31. Bénard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Chest.septembre 1998;114(3):713-22.
32. Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer Amst Neth.juillet 2005;49 Suppl 1: S27-32.
33. 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.octobre 2010;70(1):1-6.
34. 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. 30 avril 2019;116(18):9008-13.
35. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 mai 2018;36(13):1343-73.
36. Basu S, Saboury B, Torigian DA, Alavi A. Current evidence base of FDG-PET/CT imaging in the clinical management of malignant pleural mesothelioma: emerging significance of image segmentation and global disease assessment. Mol Imaging Biol. octobre 2011;13(5):801-11.
37. Zielinski M, Hauer J, Hauer L, Pankowski J, Nabialek T, Szlubowski A. Staging algorithm for diffuse malignant pleural mesothelioma. Interact Cardiovasc Thorac Surg.février 2010;10(2):185-9.
38. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, Richards W, Mentzer SJ, Lee TH, et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.juin 1993;11(6):1172-8.
39. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. J Thorac Cardiovasc Surg.janvier 1999;117(1):54-63; discussion 63-65.
40. Nelson DB, Rice DC, Niu J, Atay S, Vaporciyan AA, Antonoff M, et al. Long-Term Survival Outcomes of Cancer-Directed Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: Propensity Score Matching Analysis. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 octobre 2017;35(29):3354-62.
41. Pass HI, Kranda K, Temeck BK, Feuerstein I, Steinberg SM. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. Ann Surg Oncol.mai 1997;4(3):215-22.
42. Pass H. Surgery and mesothelioma: if not randomization, at least standardization and registration! Lung Cancer Amst Neth.janvier 2011;71(1):1-2.
43. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, Waller DA, Coonar AS, Bennett M, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. Lancet Lond Engl. 20 septembre 2014;384(9948):1118-27.
44. Rice D. Standardizing surgical treatment in malignant pleural mesothelioma. Ann Cardiothorac Surg.novembre 2012;1(4):497-501.
45. Cao C, Tian D, Manganas C, Matthews P, Yan TD. Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. Ann Cardiothorac Surg.novembre 2012;1(4):428-37.
46. Kaufman AJ, Flores RM. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. Curr Treat Options Oncol.juin 2011;12(2):201-16.
47. Zauderer MG, Krug LM. The evolution of multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. Curr Treat Options Oncol.juin 2011;12(2):163-72.
48. de Perrot M, Feld R, Cho BCJ, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 mars 2009;27(9):1413-8.
49. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 juin 2009;27(18):3007-13.
50. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, Van de Pol M, Hasan B, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. Eur Respir J. décembre 2010;36(6):1362-9.
51. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. Lancet Oncol.août 2011;12(8):763-72.
52. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 septembre 2004;22(17):3451-7.
53. Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.août 2011;6(8):1304-12.
54.Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M, Bergmann T, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. Lung Cancer Amst Neth.janvieri2011;71(1):75-81.
55.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.
56.Ung YC, Yu E, Falkson C, Haynes AE, Stys-Norman D, Evans WK, et al. The role of radiation therapy in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.juillet 2006;80(1):13-8.
57.Ashton M, O'Rourke N, Currie S, Rimner A, Chalmers A. The role of radical radiotherapy in the management of malignant

pleural mesothelioma: A systematic review. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2017;125(1):1-12.
58. Minatel E, Trovo M, Bearz A, Di Maso M, Baresic T, Drigo A, et al. Radical Radiation Therapy After Lung-Sparing Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: Survival, Pattern of Failure, and Prognostic Factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 novembre 2015;93(3):606-13.
59. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, Adusumilli PS, Parhar PK, Wu AJ, et al. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 août 2016;34(23):2761-8.
60. Giraud P, Sylvestre A, Zefkili S, Lisbona A, Bonnette P, Le Pimpec Barthes F, et al. Helical tomotherapy for resected malignant pleural mesothelioma: dosimetric evaluation and toxicity. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.novembre 2011;101(2):303-6.
61. Forster KM, Smythe WR, Starkschall G, Liao Z, Takanaka T, Kelly JF, et al. Intensity-modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma: clinical implementation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 mars 2003;55(3):606-16.
62. Chance WW, Rice DC, Allen PK, Tsao AS, Fontanilla HP, Liao Z, et al. Hemithoracic intensity modulated radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: toxicity, patterns of failure, and a matched survival analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 janvierier 2015;91(1):149-56.
63. Perrot M de, Wu L, Wu M, Cho BCJ. Radiotherapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. Lancet Oncol.septembre 2017;18(9): e532-42.
64. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J. mars 2010;35(3):479-95.
65. Clive AO, Taylor H, Dobson L, Wilson P, de Winton E, Panakis N, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol.août 2016;17(8):1094-104.
66. Zalcman G, Brosseau S, Scherpereel A. Prophylactic radiotherapy to prevent procedure-tract metastases. Lancet Oncol.octobre 2016;17(10): e417.
67. Bayman N, Appel W, Ashcroft L, Baldwin DR, Bates A, Darlison L, et al. Prophylactic Irradiation of Tracts in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: An Open-Label, Multicenter, Phase III Randomized Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mai 2019;37(14):1200-8.
68. Lee CC, Soon YY, Vellayappan B, Leong CN, Koh WY, Tey JCS. Prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Rev Oncol Hematol.avril 2021;160:103278.
69. 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.septembre 1995;108(3):754-8.
70. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, Cameron F, Spry NA, DeMelker Y, et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. Br J Cancer. 5 juilletl 2004;91(1):9-10.
71. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenemin R, Hill J. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.juillet 2007;84(1):18-22.
72. Bayman N, Ardron D, Ashcroft L, Baldwin DR, Booton R, Darlison L, et al. Protocol for PIT: a phase III trial of prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma following invasive chest wall intervention. BMJ Open. 27 janvierier 2016;6(1): e010589.
73. Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. Am J Clin Oncol.février 1990;13(1):4-9.
74. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura--a single-institution experience with 189 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 février 1999;43(3):511-6.
75. Davis SR, Tan L, Ball DL. Radiotherapy in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura, with special reference to its use in palliation. Australas Radiol. août 1994;38(3):212-4.
76. van Klaveren RJ, Aerts JGJV, de Bruin H, Giaccone G, Manegold C, van Meerbeeck JP. Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer Amst Neth.janvier 2004;43(1):63-9.
77. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.février 2004;15(2):257-60.
78. Armato SG, Nowak AK. Revised Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for Assessment of Response in Malignant Pleural Mesothelioma (Version 1.1). J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.juillet 2018;13(7):1012-21.
79. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, Vasconcelles MJ, Keppler U, Manegold C, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 avril 2003;21(8):1556-61.
80. Baas P, Ardizzoni A, Grossi F, Nackaerts K, Numico G, Van Marck E, et al. The activity of raltitrexed (Tomudex) in malignant pleural mesothelioma: an EORTC phase II study (08992). Eur J Cancer Oxf Engl 1990.février 2003;39(3):353-7.
81. Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 décembre 2000;18(23):3912-7.
82. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CMB, Lowry E, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. Lancet Lond Engl. 17 mai 2008;371(9625):1685-94.
83. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. Lung Cancer Amst Neth.novembre 2002;38(2):111-21.
84. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 juilletl 2003;21(14):2636-44.
85. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 octobre 2005;23(28):6881-9.
86. van Haarst JMW, Baas P, Manegold C, Schouwink JH, Burgers JA, de Bruin HG, et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer. 1 février 2002;86(3):342-5.
87. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G, Segal A, Fielding D, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. Br J Cancer. 27 août 2002;87(5):491-6.

88. Hughes A, Calvert P, Azzabi A, Plummer R, Johnson R, Rusthoven J, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of pemetrexed and carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 août 2002;20(16):3533-44.
89. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 mars 2006;24(9):1443-8.
90. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.juillet 2008;3(7):756-63.
91. Sørensen JB, Frank H, Palshof T. Cisplatin and vinorelbine first-line chemotherapy in non-resectable malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer. 8 juilletl 2008;99(1):44-50.
92. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, Lu C, Krug LM, Stevenson JP, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 juilletl 2012;30(20):2509-15.
93. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 2 avril 2016;387(10026):1405-14.
94. O'Brien MER, Watkins D, Ryan C, Priest K, Corbishley C, Norton A, et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.février 2006;17(2):270-5.
95. Dudek AZ, Wang X, Gu L, Duong S, Stinchcombe TE, Kratzke R, et al. Randomized Study of Maintenance Pemetrexed Versus Observation for Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: CALGB 30901. Clin Lung Cancer.novembre 2020;21(6):553-561.e1.
96. de Gooijer CJ, van der Noort V, Stigt JA, Baas P, Biesma B, Cornelissen R, et al. Switch-maintenance gemcitabine after first-line chemotherapy in patients with malignant mesothelioma (NVALT19): an investigator-initiated, randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Respir Med.juin 2021;9(6):585-92.
97. Ceresoli GL, Aerts JG, Dziadziuszko R, Ramlau R, Cedres S, van Meerbeeck JP, et al. Tumour Treating Fields in combination with pemetrexed and cisplatin or carboplatin as first-line treatment for unresectable malignant pleural mesothelioma (STELLAR): a multicentre, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol.décembre 2019;20(12):1702-9.
98. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 avril 2008;26(10):1698-704.
99. Taylor P, Castagneto B, Dark G, Marangolo M, Scagliotti GV, van Klaveren RJ, et al. Single-agent pemetrexed for chemonaïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.juillet 2008;3(7):764-71.
100. 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.février 2007;2(2):147-52.
101. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, Tiseo M, Ceresoli GL, Collovà E, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. Lung Cancer Amst Neth.mars 2012;75(3):360-7.
102. Zalcman G, Bergot E, Lechapt E. Pemetrexed re-challenge in pleural malignant mesothelioma: an option for a subset of patients initially treated with pemetrexed-platinum doublets in the first-line setting? Lung Cancer Amst Neth.avril 2011;72(1):1-2.
103. Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T, Riviere A, Viala J, Daniel C, et al. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 janvierier 2003;21(2):349-54.
104. Stebbing J, Powles T, McPherson K, Shamash J, Wells P, Sheaff MT, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer Amst Neth.janvier 2009;63(1):94-7.
105. Ceresoli GL, Zucali PA, Gianoncelli L, Lorenzi E, Santoro A. Second-line treatment for malignant pleural mesothelioma. Cancer Treat Rev.février 2010;36(1):24-32.
106. Fennell DA, Porter C, Lester J, Danson S, Taylor P, Sheaff M, et al. Active symptom control with or without oral vinorelbine in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (VIM): A randomised, phase 2 trial. EClinicalMedicine.juin 2022;48:101432.
107. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 30 janvierier 2021;397(10272):375-86.
108. Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, Oulkhouir Y, Greillier L, Kaplan MA, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.mai 2022;33(5):488-99.
109. Zalcman G, Oulkhouir Y, Cornelissen R, Greillier L, Cid JRR, Mazieres J, et al. LBA71 First-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with unresectable malignant pleural mesothelioma (uMPM): 4-year update from CheckMate 743. Ann Oncol. 1 septembre 2022;33: S1438-9.
110. Bylicki O, Guisier F, Scherpereel A, Daniel C, Swalduz A, Grolleau E, et al. Real-World efficacy and safety of combination nivolumab plus ipilimumab for Untreated, Unresectable, pleural Mesothelioma: The Meso-Immune (GFPC 04-2021) trial. Lung Cancer Amst Neth.août 2024;194:107866.
111. Dumoulin DW, Douma LH, Hofman MM, van der Noort V, Cornelissen R, de Gooijer CJ, et al. Nivolumab and ipilimumab in the real-world setting in patients with mesothelioma. Lung Cancer Amst Neth.janvier 2024;187:107440.
112. McNamee N, Harvey C, Gray L, Khoo T, Lingam L, Zhang B, et al. Brief Report: Real-World Toxicity and Survival of Combination Immunotherapy in Pleural Mesothelioma-RIOMeso. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.avril 2024;19(4):636-42.
113. Enrico D, Gomez JE, Aguirre D, Tissera NS, Tsou F, Pupareli C, et al. Efficacy of First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Unresectable Pleural Mesothelioma: A Multicenter Real-World Study (ImmunoMeso LATAM). Clin Lung Cancer.décembre 2024;25(8):723-731.e2.
114. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Dô P, Bylicki O, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. Lancet Oncol.février 2019;20(2):239-53.
115. Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, Shah R, O'Brien M, Pope A, et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-

meso trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.décembre 2020;31(12):1734-45.
116.Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, Califano R, Hanna GG, Hill K, et al. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol.novembre 2021;22(11):1530-40.
117.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.septembre 2017;18(9):1261-73.
118.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 Lond Engl. 16 décembre 2023;402(10419):2295-306.
119.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. J Clin Oncol. 10 juin 2024;42(17_suppl): LBA8002-LBA8002.
120.Adusumilli PS, Zauderer MG, Rivière I, Solomon SB, Rusch VW, O'Cearbhaill RE, et al. A Phase I Trial of Regional Mesothelin-Targeted CAR T-cell Therapy in Patients with Malignant Pleural Disease, in Combination with the Anti-PD-1 Agent Pembrolizumab. Cancer Discov.novembre 2021;11(11):2748-63.
121.Scherpereel A, Wallyn F, Albelda SM, Munck C. Novembreel therapies for malignant pleural mesothelioma. Lancet Oncol.mars 2018;19(3): e161-72.
122.Tsao AS, Miao J, Wistuba II, Vogelzang NJ, Heymach JV, Fossella FV, et al. Phase II Trial of Cediranib in Combination With Cisplatin and Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma (SWOG S0905). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 octobre 2019;37(28):2537-47.
123.Grosso F, Steele N, Novembreello S, Nowak AK, Popat S, Greillier L, et al. Nintedanib Plus Pemetrexed/Cisplatin in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: Phase II Results From the Randomized, Placebo-Controlled LUME-Meso Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 novembre 2017;35(31):3591-600.
124.Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, Nakano T, van Meerbeeck J, Popat S, et al. Nintedanib in combination with pemetrexed and cisplatin for chemotherapy-naive patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med.juillet 2019;7(7):569-80.
125.Krug LM, Kindler HL, Calvert H, Manegold C, Tsao AS, Fennell D, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Oncol.avril 2015;16(4):447-56.
126.Fennell DA, King A, Mohammed S, Branson A, Brookes C, Darlison L, et al. Rucaparib in patients with BAP1-deficient or BRCA1-deficient mesothelioma (MiST1): an open-label, single-arm, phase 2a clinical trial. Lancet Respir Med.juin 2021;9(6):593-600.
127.Zauderer MG, Szlosarek PW, Le Moulec S, Popat S, Taylor P, Planchard D, et al. EZH2 inhibitor tazemetostat in patients with relapsed or refractory, BAP1-inactivated malignant pleural mesothelioma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol.juin 2022;23(6):758-67.
128.Szlosarek PW, Creelan BC, Sarkodie T, Nolan L, Taylor P, Olevsky O, et al. Pegargiminase Plus First-Line Chemotherapy in Patients With Nonepithelioid Pleural Mesothelioma: The ATOMIC-Meso Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1 avril 2024;10(4):475-83.
129.Fennell DA, King A, Mohammed S, Greystoke A, Anthony S, Poile C, et al. Abemaciclib in patients with p16ink4A-deficient mesothelioma (MiST2): a single-arm, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol.mars 2022;23(3):374-81.
130.Greillier L, Marco S, Barlesi F. Targeted therapies in malignant pleural mesothelioma: a review of clinical studies. Anticancer Drugs.mars 2011;22(3):199-205.
131.Aerts JG, Belderbos R, Baas P, Scherpereel A, Bezemer K, Enninga I, et al. Dendritic cells loaded with allogeneic tumour cell lysate plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with pleural mesothelioma as maintenance therapy after chemotherapy (DENIM): a multicentre, open-label, randomised, phase 2/3 study. Lancet Oncol.juillet 2024;25(7):865-78.
132.Ratto GB, Civalleri D, Esposito M, Spessa E, Alloisio A, De Cian F, et al. Pleural space perfusion with cisplatin in the multimodality treatment of malignant mesothelioma: a feasibility and pharmacokinetic study. J Thorac Cardiovasc Surg.avril 1999;117(4):759-65.
133.Rusch V, Saltz L, Venkatraman E, Ginsberg R, McCormack P, Burt M, et al. A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.juin 1994;12(6):1156-63.
134.Colleoni M, Sartori F, Calabro F, Nelli P, Vicario G, Sgarbossa G, et al. Surgery followed by intracavitary plus systemic chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. Tumori.février 1996;82(1):53-6.
135.Lee JD, Perez S, Wang HJ, Figlin RA, Holmes EC. Intrapleural chemotherapy for patients with incompletely resected malignant mesothelioma: the UCLA experience. J Surg Oncol.décembre 1995;60(4):262-7.
136.Sauter ER, Langer C, Coia LR, Goldberg M, Keller SM. Optimal management of malignant mesothelioma after subtotal pleurectomy: revisiting the role of intrapleural chemotherapy and postoperative radiation. J Surg Oncol octobre 1995;60(2):100-5.
137.Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT, Jänne PA, Chirieac LR, et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 avril 2006;24(10):1561-7.
138.Rice TW, Adelstein DJ, Kirby TJ, Saltarelli MG, Murthy SR, Van Kirk MA, et al. Aggressive multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. Ann Thorac Surg.juillet 1994;58(1):24-9.
139.Monneuse O, Beaujard AC, Guibert B, Gilly FN, Mulsant P, Carry PY, et al. Long-term results of intrathoracic chemohyperthermia (ITCH) for the treatment of pleural malignancies. Br J Cancer. 16 juin 2003;88(12):1839-43.
140.van Ruth S, Baas P, Haas RLM, Rutgers EJT, Verwaal VJ, Zoetmulder F a. N. Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma. Ann Surg Oncol.mars 2003;10(2):176-82.
141.Yellin A, Simansky DA, Paley M, Refaely Y. Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience. Cancer. 15 octobre 2001;92(8):2197-203.
142.Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Thomas G, Russo A, Smith P, et al. Phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunochemotherapy for malignant pleural mesothelioma. Ann Surg Oncol.décembre 1997;4(8):628-33.
143.Friedberg JS, Simone CB, Culligan MJ, Barsky AR, Doucette A, McNulty S, et al. Extended Pleurectomy-Decortication-Based Treatment for Advanced Stage Epithelial Mesothelioma Yielding a Median Survival of Nearly Three Years. Ann Thorac Surg.mars 2017;103(3):912-9.

144.Baas P, Murrer L, Zoetmulder FA, Stewart FA, Ris HB, van Zandwijk N, et al. Photodynamic therapy as adjuvant therapy in surgically treated pleural malignancies. Br J Cancer. 1997;76(6):819-26.
145.Calabrò L, Morra A, Giannarelli D, Amato G, D'Incecco A, Covre A, et al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. Lancet Respir Med. 2018;6(6):451-60.
146.Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol.mai 2017;18(5):623-30.
147.Okada M, Kijima T, Aoe K, Kato T, Fujimoto N, Nakagawa K, et al. Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT). Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 septembre 2019;25(18):5485-92.
148.Hassan R, Thomas A, Nemunaitis JJ, Patel MR, Bennouna J, Chen FL, et al. Efficacy and Safety of Avelumab Treatment in Patients With Advanced Unresectable Mesothelioma: Phase 1b Results From the JAVELIN Solid Tumor Trial. JAMA Oncol. 3 janvierier 2019;

DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

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

ABDAYEM P : MSD, Janssen, Pfizer, Pierre Fabre, Astrazeneca, Net Cancer.
AUDIGIER VALETTE C : Roche, BMS, MSD, Pfizer, Astrazeneca, Sanofi, Janssen, Amgen, Biodena care.
ARPIN D : MSD, Takeda, Regeneron, Astrazeneca.
BARRITAULT M : Astrazeneca, Roche.
BENZAQUEN J : Astrazeneca, Sanofi, Takeda, Amgen, J&J
BIGAY L : BMS, Astrazeneca, MSD, Takeda, Janssen, Roche, Sanofi, Novocure.
BOMBARON P : Astrazeneca, Janssen
BOUSSAGEAON M : Astrazeneca, Janssen, Roche
COURAUD S. : Adène, Amgen, Astra Zeneca, BD, BMS, Boehringer, Canon, Chiesi, Chugai, Fabentech, Health Event, Immedica, Janssen, Laidet, Lilly, MaaT pharma, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Regeneron, Roche, Sanofi, SNCF, Pharmamar Takeda, Transdiag, Sanofi, Volition.
DECROISETTE C : Roche, BMS, Novocure, MSD, Astrazeneca, Amgen, Takeda, Pfizer.
DESSEIGNE M : Sanofi
DREVET G : Astrazeneca
DURUISSEAUX M : BMS, MSD, Roche, Takeda, Pfizer, Astrazeneca, Novartis, Amgen, Janssen, Boehringer, Merus, GSK, Lilly, Nanostring, Guardant.
FALCHERO L: Roche, Astrazeneca, Chiesi, MSD, BMS, Sanofi, Amgen, Pfizer.
FONTAINE DELARUELLE : MSD
FOREST Fabien : Astrazeneca, MSD, Pierre Fabre, BMS
FOURNEL P. : Takeda, BMS, MSD, Astrazeneca, Sanofi, Janssen
GILLE R: Astrazeneca, Takeda.
GIROUX LEPRIEUR E: Amgen, BMS, Astrazeneca, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda.
HULO P: Regeneron, Pfizer, Daiichi, Sanofi, BMS, Astrazeneca.
JOUAN M: Menarini.
LE BON M: BMS, Astrazeneca, MSD.
LE PECHOUX C: Astrazeneca, Roche, Varian, Janssen, Ose immunotherapeutics
LE TREUT J.: BMS, Roche
LOCATELLI SANCHEZ M: BMS, Pfizer, Bastide
MAGNE F : Sanofi, Roche, Astrazeneca.
MARTEL LAFFAY I: MSD, Kiowa Kirin, Takeda
MASTROIANNI B: Amgen, Astrazeneca, Janssen, Viatris, Laroche Posay, D Médica, Pfizer, BMS, Roche, Novartis, Daiichi, Merck, Vifor
MERLE P: BMS, Pfizer.
MONNET I: Regeneron, BMS, Oxyvie
MORO-SIBILOT D: Lilly, Amgen, Roche, MSD, BMS, Abbvie, Takeda, Pfizer, Astrazeneca, Pierre Fabre oncologie.
NAKAD A: Sanofi, BMS
ODIER L: Pfizer, Takeda, Sanofi, Janssen.
PAULUS V: Astrazeneca, BMS, Sanofi, Amgen, Pfizer.
PATOIR A.: Astrazeneca, MSD.
PAYEN L: Astrazeneca, Inovotion, Volition, Seqone, SophiaGenetics, Oncosema, Pacbio, Biorad
PEROL M: Astrazeneca, Roche, Lilly, Daiichi, GSK, Pfizer, MSD, BMS, Novartis, Takeda, Sanofi, Pierre Fabre, Amgen, Abbvie, Janssen, Ipsen, Esai, Novocure, AnHeart Therapeutics, Illumina, Nuvation bio
PIERRET T : Takeda, Pfizer, Roche, MSD, BMS, Janssen, SANOFI, Astrazeneca, Regeneron
RANCHON F : BMS, Novartis, Janssen.
SOUQUET P-J: AstraZeneca, MSD, BMS, Pfizer, Takeda, Léo Pharma.
SWALDUZ A: Amgen, Astrazeneca, Boehringer, Ipsen, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Takeda, Sanofi, BMS, Daiichi, Sanofi, Regeneron
TAVIOT B: BMS, Asten.
THIBONNIER L: Astrazeneca, MSD
TOFFART AC: Astrazeneca, BMS, MSD, Roche, Pfizer, Takeda, Janssen, Amgen, Sanofi, Astellas Pharma, Dizal pharmaceutics, Mirati, OSE Immunotherapeutics, Turning point therapeutics, GSK, Lilly, Regeneron.
WATKIN E: Astrazeneca, MSD, Janssen, BMS
ZALCMAN G: Roche, BMS, MSD, Amgen, Takeda, Pfizer, Astrazeneca.

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

MENTIONS LEGALES

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2025) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).
Les partenaires institutionnels 2025 d'ARISTOT sont : **Amgen**, **AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Chugai, Daiichi-Sankyo, Janssen, Immedica, Lilly, MSD, Pharma-Mar, Pierre Fabre, Pfizer, Regeneron, Roche, et Takeda.**
Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2025 sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par le(s) partenaire(s) dûment autorisé(s) et mandaté(s) par ARISTOT.

Pour citer le référentiel :

Locatelli-Sanchez M, Avrilillon V, Boussageon M, Lantuejoul S, Scherpereel A, Zalcman G, et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique et du réseau NETMESO/MESOCLIN. Référentiel sur le Mésothéliome de la plèvre : actualisation 2025. ARISTOT 2025. Accessible sur http://referentiels-aristot.com/

Locatelli-Sanchez M, Avrilillon V, Boussageon M, Lantuejoul S, Scherpereel A, Zalcman G, on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology and NETMESO/MESOCLIN network. [Guidelines on Malignant Mesothelioma of the pleura: 2025 Update]. ARISTOT/NETMESO 2025 [French], Available from http://referentiels-aristot.com/

Licence:

Cette œuvre est mise à disposition sous licence CC BY-NC-ND 4.0 :
Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.
-Avertissement-
Ceci est un résumé (et non pas un substitut) de la licence.
Vous êtes autorisé à :
- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- L'Offrant ne peut retirer les autorisations concédées par la licence tant que vous appliquez les termes de cette licence.

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

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

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

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

Une co-édition