2.5. *Radiothérapie palliative*

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

Recommandations

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

3. Traitement systémique du mésothéliome pleural

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

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 (88) 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 MPM (89).

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

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

- Diminution de l'épaisseur d'une lésion pleurale minimale mesurable de 10 mm à 7,5 mm si on a des coupes de 5 mm d'épaisseur maximum.
- Lors du suivi des (6 maximum) mesures aux mêmes sites 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 peuvent être incluses dans la somme des mesures en respectant les critères de mesure du RECIST 1.1.
- Pour l'immunothérapie, l'adoption des principes des critères iRECIST est recommandée quand une pseudoprogression ou une réponse retardée est évoquée.
- Mais il ne peut être recommandé d'autres critères de réponse avant une validation prospective lors d'essais cliniques.
- Enfin les nouveaux critères Modified RECIST 1.1 pour le MPM ne recommandent pas l'utilisation de la volumétrie tumorale en routine (mais à tester en recherche).
- L'utilisation de la TEP n'est pas non plus recommandée pour l'évaluation de la réponse dans les essais cliniques (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, actualisés en 2018. De ce fait, un scanner pré-thérapeutique, avec injection de produit de contraste, réalisé après une symphyse pleurale, est recommandé.

3.2. *Chimiothérapie*

Le mésothéliome pleural est une tumeur relativement peu chimio-sensible. Certaines drogues possèdent une activité : anthracyclines (les nouvelles molécules n'obtenant pas de résultats supérieurs à la doxorubicine), cisplatine et carboplatine, mitomycine, ifosfamide, les antimétabolites (gemcitabine et antifolates : méthotrexate, pemetrexed (91), raltitrexed (92)), et de façon récente la vinorelbine (93). Les études 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 (94) 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 (95) et met en exergue le rôle pivot du cisplatine, qui apparaît clairement comme la drogue la plus active en termes de taux de réponses. La supériorité du cisplatine sur le carboplatine est probable sur ces données. L'activité antitumorale de la polychimiothérapie est supérieure à celle de la monothérapie, en tenant compte du fait que la majorité des combinaisons comportait un sel de platine.

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

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

Les schémas d'association de la vinorelbine à un sel de platine (cisplatine, carboplatine) apparaissent doués d'une certaine activité en phase II mais n'ont pas été validés en phase III (103). L'adjonction d'un traitement anti-angiogénique par bevacizumab à une chimiothérapie de type cisplatine-gemcitabine n'en améliore pas l'efficacité (104). L'essai MAPS de l'IFCT-GFPC a montré que, chez les patients âgés de moins de 75 ans, PS 0 ou 1, l'adjonction du bevacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) au schéma cisplatine-pemetrexed suivi d'une maintenance par bevacizumab améliorait la survie globale (survie médiane passant de 16,1 à 18,8 mois, HR 0,76 [0,61-0,94], p=0,0127) (105). Dix pour cent des patients ont reçu en cours de traitement d'induction du carboplatine pour cause de toxicité (rénale ou neurologique périphérique). Néanmoins, aucune AMM n'a été enregistrée pour le bevacizumab dans cette indication. 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 (106) tend à démontrer un avantage de survie en débutant la chimiothérapie dès le diagnostic par rapport à un traitement différé au moment de l'apparition des symptômes.

Une étude de phase 2 (CALGB 30901 ALLIANCE) 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) (107).

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)) (108).

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) (109). 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.

[A] : Srour SA et al. Pemetrexed in combination with cisplatin versus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced-stage malignant pleural mesothelioma (MPM): A systematic review and meta-analysis. ASCO 2016 #8554.

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" (110). 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 (111). De même, l'essai de phase II conduit par Sorensen (112) 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 (113,114). L'association oxaliplatine (130 mg/m^2) - raltitrexed (3 mg/m^2) toutes les 3 semaines (115) 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 (116,117). 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) (118).

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 SG 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'orr et 59,2% de DCR
- Les monothérapies ont donné une médiane de survie de 7,7 mois contre 13,3 mois aux doublets avec des survies à 2 ans de respectivement 14,6% et 22,1%
- Les patients ayant reçu une monothérapie par pemetrexed ont une médiane de survie de 13,8 mois contre 7,2 mois pour ceux ayant reçu d'autres monothérapies. Les patients ayant reçu un doublet à base de pemetrexed ont une médiane de survie de 14,6 mois contre 7,6 mois pour ceux ayant reçu un autre doublet[B].

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

Recommandations

-La chimiothérapie de référence du mésothéliome pleural 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.
-L'introduction précoce de la chimiothérapie dans les formes non résécables paraît préférable à une mise en route différée à l'apparition des symptômes chez les patients non symptomatiques au moment du diagnostic.

OPTIONS : Après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire :
- Une monothérapie 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, en l'absence d'essai clinique possible.

3.3. *Immunothérapie par inhibiteurs des « 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(119). 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 % (120). 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 doublee 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.

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, 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 pour 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 (121). 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 (ref MAPS 2).

L'essai CONFIRM, étude de phase III, a comparé le nivolumab au placebo en 2e 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]) (122).

Enfin, un essai de phase III évaluant le tremelimumab, anticorps anti-CTLA4, par rapport à un placebo en 2e/3e ligne de traitement n'a pas montré d'impact sur la survie en dépit d'une discrète amélioration de la survie sans progression (123).

Molécule/ Etude	Ligne	RO(%)	SSP (mois)	SG (mois)	Impact de l'expression tumorale PDL1
Pembrolizumab (Keynote 028 (124))	2	20%	5,4	18	Sélection sur PDL1+
Pembrolizumab (kindler)	2	21%	6,2	NR	Pas de corrélation avec RO
Pembrolizumab (Metaxas)	>2	18%	3,1	10,2	Corrélation avec réponse et SSP
Nivolumab (Quispel JTO 2018)	>1	24%	2,6	11,8	Pas de corrélation
Nivolumab MERIT (125)	>1	29%	6,1	17,3	Corrélation SSP, SG
Avelumab (JAVELIN (126))	>1	9,4%	4,1	10,9	Pas à priori avec SSP, corrélation avec RO ? (18,8%/7,4%)
Durvalumab + Tremelimumab (NIBIT-MESO 1(127))	1-2	28%	5,7	16,1	Pas de corrélation avec RO, DCR, SSP ou survie
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
Cisplatine-pemetrexed+durvalumab (DREAM)	1	48%	6,9	NA	Pas de données
Pembro vs Vino/Gemci (PROMISE-meso)	2	22%	2,5	10,7	Pas de différence selon expression PDL 1
Nivo/ipi vs platine-pemetrexed (CheckMate-743)	1	40%	6,8	18,1	Corrélation avec SG
NIvolumab vs placebo (CONFIRM, phase III) (122)	>1		3	10,2	

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

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

3-3.3. Association immunothérapie/ chimiothérapie : les études en cours

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)); les résultats préliminaires de l'essai de phase II "Dream" sont encourageants avec un taux de réponses de 48% et une médiane de SSP de 6.2 mois (128).

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

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

Recommandations traitement de 1ere ligne

Mésothéliome 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 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, ipilimumab 1mg/kg toutes les 6 semaines + nivolumab (3mg/kg toutes les 2 semaines**
- **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.**

3.4 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 (129). Ce concept est en cours d'évaluation dans une phase II.

3.5 Thérapeutiques ciblées

Le mésothéliome est une tumeur très angiogénique ; le taux de VEGF circulant habituellement très élevé dans cette tumeur semble constituer un facteur pronostique défavorable (130). Les inhibiteurs des récepteurs du VEGF (vatalanib, sorafenib, vandetanib, sunitinib, cediranib (131) n'ont pas démontré d'efficacité significative justifiant une poursuite de leur développement dans cette indication. Le bevacizumab a démontré son efficacité en association avec la chimiothérapie de type cisplatine-pemetrexed (105) mais non en association au schéma cisplatine-gemcitabine (104) (cf chimiothérapie). Le nintedanib, anti-angiogénique inhibiteur de VEGFR, PDGFR et FGFR, malgré des résultats encourageants en phase II (132) 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) (131,133).

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

Les inhibiteurs des histones-déacétylases n'ont pas confirmé leur efficacité potentielle. Alors que l'association acide valproïque à la doxorubicine donnait des résultats encourageant dans un essai de phase II, le vorinostat n'a pas confirmé son efficacité par rapport au placebo dans un essai de phase III (134).

Enfin, plusieurs approches ont pris pour cible la mésothéline avec anticorps anti-mésothéline tel que l'amatuximab en association avec cisplatine pemetrexed donnant des taux de réponse encourageants dans un essai de phase II (135) mais dont le développement a été arrêté en phase III de même que celui des anticorps conjugués à une toxine tels que l'anetumab ravtansine (arrêt développement en phase II) (136).

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 (137).

De même 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% (138).

Hormis le bevacizumab, il n'y a actuellement aucune place pour les thérapeutiques ciblées hors essai thérapeutique dans le mésothéliome pleural (139).

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 (140). 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).

La chimiothérapie intra-pleurale utilisée après pleurectomie-décortication ne semble pas suffisante pour réduire la fréquence des rechutes locales (41,141–143), 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 (43,144–147) ont porté sur un trop petit nombre de patients pour pouvoir évaluer formellement le bénéfice potentiel de cette technique (médiane de survie de 11 à 15 mois) ; la toxicité n'est pas négligeable. Elle n'est donc pas validée en routine dans le MPM contrairement au MM péritonéal et doit être envisagée uniquement dans le cadre d'un essai clinique.

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

La thérapie photodynamique est basée sur l'administration préalable d'un photosensibilisant et l'illumination de la cavité pleurale (après résection macroscopique maximale de la tumeur) par une source

lumineuse (laser) à une longueur d'onde précise de manière à induire la lyse des cellules tumorales résiduelles ayant capté le photosensibilisant, puis une réaction immune anti-tumorale. Que ce soit avec des photosensibilisants de première (Photofrin) ou de seconde génération, la PDT dans le mésothéliome pleural, après chirurgie de type pleurectomie décortication (P/D), n'a pas fait la preuve formelle de son efficacité (148) 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 (149). Elle peut s'accompagner d'une toxicité pulmonaire non négligeable (150). 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].

SYNTHESE DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

1. Notion de "résécabilité" chirurgicale du mésothéliome pleural

La possibilité d'effectuer une résection complète d'un mésothéliome pleural est très discutable, voire illusoire sur le plan microscopique. Une première difficulté provient du fait que le staging pré-opératoire sous-estime fréquemment l'extension réelle de la maladie. La seconde difficulté est liée à l'absence de consensus sur les modalités et l'intérêt en termes de survie d'une résection chirurgicale du mésothéliome pleural, ce qui implique que la prise en charge des patients va notablement différer d'une équipe multidisciplinaire à l'autre. La chirurgie va donc être effectuée dans l'optique d'une résection maximale chirurgicale, l'importance du volume tumoral résiduel ayant une signification pronostique. La pleurectomie-décortication +/- élargie, chirurgie à visée de réduction tumorale, est envisageable dans les stades I, II et IIIA de la nouvelle classification, lorsque l'atteinte de la plèvre viscérale est focale, non confluente, sans invasion majeure des scissures, dans le cadre d'une stratégie multimodale et par une équipe multidisciplainaire expérimentée, après avis de la RCP NETMESO/MESOCLIN.
La pleuro-pneumonectomie élargie est associée à une morbidité-mortalité importante et ne doit être discutée exceptionnellement que dans le cadre d'une RCP pluridisciplinaire nationale NETMESO/MESOCLIN impliquant des équipes expérimentées chez des patients jeunes et médicalement aptes à tolérer une pneumonectomie.

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

2.1. *Chimiothérapie*

Les patients d'âge inférieur à 75 ans, dont l'état général est conservé, doivent bénéficier d'une chimiothérapie par cisplatine 75 mg/m^2 – pemetrexed 500 mg/m^2 et bevacizumab 15 mg/kg administrée toutes les 3 semaines avec une supplémentation vitaminique B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débuter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie, ceci en l'absence de contre-indication à l'utilisation du bevacizumab. Cette phase d'induction est suivie d'une maintenance par bevacizumab. L'association cisplatine-gemcitabine peut être considérée comme des alternatives acceptables au schéma de référence. Six cycles de chimiothérapie maximum sont classiquement proposés.
En cas de contre-indication à l'utilisation du cisplatine, l'association carboplatine (AUC 5) + pemetrexed 500 mg/m^2 administrée toutes les 3 semaines avec la même supplémentation vitaminique peut être utilisée (6 cycles maximum). L'administration du pemetrexed n'est possible qu'avec une clairance de la créatinine ≥ 45 mL/mn.

REFERENCES

1. Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med. 13 oct 2005;353(15):1591-603.
2. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. Br J Cancer. févr 1999;79(3-4):666-72.
3. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. Br J Ind Med. oct 1960;17:260-71.
4. 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 déc 2013;31(36):4544-9.
5. 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. sept 2014;44(3):725-33.
6. Panou V, Gadiraju M, Wolin A, Weipert CM, Skarda E, Husain AN, et al. Frequency of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Malignant Mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 oct 2018;36(28):2863-71.
7. 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.
8. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med. janv 2018;142(1):89-108.
9. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, Kindler HL, Gill RR, Remy-Jardin M, et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. janv 2020;15(1):29-49.
10. 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).
11. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD, World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. févr 2016;11(2):142-54.
12. 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.
13. 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. sept 2019;20(5):e564-75.
14. 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. févr 2014;34(1):51-63.
15. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. Chest. oct 1995;108(4):1122-8.
16. Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg. avr 1996;111(4):815-25; discussion 825-826.
17. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. nov 2012;7(11):1631-9.
18. Nowak AK, Chansky K, Rice DC, Pass HI, Kindler HL, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the T descriptors in the forthcoming Eighth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 23 sept 2016;
19. Pass H, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Improving Staging of a Rare Disease Through International Participation. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 23 sept 2016;
20. Rice D, Chansky K, Nowak A, Pass H, Kindler H, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 23 sept 2016;
21. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, Nowak AK, Pass HI, Rice DC, et al. Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 26 sept 2016;
22. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. Ann Thorac Surg. nov 1999;68(5):1799-804.
23. 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.
24. 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. janv 1998;16(1):145-52.

25. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. Thorax. sept 2000;55(9):731-5.
26. Fennell DA, Parmar A, Shamash J, Evans MT, Sheaff MT, Sylvester R, et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 janv 2005;23(1):184-9.
27. Bénard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Chest. sept 1998;114(3):713-22.
28. Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer Amst Neth. juill 2005;49 Suppl 1:S27-32.
29. Nowak AK, Armato SG, Ceresoli GL, Yildirim H, Francis RJ. Imaging in pleural mesothelioma: a review of imaging research presented at the 9th International Meeting of the International Mesothelioma Interest Group. Lung Cancer Amst Neth. oct 2010;70(1):1-6.
30. 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.
31. 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. oct 2011;13(5):801-11.
32. Zielinski M, Hauer J, Hauer L, Pankowski J, Nabialek T, Szlubowski A. Staging algorithm for diffuse malignant pleural mesothelioma. Interact Cardiovasc Thorac Surg. févr 2010;10(2):185-9.
33. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, Richards W, Mentzer SJ, Lee TH, et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. juin 1993;11(6):1172-8.
34. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. janv 1999;117(1):54-63; discussion 63-65.
35. 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 oct 2017;35(29):3354-62.
36. 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.
37. Pass H. Surgery and mesothelioma: if not randomization, at least standardization and registration! Lung Cancer Amst Neth. janv 2011;71(1):1-2.
38. 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.
39. Rice D. Standardizing surgical treatment in malignant pleural mesothelioma. Ann Cardiothorac Surg. nov 2012;1(4):497-501.
40. Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M, Bergmann T, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. Lung Cancer Amst Neth. janv 2011;71(1):75-81.
41. 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.
42. Martini N, McCormack PM, Bains MS, Kaiser LR, Burt ME, Hilaris BS. Pleural mesothelioma. Ann Thorac Surg. janv 1987;43(1):113-20.
43. Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT, Jänne PA, Chirieac LR, et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 avr 2006;24(10):1561-7.
44. Miles EF, Larrier NA, Kelsey CR, Hubbs JL, Ma J, Yoo S, et al. Intensity-modulated radiotherapy for resected mesothelioma: the Duke experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 15 juill 2008;71(4):1143-50.
45. Giraud P, Sylvestre A, Zefkili S, Lisbona A, Bonnette P, Le Pimpec Barthes F, et al. Helical tomotherapy for resected malignant pleural mesothelioma: dosimetric evaluation and toxicity. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. nov 2011;101(2):303-6.
46. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, Waller DA, Coonar AS, Bennett M, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. Lancet Lond Engl. 20 sept 2014;384(9948):1118-27.
47. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. mars 2008;135(3):620-6, 626.e1-3.
48. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, Cane P, McLean E, Landau D, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. avr 2012;7(4):737-43.
49. Cao C, Tian D, Manganas C, Matthews P, Yan TD. Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. Ann Cardiothorac Surg. nov 2012;1(4):428-37.
50. Kaufman AJ, Flores RM. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. Curr Treat Options Oncol. juin 2011;12(2):201-16.
51. Zauderer MG, Krug LM. The evolution of multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. Curr Treat Options Oncol. juin 2011;12(2):163-72.

52. 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.
53. 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.
54. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, Van de Pol M, Hasan B, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. Eur Respir J. déc 2010;36(6):1362-9.
55. 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.
56. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 sept 2004;22(17):3451-7.
57. Cao CQ, Yan TD, Bannon PG, McCaughan BC. A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. oct 2010;5(10):1692-703.
58. Chang MY, Sugarbaker DJ. Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant pleural mesothelioma: techniques and complications. Thorac Surg Clin. nov 2004;14(4):523-30.
59. Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer Amst Neth. févr 2014;83(2):240-5.
60. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. Ann Thorac Surg. févr 2015;99(2):472-80.
61. 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.
62. Lim E, Darlison L, Edwards J, Elliott D, Fennell DA, Popat S, et al. Mesothelioma and Radical Surgery 2 (MARS 2): protocol for a multicentre randomised trial comparing (extended) pleurectomy decortication versus no (extended) pleurectomy decortication for patients with malignant pleural mesothelioma. BMJ Open. 1 sept 2020;10(9):e038892.
63. Lindén CJ, Mercke C, Albrechtsson U, Johansson L, Ewers SB. Effect of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas: a nonrandomized phase II study. Eur Respir J. déc 1996;9(12):2565-72.
64. Law MR, Gregor A, Hodson ME, Bloom HJ, Turner-Warwick M. Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. Thorax. avr 1984;39(4):255-9.
65. Ung YC, Yu E, Falkson C, Haynes AE, Stys-Norman D, Evans WK, et al. The role of radiation therapy in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. juill 2006;80(1):13-8.
66. 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.
67. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, Opitz I, Beyeler M, Ochsenbein A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol. déc 2015;16(16):1651-8.
68. 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.
69. Chance WW, Rice DC, Allen PK, Tsao AS, Fontanilla HP, Liao Z, et al. Hemithoracic intensity modulated radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: toxicity, patterns of failure, and a matched survival analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 janv 2015;91(1):149-56.
70. Perrot M de, Wu L, Wu M, Cho BCJ. Radiotherapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. Lancet Oncol. sept 2017;18(9):e532-42.
71. Allen AM, Czerminska M, Jänne PA, Sugarbaker DJ, Bueno R, Harris JR, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 juill 2006;65(3):640-5.
72. Rice DC, Smythe WR, Liao Z, Guerrero T, Chang JY, McAleer MF, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 oct 2007;69(2):350-7.
73. Kristensen CA, Nøttrup TJ, Berthelsen AK, Kjaer-Kristoffersen F, Ravn J, Sørensen JB, et al. Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. juill 2009;92(1):96-9.
74. Minatel E, Trovo M, Bearz A, Di Maso M, Baresic T, Drigo A, et al. Radical Radiation Therapy After Lung-Sparing Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: Survival, Pattern of Failure, and Prognostic Factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 nov 2015;93(3):606-13.
75. 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.
76. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, Krug LM, Yorke E, Sima CS, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 15 juill 2012;83(4):1278-83.
77. Clive AO, Taylor H, Dobson L, Wilson P, de Winton E, Panakis N, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. août 2016;17(8):1094-104.

78. Zalcman G, Brosseau S, Scherpereel A. Prophylactic radiotherapy to prevent procedure-tract metastases. Lancet Oncol. oct 2016;17(10):e417.
79. Bayman N, Appel W, Ashcroft L, Baldwin DR, Bates A, Darlison L, et al. Prophylactic Irradiation of Tracts in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: An Open-Label, Multicenter, Phase III Randomized Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mai 2019;37(14):1200-8.
80. 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. avr 2021;160:103278.
81. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. Chest. sept 1995;108(3):754-8.
82. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, Cameron F, Spry NA, DeMelker Y, et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. Br J Cancer. 5 juill 2004;91(1):9-10.
83. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenemin R, Hill J. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. juill 2007;84(1):18-22.
84. Bayman N, Ardron D, Ashcroft L, Baldwin DR, Booton R, Darlison L, et al. Protocol for PIT: a phase III trial of prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma following invasive chest wall intervention. BMJ Open. 27 janv 2016;6(1):e010589.
85. Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. Am J Clin Oncol. févr 1990;13(1):4-9.
86. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura--a single-institution experience with 189 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 févr 1999;43(3):511-6.
87. Davis SR, Tan L, Ball DL. Radiotherapy in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura, with special reference to its use in palliation. Australas Radiol. août 1994;38(3):212-4.
88. van Klaveren RJ, Aerts JGJV, de Bruin H, Giaccone G, Manegold C, van Meerbeeck JP. Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer Amst Neth. janv 2004;43(1):63-9.
89. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. févr 2004;15(2):257-60.
90. Armato SG, Nowak AK. Revised Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for Assessment of Response in Malignant Pleural Mesothelioma (Version 1.1). J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. juill 2018;13(7):1012-21.
91. Scagliotti GV, Shin 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 avr 2003;21(8):1556-61.
92. Baas P, Ardizzoni A, Grossi F, Nackaerts K, Numico G, Van Marck E, et al. The activity of raltitrexed (Tomudex) in malignant pleural mesothelioma: an EORTC phase II study (08992). Eur J Cancer Oxf Engl 1990. févr 2003;39(3):353-7.
93. Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 déc 2000;18(23):3912-7.
94. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CMB, Lowry E, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. Lancet Lond Engl. 17 mai 2008;371(9625):1685-94.
95. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. Lung Cancer Amst Neth. nov 2002;38(2):111-21.
96. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 juill 2003;21(14):2636-44.
97. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 oct 2005;23(28):6881-9.
98. van Haarst JMW, Baas P, Manegold C, Schouwink JH, Burgers JA, de Bruin HG, et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer. 1 févr 2002;86(3):342-5.
99. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G, Segal A, Fielding D, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. Br J Cancer. 27 août 2002;87(5):491-6.
100. Hughes A, Calvert P, Azzabi A, Plummer R, Johnson R, Rusthoven J, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of pemetrexed and carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 août 2002;20(16):3533-44.
101. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 mars 2006;24(9):1443-8.
102. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. juill 2008;3(7):756-63.
103. Sørensen JB, Frank H, Palshof T. Cisplatin and vinorelbine first-line chemotherapy in non-resectable malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer. 8 juill 2008;99(1):44-50.
104. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, Lu C, Krug LM, Stevenson JP, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized

phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 juill 2012;30(20):2509-15.

105. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 2 avr 2016;387(10026):1405-14.
106. O'Brien MER, Watkins D, Ryan C, Priest K, Corbishley C, Norton A, et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. févr 2006;17(2):270-5.
107. Dudek AZ, Wang X, Gu L, Duong S, Stinchcombe TE, Kratzke R, et al. Randomized Study of Maintenance Pemetrexed Versus Observation for Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: CALGB 30901. Clin Lung Cancer. nov 2020;21(6):553-561.e1.
108. 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.
109. 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. déc 2019;20(12):1702-9.
110. 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 avr 2008;26(10):1698-704.
111. 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. juill 2008;3(7):764-71.
112. 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. févr 2007;2(2):147-52.
113. 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.
114. Zalcman G, Bergot E, Lechapt E. Pemetrexed re-challenge in pleural malignant mesothelioma: an option for a subset of patients initially treated with pemetrexed-platinum doublets in the first-line setting? Lung Cancer Amst Neth. avr 2011;72(1):1-2.
115. Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T, Riviere A, Viala J, Daniel C, et al. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 janv 2003;21(2):349-54.
116. Stebbing J, Powles T, McPherson K, Shamash J, Wells P, Sheaff MT, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer Amst Neth. janv 2009;63(1):94-7.
117. Ceresoli GL, Zucali PA, Gianoncelli L, Lorenzi E, Santoro A. Second-line treatment for malignant pleural mesothelioma. Cancer Treat Rev. févr 2010;36(1):24-32.
118. 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.
119. 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 janv 2021;397(10272):375-86.
120. 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.
121. Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, Shah R, O'Brien M, Pope A, et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. déc 2020;31(12):1734-45.
122. 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. nov 2021;22(11):1530-40.
123. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, Aerts J, Perez SC, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet Oncol. sept 2017;18(9):1261-73.
124. 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.
125. Okada M, Kijima T, Aoe K, Kato T, Fujimoto N, Nakagawa K, et al. Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT). Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 sept 2019;25(18):5485-92.
126. Hassan R, Thomas A, Nemunaitis JJ, Patel MR, Bennouna J, Chen FL, et al. Efficacy and Safety of Avelumab Treatment in Patients With Advanced Unresectable Mesothelioma: Phase 1b Results From the JAVELIN Solid Tumor Trial. JAMA Oncol. 3 janv 2019;
127. 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.
128. Nowak AK, Lesterhuis WJ, Kok PS, Brown C, Hughes BG, Karikios DJ, et al. Durvalumab with first-line chemotherapy in previously

untreated malignant pleural mesothelioma (DREAM): a multicentre, single-arm, phase 2 trial with a safety run-in. Lancet Oncol. sept 2020;21(9):1213-23.

129. 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. nov 2021;11(11):2748-63.
130. Scherpereel A, Wallyn F, Albelda SM, Munck C. Novel therapies for malignant pleural mesothelioma. Lancet Oncol. mars 2018;19(3):e161-72.
131. Tsao AS, Miao J, Wistuba II, Vogelzang NJ, Heymach JV, Fossella FV, et al. Phase II Trial of Cediranib in Combination With Cisplatin and Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma (SWOG S0905). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 oct 2019;37(28):2537-47.
132. Grosso F, Steele N, Novello S, Nowak AK, Popat S, Greillier L, et al. Nintedanib Plus Pemetrexed/Cisplatin in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: Phase II Results From the Randomized, Placebo-Controlled LUME-Meso Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 nov 2017;35(31):3591-600.
133. 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. juill 2019;7(7):569-80.
134. Krug LM, Kindler HL, Calvert H, Manegold C, Tsao AS, Fennell D, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. avr 2015;16(4):447-56.
135. Hassan R, Kindler HL, Jahan T, Bazhenova L, Reck M, Thomas A, et al. Phase II clinical trial of amatuximab, a chimeric antimesothelin antibody with pemetrexed and cisplatin in advanced unresectable pleural mesothelioma. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 déc 2014;20(23):5927-36.
136. Kindler HL, Novello S, Bearz A, Ceresoli GL, Aerts JGJV, Spicer J, et al. Anetumab ravtansine versus vinorelbine in patients with relapsed, mesothelin-positive malignant pleural mesothelioma (ARCS-M): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. avr 2022;23(4):540-52.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. Ratto GB, Civalleri D, Esposito M, Spessa E, Alloisio A, De Cian F, et al. Pleural space perfusion with cisplatin in the multimodality treatment of malignant mesothelioma: a feasibility and pharmacokinetic study. J Thorac Cardiovasc Surg. avr 1999;117(4):759-65.
141. Colleoni M, Sartori F, Calabro F, Nelli P, Vicario G, Sgarbossa G, et al. Surgery followed by intracavitary plus systemic chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. Tumori. févr 1996;82(1):53-6.
142. Lee JD, Perez S, Wang HJ, Figlin RA, Holmes EC. Intrapleural chemotherapy for patients with incompletely resected malignant mesothelioma: the UCLA experience. J Surg Oncol. déc 1995;60(4):262-7.
143. Sauter ER, Langer C, Coia LR, Goldberg M, Keller SM. Optimal management of malignant mesothelioma after subtotal pleurectomy: revisiting the role of intrapleural chemotherapy and postoperative radiation. J Surg Oncol. oct 1995;60(2):100-5.
144. Rice TW, Adelstein DJ, Kirby TJ, Saltarelli MG, Murthy SR, Van Kirk MA, et al. Aggressive multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. Ann Thorac Surg. juill 1994;58(1):24-9.
145. 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.
146. 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.
147. Yellin A, Simansky DA, Paley M, Refaely Y. Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience. Cancer. 15 oct 2001;92(8):2197-203.
148. Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Thomas G, Russo A, Smith P, et al. Phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunochemotherapy for malignant pleural mesothelioma. Ann Surg Oncol. déc 1997;4(8):628-33.
149. 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.
150. 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.