



MODALITES THERAPEUTIQUES

A l'exception de quelques stades I localisés, le mésothéliome malin de la plèvre demeure une tumeur en règle incurable. Il n'existe aucune stratégie thérapeutique standardisée pour les stades pouvant faire l'objet d'une résection chirurgicale, et la prise en charge dépend fréquemment des convictions et des habitudes des différentes équipes. Plusieurs progrès ont cependant conduit à abandonner progressivement le nihilisme qui régnait sur le traitement du mésothéliome : individualisation de facteurs pronostiques validés, réévaluation de la place de la chirurgie radicale et de la chirurgie d'épargne pulmonaire du mésothéliome, développement de la chimiothérapie avec de nouvelles molécules étudiées dans des conditions méthodologiques rigoureuses.

1. Chirurgie du mésothéliome pleural

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

- contrôler un épanchement pleural récidivant,
- effectuer une cytoréduction tumorale maximale,
- permettre l'application de modalités thérapeutiques intra-pleurales.

L'importance du volume tumoral résiduel après chirurgie de cytoréduction a une implication pronostique (33), ce qui tend à valider le concept d'une chirurgie maximaliste du mésothéliome malin. L'obtention d'une résection complète de la tumeur étant virtuellement impossible, l'objectif de la chirurgie de réduction tumorale va s'avérer être d'obtenir une résection macroscopiquement complète (R1) (34). Deux modalités de chirurgie de réduction tumorale sont proposées pour le mésothéliome malin, la pleurectomie-décortication et la pleuropneumonectomie élargie (PPE).

1.1. Pleurectomie-décortication

La pleurectomie-décortication reflète en fait plusieurs types d'intervention selon les équipes et les publications allant d'une pleurectomie partielle dans le but d'obtenir une symphyse pleurale à titre palliatif à une chirurgie à visée cytoréductrice pouvant comporter une résection diaphragmatique et péricardique (35) ; l'IMIG a récemment proposé une terminologie consensuelle (35,36).

La pleurectomie-décortication consiste en l'exérèse aussi complète que possible de la tumeur infiltrant la plèvre pariétale et la plèvre viscérale. Il s'agit d'une pleurectomie sub-totale, préservant le poumon et le diaphragme. La difficulté réside dans l'obtention d'un plan de clivage entre la tumeur et le poumon. Elle n'apparaît réalisable que dans les stades IMIG I avec un envahissement limité de la plèvre viscérale. Certaines équipes effectuent dans les stades T2 une résection de la plèvre viscérale jusqu'au niveau des scissures (37). La pleurectomie-décortication élargie (37) comporte une résection diaphragmatique et/ou péricardique de manière similaire à la pleuro-pneumonectomie extra-pleurale ; l'objectif est clairement celui d'une cytoréduction maximale préservant le tissu pulmonaire dans l'optique de l'administration de traitements adjuvants destinés à traiter la maladie résiduelle (chimiothérapie intra-pleurale ou systémique, radiothérapie). Elle est habituellement associée à un curage ganglionnaire exhaustif. La sélection des patients candidats à une pleurectomie-décortication élargie est fondée sur l'identification de mésothéliome épithélioïde de stades précoces T1, T2 voire T3 pour certaines équipes, sans atteinte ganglionnaire médiastinale (TEP au 18-FDG, médiastinoscopie, écho-endoscopie), sans atteinte pariétale (IRM) ou extra-thoracique (TEP au 18-FDG).

Ce type de chirurgie offre les avantages d'une morbidité réduite, d'une action symphysante évitant les épanchements pleuraux récidivants et d'une économie de tissu pulmonaire fonctionnel. La mortalité rapportée varie de 1 à 4%. Son principal inconvénient est une résection en règle incomplète en cas d'atteinte massive de la plèvre viscérale (T2) avec une limitation possible vis-à-vis des traitements adjuvants, notamment de la radiothérapie du fait du poumon sous-jacent, conduisant à un risque élevé de rechute loco-régionale (38).

La morbidité réduite offre en revanche l'avantage d'une meilleure accessibilité aux traitements adjuvants : chimiothérapie adjuvante (39), thérapeutique intra-pleurale (chimiothérapie, photochimiothérapie, chimiothérapie en hyperthermie (40). L'administration d'une radiothérapie demeure problématique en raison du poumon sous-jacent laissé en place qui, de même que le poumon contro-latéral, peut être exposé à une dose moyenne d'irradiation élevée ; la radiothérapie doit ainsi faire appel aux techniques modernes telles que la modulation d'intensité (IMRT) (41) ou la tomothérapie (42) qui demeurent cependant en cours de validation dans cette indication.



L'effet sur la survie de la pleurectomie-décortication est d'appréciation difficile ; la médiane de survie varie de 14 à 30 mois et la survie à 2 ans de 11% à 50%, traduisant l'hétérogénéité des séries. Un essai randomisé montre l'absence de bénéfice en termes de survie, de qualité de vie ou de contrôle de la pleurésie d'une pleurectomie partielle simple par rapport à un talcage pleural (43) ; l'objectif de la procédure n'était cependant pas ici celui d'une cytoréduction tumorale. L'analyse rétrospective de 663 patients opérés dans 3 centres américains montre un avantage de survie pour les patients ayant été traités par pleurectomie (médiane de survie de 16 mois) par rapport à ceux traités par pleuro-pneumonectomie élargie (médiane à 12 mois) (44). Cet avantage de survie en faveur de la pleurectomie par rapport à la pleuro-pneumonectomie à stades comparables est également retrouvé dans une étude anglaise non randomisée (45) mais non dans la série de l'IASLC-IMIG (12).

Recommandations

La pleurectomie +/- décortication +/- élargie doit être discutée dans les stades I, éventuellement certains stades II et III A (TNM 8^{ème} révision) en réunion de concertation pluridisciplinaire de recours MESOCLIN (régionale ou nationale).

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

- scanner thoracique avec injection de contraste comportant des coupes descendant jusqu'aux piliers du diaphragme,
- recherche d'une invasion trans-diaphragmatique par IRM,
- appréciation de l'extension médiastinale par TEP au FDG avec contrôle histologique des adénopathies à caractère hypermétabolique par médiastinoscopie (7, 4R, 4L, 2R), écho-endoscopie œsophagienne ou transbronchique, recherche d'une atteinte extra-thoracique par TEP-FDG.

1.2. Pleuro-pneumonectomie élargie (PPE)

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

Elle s'intègre souvent dans une stratégie thérapeutique multimodale (36,46–53). La survie des patients traités par PPE varie en termes de médiane de 10 à 25 mois, avec une survie à 2 ans de 27 à 40%, et 9 à 15% de survivants à 5 ans (47,48). L'analyse des facteurs pronostiques (54) montre l'influence favorable du stade précoce (particulièrement de l'absence d'atteinte ganglionnaire extra-pleurale), de l'histologie épithélioïde, du sexe féminin, des traitements adjuvants (radiothérapie et chimiothérapie) et du caractère "complet" de la résection chirurgicale sur la survie des patients opérés, ce dernier critère étant d'appréciation difficile.

Cette technique étant grevée d'une morbi-mortalité péri-opératoire non négligeable (55), son utilisation ne peut se justifier que si l'intervention est susceptible d'améliorer la survie. La PPE n'apporte clairement pas de bénéfice de survie, même en cas de résection complète, chez les patients atteints d'un mésothéliome malin de T3 ou N1 dont la survie est comparable à celle des patients traités par chimiothérapie seule (12). Elle ne doit potentiellement s'adresser qu'à une minorité de patients soigneusement sélectionnés sur leur capacité cardio-respiratoire à subir l'intervention, et sur un bilan carcinologique exhaustif capable d'identifier les tumeurs épithélioïdes de stade I (54). Malgré un staging pré-opératoire exhaustif, l'évaluation pré-opératoire sous-estime en règle l'extension tumorale réelle, ce qui rend difficile l'identification pré-chirurgicale des patients susceptibles de bénéficier d'une chirurgie radicale.

La seule étude randomisée testant l'impact de la PPE dans la stratégie thérapeutique est l'étude "MARS" (*Mesothelioma and Radical Surgery*) conduite au Royaume-Uni (52). Cinquante patients sur 112 enregistrés et traités par chimiothérapie ont été randomisés entre PPE et poursuite d'une prise en charge non chirurgicale. Sur les 24 patients randomisés dans le bras chirurgie, seulement 16 patients ont pu être opérés de façon complète ; la mortalité péri-opératoire chez les patients pour lesquels la chirurgie a été tentée a été de 15,8%.



REFERENCES

- Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med*. 13 oct 2005;353(15):1591-603.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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.
- Galateau-Sallé F, Gilg Soit Ilg A, Le Stang N, Brochard P, Paireon JC, Astoul P, et al. [The French mesothelioma network from 1998 to 2013]. *Ann Pathol*. févr 2014;34(1):51-63.
- 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.
- Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. avr 1996;111(4):815-825; discussion 825-826.
- 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.
- 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;
- 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;
- 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;
- 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;
- Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg*. nov 1999;68(5):1799-804.
- 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.
- Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1998;16(1):145-52.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, Panicek DM, Caravelli JF, Eisen C. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. avr 1999;172(4):1039-47.
- Knuuttila A, Halme M, Kivisaari L, Kivisaari A, Salo J, Mattson K. The clinical importance of magnetic resonance imaging versus computed tomography in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth*. déc 1998;22(3):215-25.
- Steinert HC, Santos Dellea MM, Burger C, Stahel R. Therapy response evaluation in malignant pleural mesothelioma with integrated PET-CT imaging. *Lung Cancer Amst Neth*. juill 2005;49 Suppl 1:S33-35.
- 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.



29. Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S, Sasse KC, Merrick SH, Hawkins R, et al. Positron emission tomography with f18-fluorodeoxyglucose in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juill 2000;120(1):128-33.
30. Gerbaudo VH, Britz-Cunningham S, Sugarbaker DJ, Treves ST. Metabolic significance of the pattern, intensity and kinetics of 18F-FDG uptake in malignant pleural mesothelioma. *Thorax.* déc 2003;58(12):1077-82.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Pass H. Surgery and mesothelioma: if not randomization, at least standardization and registration! *Lung Cancer Amst Neth.* janv 2011;71(1):1-2.
35. 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.
36. Rice D. Standardizing surgical treatment in malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg.* nov 2012;1(4):497-501.
37. 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.
38. 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.
39. Martini N, McCormack PM, Bains MS, Kaiser LR, Burt ME, Hilaris BS. Pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* janv 1987;43(1):113-20.
40. 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.
41. 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.
42. Giraud P, Sylvestre A, Zefkili S, Lisbona A, Bonnet 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.
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 sept 2014;384(9948):1118-27.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Kaufman AJ, Flores RM. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol.* juin 2011;12(2):201-16.
48. Zauderer MG, Krug LM. The evolution of multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol.* juin 2011;12(2):163-72.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Chang MY, Sugarbaker DJ. Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant pleural mesothelioma: techniques and complications. *Thorac Surg Clin.* nov 2004;14(4):523-30.
56. 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.



57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* oct 2001;122(4):788-95.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Rimmer A, Zauderer MG, Gomez DR, Adusumilli PS, Parhar PK, Wu AJ, et al. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 août 2016;34(23):2761-8.
72. 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.
73. Rimmer A, Zauderer MG, Gomez DR, Adusumilli PS, Parhar PK, Wu AJ, et al. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 août 2016;34(23):2761-8.
74. 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.
75. Zalcman G, Brosseau S, Scherpereel A. Prophylactic radiotherapy to prevent procedure-tract metastases. *Lancet Oncol.* oct 2016;17(10):e417.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenamin 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Tsao AS, Garland L, Redman M, Kernstine K, Gandara D, Marom EM. A practical guide of the Southwest Oncology Group to measure malignant pleural mesothelioma tumors by RECIST and modified RECIST criteria. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* mars 2011;6(3):598-601.



85. Scagliotti GV, Shin D-M, Kindler HL, Vasconcelles MJ, Keppler U, Manegold C, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 avr 2003;21(8):1556-61.
86. Baas P, Ardizzone 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.
87. 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.
88. 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.
89. Berghmans M, 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Jassem J, Ramlaoui 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.
102. 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.
103. Sørensen JB, Sundstrøm S, Perell K, Thielens A-K. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. févr 2007;2(2):147-52.
104. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, Tiseo M, Ceresoli GL, Collova 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. Ratto GB, Civalieri 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.
110. 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.
111. 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.



112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. van Ruth S, Baas P, Haas RLM, Rutgers EJT, Verwaal VJ, Zoetmulder F a. N. Cytoréductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol.* mars 2003;10(2):176-82.
116. Yellin A, Simansky DA, Paley M, Refaely Y. Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience. *Cancer.* 15 oct 2001;92(8):2197-203.
117. 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.
118. Friedberg JS, Simone CB, Culligan MJ, Barsky AR, Doucette A, McNulty S, et al. Extended Pleurectomy-Decontamination-Based Treatment for Advanced Stage Epithelial Mesothelioma Yielding a Median Survival of Nearly Three Years. *Ann Thorac Surg.* mars 2017;103(3):912-9.
119. 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.
120. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I, Bignon J, Vanderschueren R, Guerin JC, et al. Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer.* 1 nov 1994;74(9):2460-7.
121. Astoul P, Picat-Joossen D, Viallat JR, Boutin C. Intrapleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a Phase II study. *Cancer.* 15 nov 1998;83(10):2099-104.
122. 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.
123. Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, Reck M, Tsao AS, van Meerbeeck J, et al. LUME-Meso: Design and Rationale of the Phase III Part of a Placebo-Controlled Study of Nintedanib and Pemetrexed/Cisplatin Followed by Maintenance Nintedanib in Patients With Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma. *Clin Lung Cancer.* sept 2017;18(5):589-93.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Raffit Hassan. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced unresectable mesothelioma from the JAVELIN solid tumor phase Ib trial: Safety, clinical activity, and PD-L1 expression. [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/164219-176>
128. Alley E. Single-Agent Pembrolizumab for Patients with Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) [Internet]. WCLC 2015 IASLC | International Association for the Study of Lung Cancer. [cité 3 oct 2016]. Disponible sur: http://library.iaslc.org/virtual-library-search?product_id=1&author=ALLEY&category=Thymoma%2C+Mesothelioma+and+Other+Thoracic+Malignancies
129. 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.
130. 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.
131. Société de Pneumologie de Langue Française. [The French language Society of Pneumology guidelines on the pleural mesothelioma]. *Rev Mal Respir.* juin 2006;23(3 Suppl):6S80-86S92.
132. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 avr 2009;27(12):2081-90.
133. Ray M, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment. *Chest.* sept 2009;136(3):888-96.