



STMRA

24^{ème} Congrès National de Pneumologie; Tunis 12-14 décembre 2019

Mésothéliome pleural malin: Quelle prise en charge en 2019?

Fatma CHERMITI BEN ABDALLAH

Service de pneumologie IV

Hôpital A. Mami Ariana

Faculté de médecine de Tunis

Mésothéliome pleural malin (MPM)

- Tumeur très agressive développée des cellules mésothéliales (Plèvre+++, péricarde, péritoine)
- Facteur de risque:
 - Amiante
 - Facteurs génétiques (perte d'expression de BAP1)
- Incidence: 10-29/million (USA-Europe) (homme 16 cas /10⁶ et femmes 1,6 cas/10⁶)
- Incidence en augmentation, pic d'incidence en 2030 ?



Photos d'Arnaud SCHERPEREEL

A. Scherpereel et al. *Lancet Oncol* 2018; 19: e161–72

Indian J Occup Environ Med. 2014; 18(2): 82–8

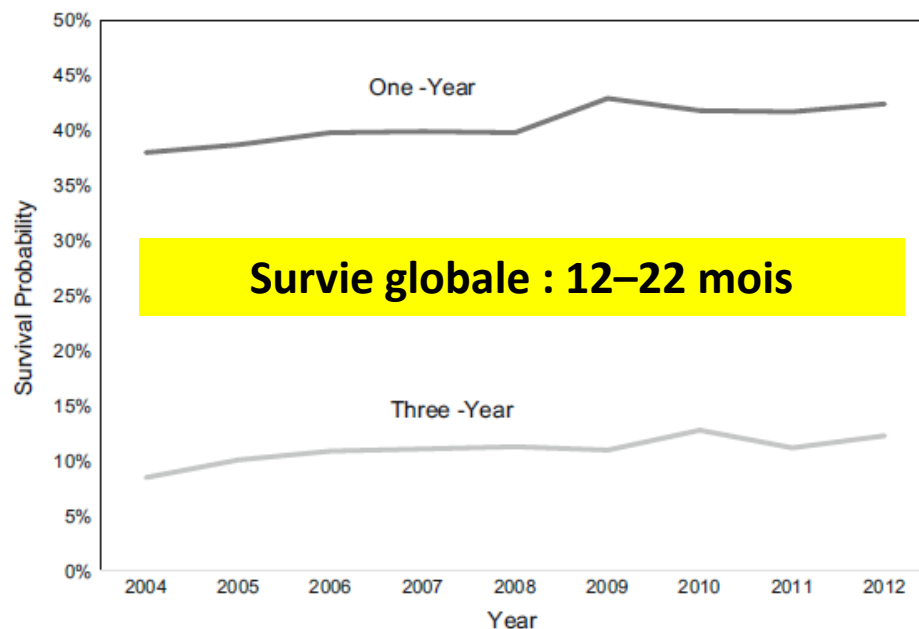


ORIGINAL SCIENTIFIC REPORT

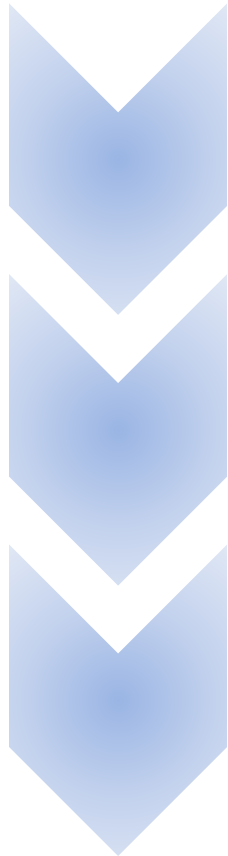
Largely Unchanged Annual Incidence and Overall Survival of Pleural Mesothelioma in the USA

Hari B. Keshava¹ · Andrew Tang¹ · Hafiz Umair Siddiqui¹ · Siva Raja¹ · Daniel P. Raymond¹ · Alejandro Bribriesco¹ · James Stevenson¹ · Sudish C. Murthy¹ · Usman Ahmad¹

Fig. 2 One- and three-year survival of pleural mesothelioma patients over time



Quelle prise en charge du MPM en 2019 ?



- Diagnostic et classification TNM
- Traitements locorégionaux
- Traitement systémique

Guidelines landscape

clinical practice guidelines

2015

Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v31-v39, 2015
doi:10.1093/annonc/mdv199
Published online 28 July 2015

Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

P. Baas^{1,2}, D. Fennell³, K. M. Kerr⁴, P. E. Van Schil⁵, R. L. Haas⁶ & S. Peters⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

VOLUME 36 • NUMBER 13 • MAY 1, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

2018

Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Hedy L. Kindler, Nofisat Ismaila, Samuel G. Armato III, Raphael Bueno, Mary Hesdorffer, Thierry Jahan, Clyde Michael Jones, Markku Miettinen, Harvey Pass, Andreas Rimner, Valerie Rusch, Daniel Sterman, Anish Thomas, and Raffit Hassan

Eur Respir J 2010; 35: 479-495
DOI: 10.1183/09031936.00063109
Copyright©ERS Journals Ltd 2010

ERS/ESTS TASK FORCE

Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma

A. Scherpereel, P. Astoul, P. Baas, T. Berghmans, H. Clayson, P. de Vuyst, H. Dienemann, F. Galateau-Salle, C. Hennequin, G. Hillerdal, C. Le Péchoux, L. Mutti, J.-C. Pairon, R. Stahel, P. van Houtte, J. van Meerbeeck, D. Waller and W. Weder

Soon New !!!



6

Guidelines

BMJ Open
Respiratory
Research

BTS guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma

2018

Ian Woolhouse,¹ Lesley Bishop,² Liz Darlison,³ Duneesha de Fonseka,⁴ Anthony Edey,⁵ John Edwards,⁶ Corinne Faivre-Finn,⁷ Dean A Fennell,⁸ Steve Holmes,⁹ Keith M Kerr,¹⁰ Apostolos Nakas,¹¹ Tim Peel,¹² Najib M Rahman,¹³ Mark Slade,¹⁴ Jeremy Steele,¹⁵ Selina Tsim,¹⁶ Nick A Maskell¹⁷

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Malignant Pleural Mesothelioma

2018

Mise à jour
2019

Mésothéliome pleural malin

14^{ème}
édition

Référentiels Auvergne Rhône-Alpes
en oncologie thoracique®

Dr. Myriam Locatelli-Sanchez
Coordinatrice

Mésothéliome pleural

Edition 2018

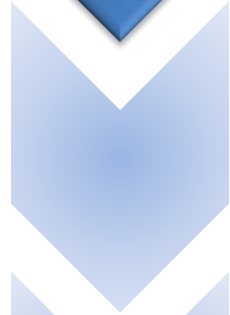
2018

ONCORIF
Réseau Régional de Cancérologie
Ile-de-France

Quelle PEC du MPM en 2019 ?



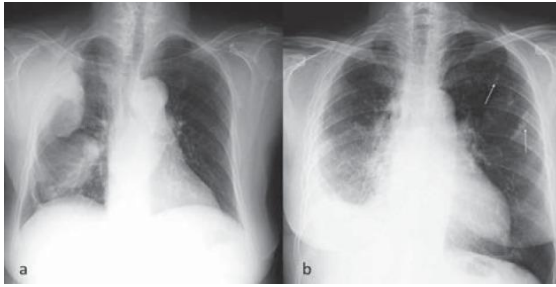
- Diagnostic et classification TNM



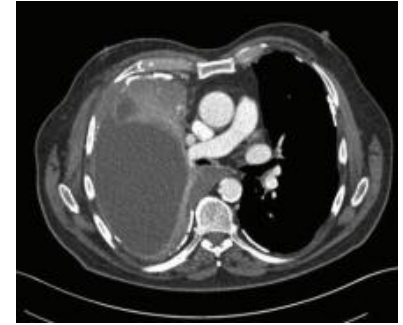
- Traitements loco-régionaux



- Traitement systémique



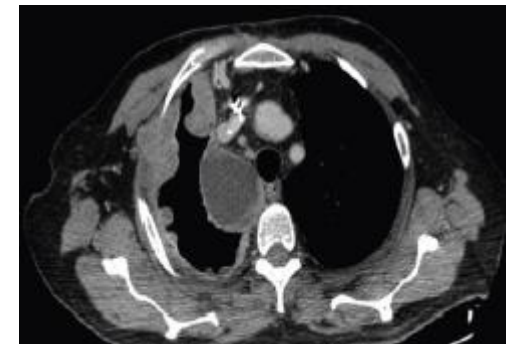
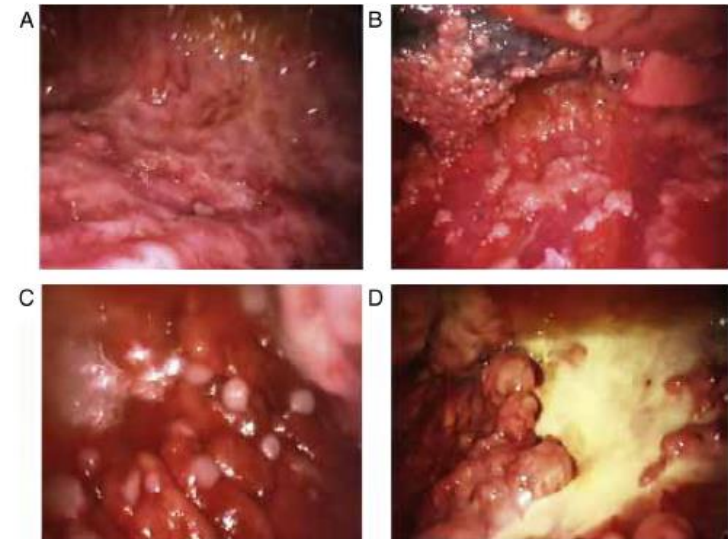
Diagnostic de MPM: Clinician's point of vue



- Limiter au maximum les PP; (5^{ème} espace intercostal sur la ligne axillaire moyenne)
- Les BP à l'aiguille: non recommandées en première intention pour le diagnostic; faible sensibilité (30 %) (**grade IA**) et ne permettent pas le staging
 - En première intention si contre-indication à la thoracoscopie (avis d'experts)

Diagnostic de MPM: Clinician's point of vue

- Examen de choix pour le diagnostic de MPM: thoracoscopie (Se >90%)
- VATS vs thoracoscopie médicale: équivalente (orifices regroupés dans le même EIC)
- Si pleurésie abondante: Une symphyse pleurale peut être réalisée dans le même temps
- Si pas de pleurésie:
 - BP guidée par TDM: Se 83 à 86% pour le MPM
 - BP guidée par Echographie: Se 70 - 94 %



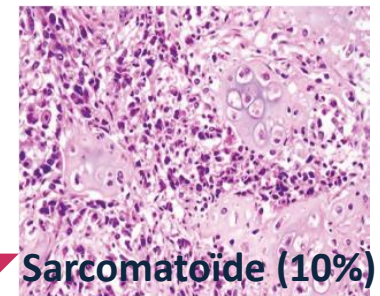
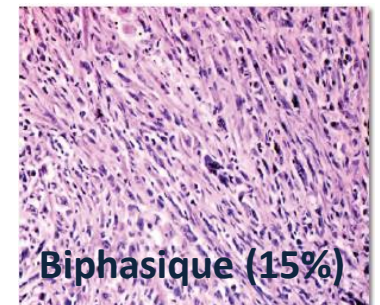
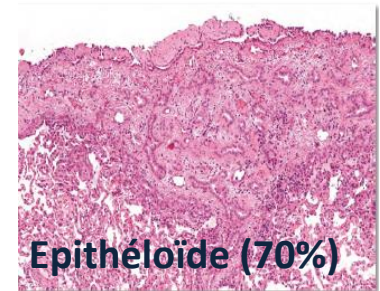
Diagnostic de MPM:

Pathologist's point of vue

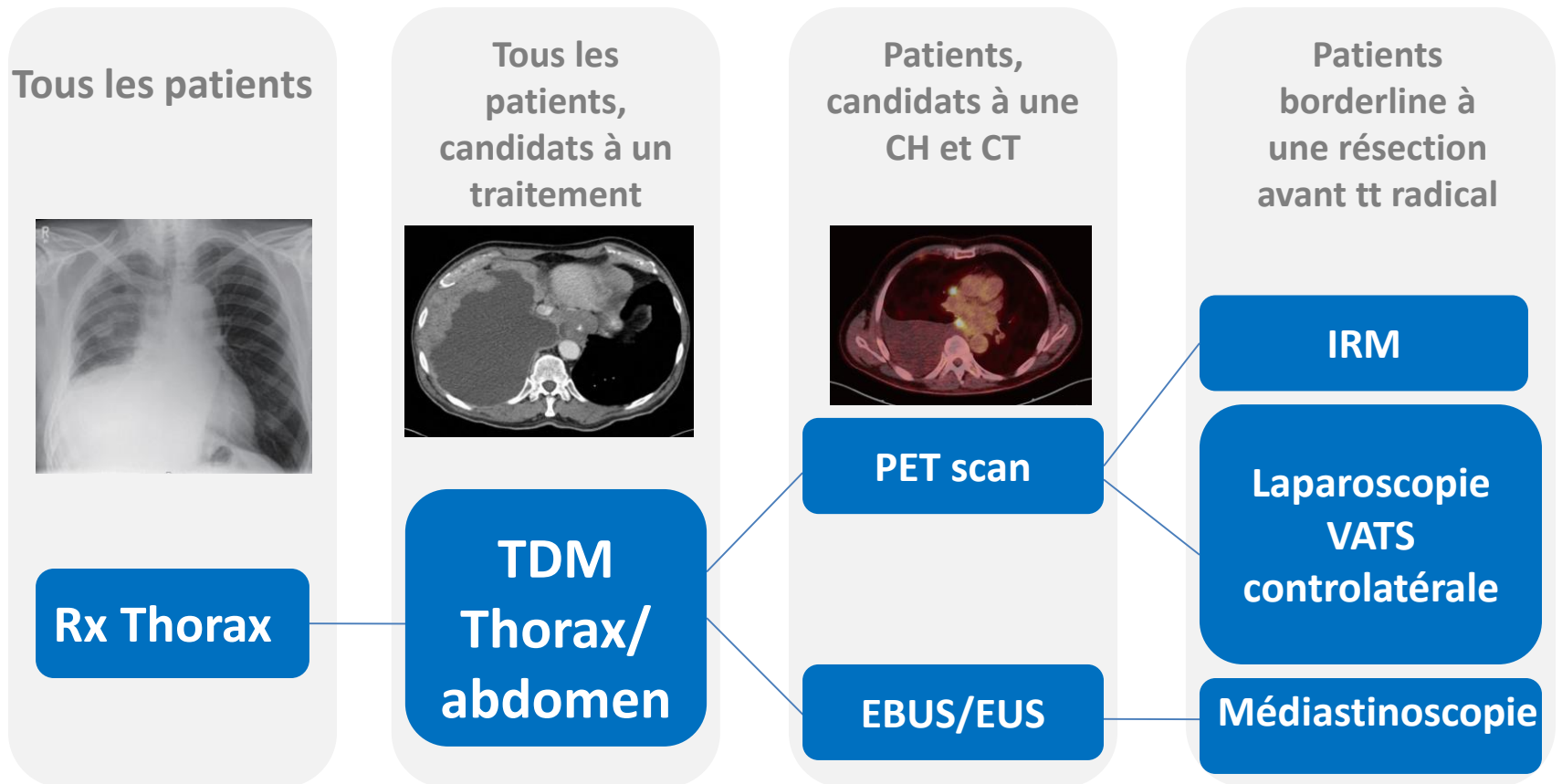
- Il n'est pas recommandé de faire le diagnostic de mésothéliome sur la cytologie seule (sauf pour rechute ou évolution métastatique; grade IB)

| Immunohistochimie | | |
|--|---|--|
| Pan-cytokératines KL I ou AE1-AE3 AE2 CK8-I 8 | + | + |
| Calrétinine (Clone Zymed recommandé) | + | - rarement (poumons, seins) |
| WT I | + nucléaire | - |
| EMA | Signal membranaire + | Signal cytoplasmique + |
| CK 5/6 | + | - |
| TTF I | - | + souvent |
| ACE monoclonal | - | +/- |
| Ber EP 4 | + focale Rarement + (<20% cellules) | + diffuse Souvent + (60% cellules) |

Agressivité



Imagerie dans le MPM



Utiliser La classification 8ème révision de la classification des cancers (IASLC): modification de la définition du T (T1) et du N ainsi que de la stadification,

UICC 8^{ème} édition

| | | |
|------------|----|---|
| T - Tumeur | T1 | Tumeur limitée à la plèvre pariétale ou viscérale ou médiastinale homolatérale. |
| | T2 | Tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none">• atteinte du muscle diaphragmatique,• atteinte du parenchyme pulmonaire. |
| | T3 | Tumeur <u>localement avancée mais potentiellement résécable</u> : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none">• atteinte du fascia endothoracique,• extension à la graisse médiastinale,• extension nodulaire isolée, résécable à la paroi thoracique, avec ou sans destruction costale,• atteinte péricardique non trans-murale. |
| | T4 | Tumeur <u>localement avancée non résécable</u> : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none">• atteinte diffuse ou multifocale de la paroi thoracique avec ou sans destruction costale,• atteinte trans-diaphragmatique du péritoine,• extension directe à la plèvre contro-latérale,• extension directe aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde, au myocarde. |

Utiliser La classification 8ème révision de la classification des cancers (IASLC): modification de la définition du T (T1) et du N ainsi que de la stadification,

UICC 8^{ème} édition

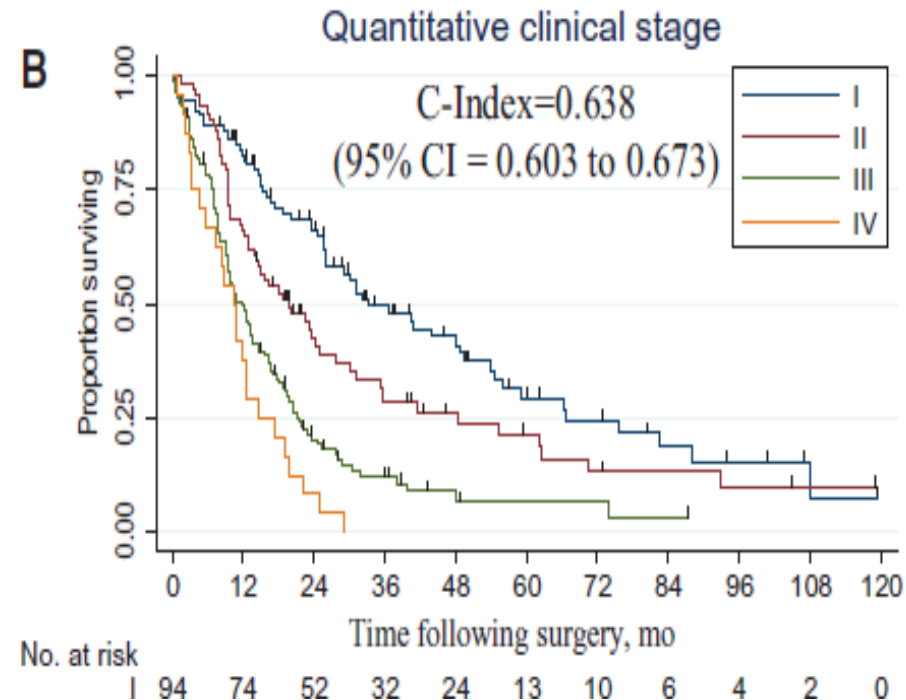
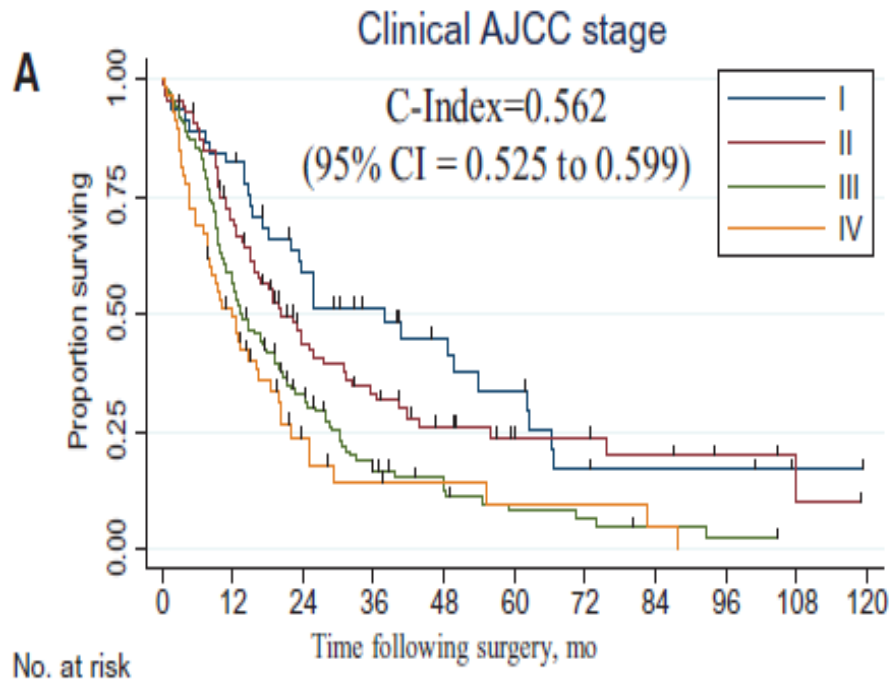
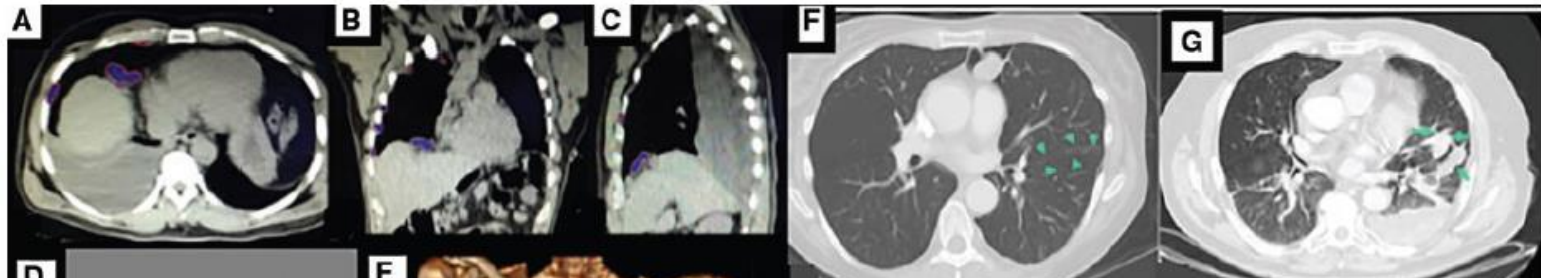
| | | |
|---------------------|----|--|
| N - Adénopathies | Nx | Envahissement loco-régional inconnu. |
| | N0 | Absence d'atteinte ganglionnaire. |
| | N1 | Atteinte homolatérale des ganglions thoraciques. |
| | N2 | Atteinte des ganglions thoraciques controlatéraux ou des ganglions sus-claviculaires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

STADES :

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

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

Quantification volumétrique par TDM: mieux que le cTNM ?



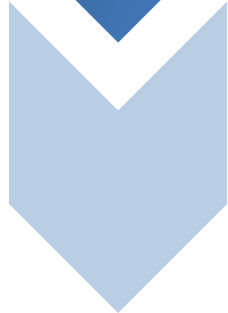
Quelle PEC du MPM en 2019 ?



- Diagnostic et classification TNM



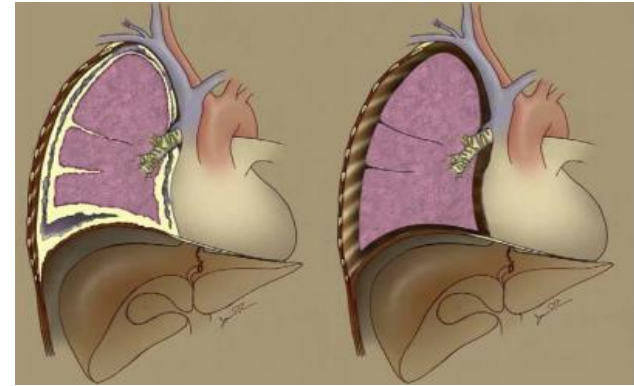
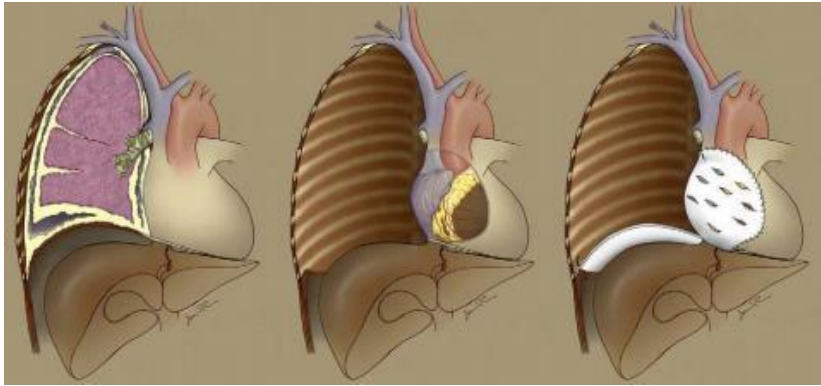
- Traitements locorégionaux



- Traitement systémique

Chirurgie dans le MPM

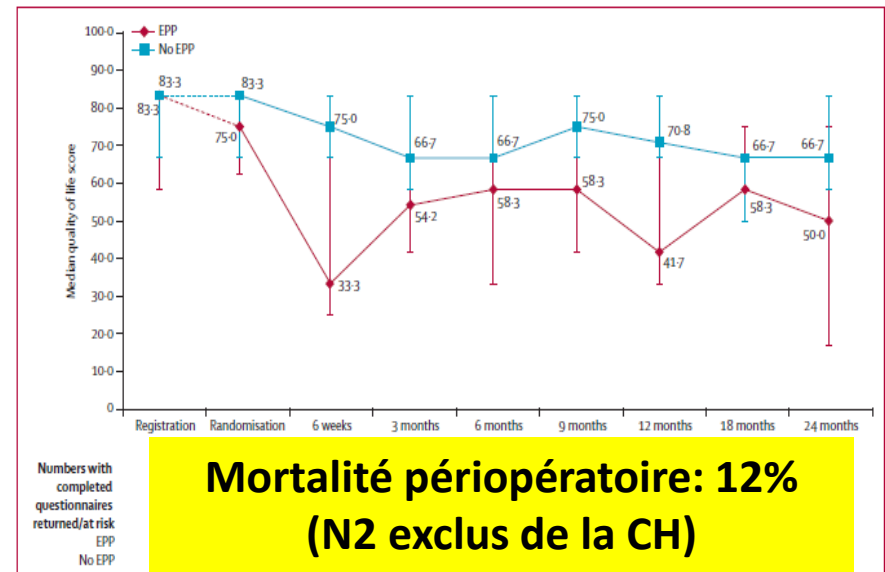
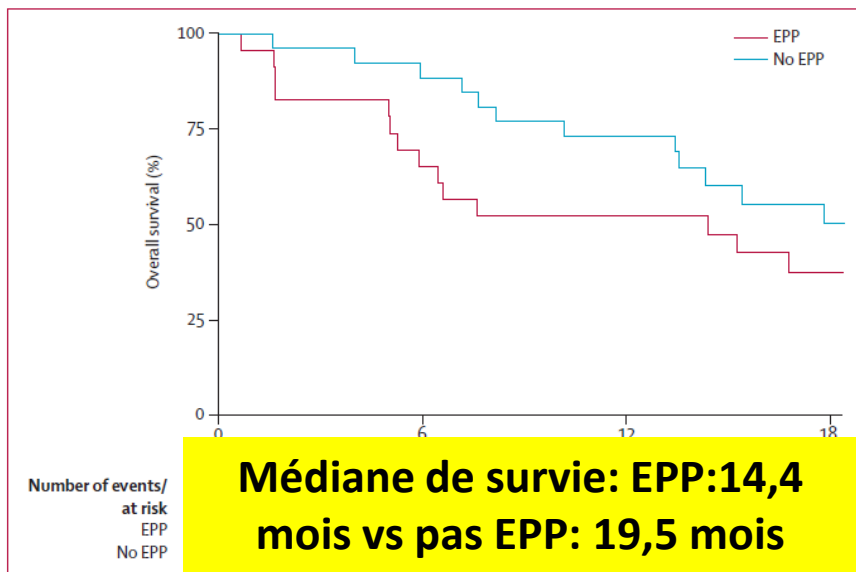
- Contrôler un épanchement pleural récidivant
- Permettre l'application de modalités thérapeutiques intra-pleurales
- Effectuer une **cytoréduction** tumorale maximale:
 - Objectif: résection macroscopiquement complète (R1)
 - Deux modalités: pleurectomie-décortication (P/D) et la pneumonectomie extrapleurale (PPE).



| | EPP | P/D |
|---------------|--|--|
| Technique | Résection en bloc, plèvre, poumon, péricarde, diaphragme | Classification IMIG/IASLC (P/D élargie, P/D et pleurectomie) |
| Avantages | Cytoréduction maximale Facilite la RT post op | Préserver la FCR, contrôle des symptômes Meilleure tolérance de la CT |
| Inconvénients | Mortalité et morbidité ↗ Mauvaise tolérance de la CT Altération FCR et QDV | Moins cytoréductive Récidive locale ↗ Place la RT adjuvante ? |

La chirurgie à visée curative EPP : a-elle encore de la place?

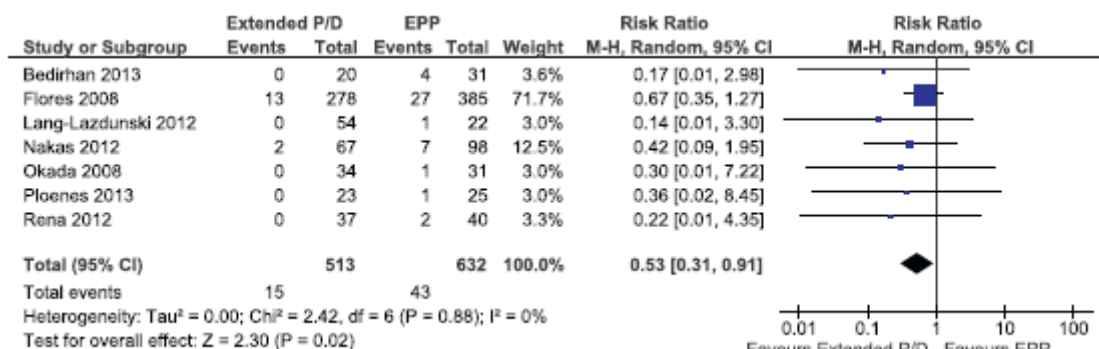
- Essai MARS: de 2005, à 2008, 112 patients MPM confirmé éligibles à un TT trimodal
- 50 randomisés après 3 cycles de CT néoadjuvante (EPP: 24 et pas d' EPP:26); EPP suivie de RT hémithoracique



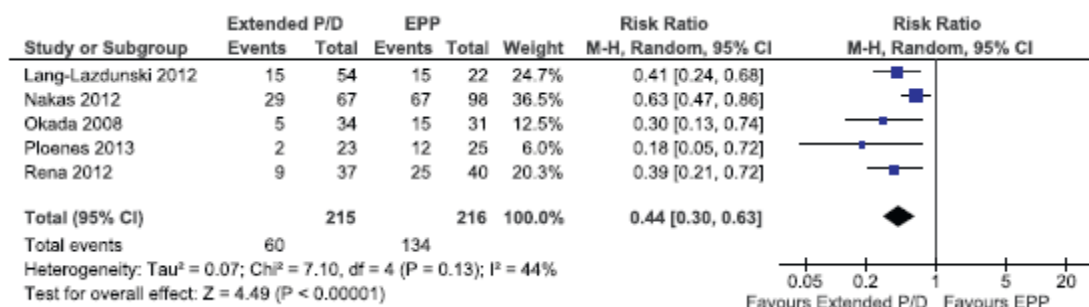


A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma

Christopher Cao^{a,b,c,*}, David Tian^a, John Park^a, James Allan^a,
Kristopher A. Pataky^a, Tristan D. Yan^{a,d}



Mortalité opératoire



Morbidité opératoire



Updated meta-analysis of survival after extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in mesothelioma

Dimitrios E. Magouliotis^{1,2} · Vasiliki S. Tasiopoulou³ · Kalliopi Athanassiadi⁴

- La CH « radicale » dans le MPM en 2019 (ASCO, ERS, AURA):
 - Bilan préthérapeutique exhaustif
 - **RCP**
 - Stades I, éventuellement certains stades II et III A
 - Patient: **âge ≤ 60 ans, PS = 0, pas de comorbidités, bonne FCR**
 - **Histologie épithéloïde**
 - **P/D >> EPP**
 - La CH seule est insuffisante

Radiothérapie dans le MPM

- RT antalgique: indiquée en routine mais effets limités
- RT radicale :
 - en adjuvant après chirurgie: diminue les rechutes locorégionales
 - techniques innovantes en développement(IMRT, protonthérapie, RT stéréotaxique...): diminuent les complications (poumon, cœur, foie)
 - Indication à valider en RCP
- RT prophylactique (3 x 7 Gy dans les 4-6 sem):
recommandations controversées

Traitement trimodal: CT-EPP-RT: essai phase II

| | Nb patients | Exclus de la CH | TT complété | Survie médiane ITT | Survie médiane si RT complétée |
|----------------|-------------|-----------------|-------------|--------------------|--------------------------------|
| Weder | 61 | 26% | 59 % | 20 mois | NA |
| Flores | 19 | 58% | 42 % | 19 mois | 33,5 mois |
| Krug | 77 | 26% | 57 % | 17 mois | 29 mois |
| Van Schil | 58 | 26% | 66 % | 18 mois | 33 mois |
| Hasegawa | 42 | 22% | 40 % | 20 mois | 39,4 mois |
| Federico | 54 | 14% | 41 % | 16 mois | NA |
| Overall | 311 | 25% | 53 % | 16-20 mois | 29-39 mois |

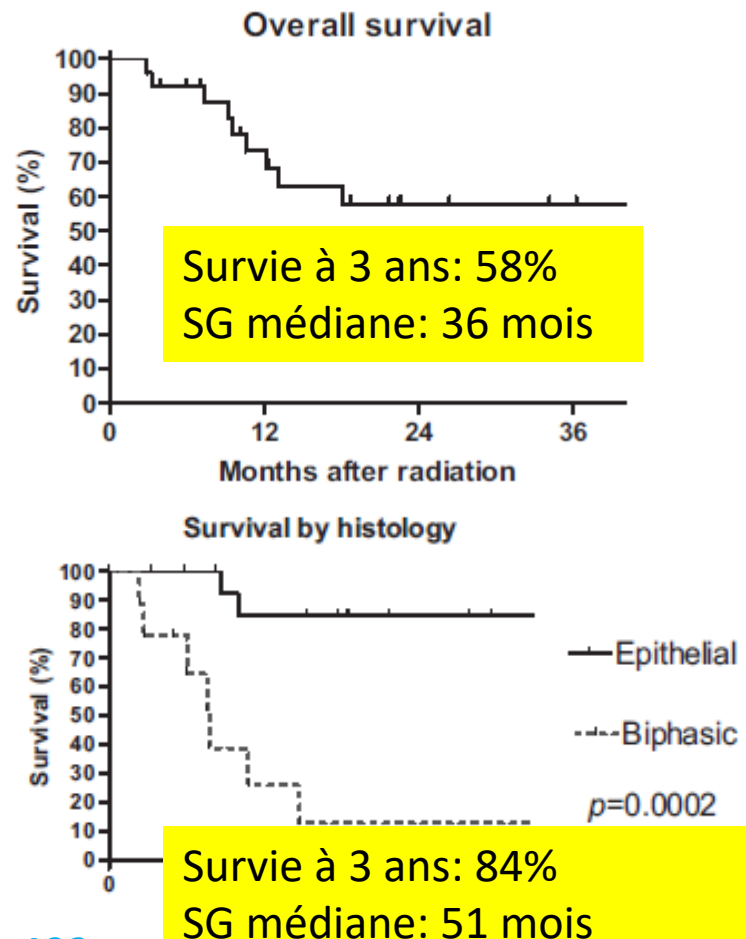
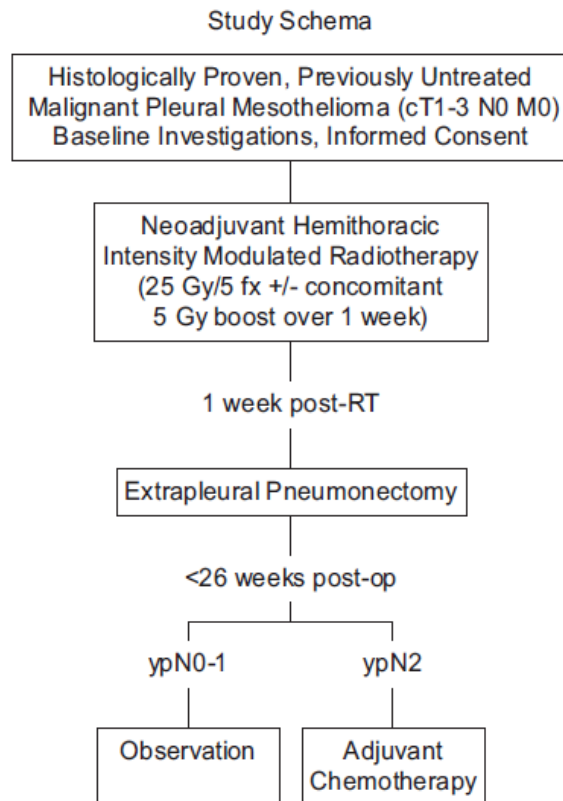
Mac De Perot 2018 (adapté de G. Zalcman)

Essai SMART: évolution de la stratégie multimodale

CT+ EPP+ RT Hémithoracique



RT Hémithoracique +EPP \pm CT



- La RT hémothoracique **adjuvante** dans le MPM en 2019 (ASCO 2018, ERS 2019, AURA 2019):
 - diminue les rechutes locales
 - équipe experte, validation RCP
 - techniques: IMRT, tomothérapie ou l'arc-thérapie sont fortement recommandées afin de limiter le risque de complications, au mieux dans les essais cliniques
- La RT **néo-adjuvante**: essais cliniques uniquement
- BTS 2018: pas d'indications à la RT

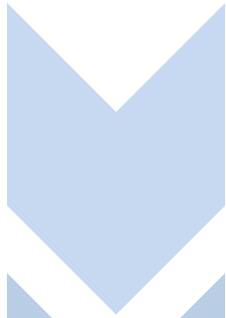
Radiothérapie prophylactique

- Absence d'efficacité sur la prévention des nodules pariétaux métastatiques (essais SMART et PIT)
- ASCO, BTS, ERS 2019: contre
- AURA 2019: Pour: (3x7Gy) dans les 6 semaines maximum après le geste pleural (drainage, thoracoscopie, thoracotomie)/après une chirurgie et mise en évidence d'un envahissement avéré (histologiquement) des orifices thoraciques précédents.

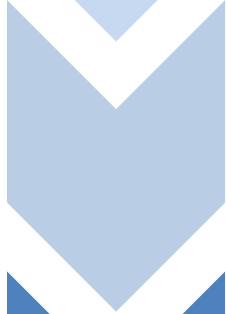
Clive et al. Lancet Oncol 2016
Bayman et al. J Thorac Oncol 2017
Zalcman et al. Lancet Oncol 2016

JCO 2019;Volume 37, Issue 14:1200-09
Transl Lung Cancer Res 2018;7(5):584-592

Quelle PEC du MPM en 2019 ?



- Diagnostic et classification TNM



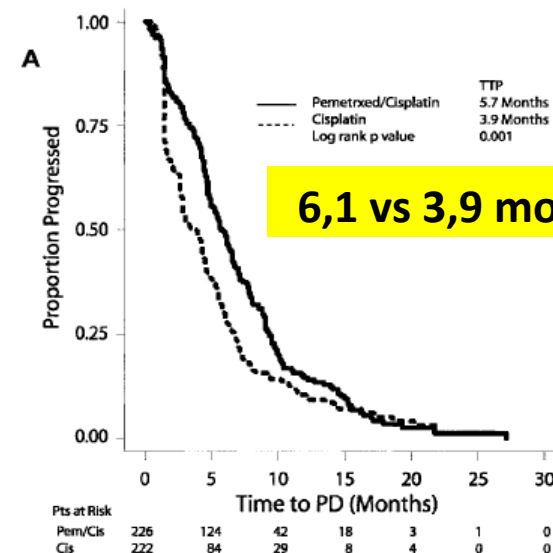
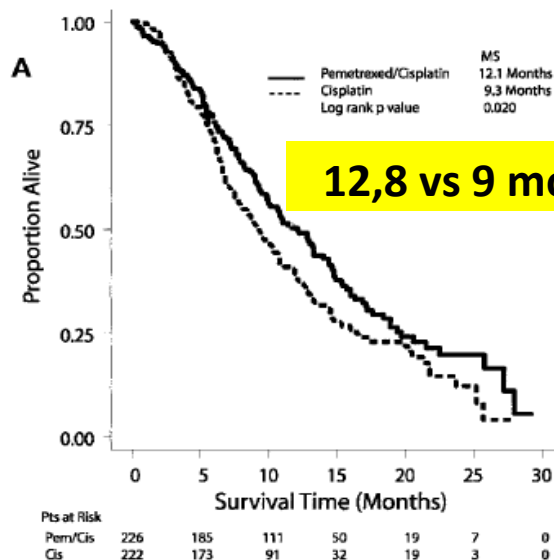
- Traitements loco-régionaux



- Traitement systémique

CT de première ligne dans le MPM

- CT de référence du MPM stade avancé: cisplatine – pemetrexed (6 cycles)



- Carboplatine: taux de réponse < cisplatine, mais même taux de contrôle, de SSP et SG
- Alternative: cisplatine–gemcitabine, vinorelbine

NCCN Guidelines Version 2.2018

Malignant Pleural Mesothelioma

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

FIRST-LINE COMBINATION CHEMOTHERAPY REGIMENS

- Pemetrexed* 500 mg/m² day 1
Cisplatin 75 mg/m² day 1
Administered every 3 weeks (category 1)¹
- Pemetrexed* 500 mg/m² day 1
Cisplatin 75 mg/m² day 1
Bevacizumab 15 mg/kg day 1
Administered every 3 weeks for 6 cycles followed by maintenance bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks until disease progression (category 1)^{2,**}
- Pemetrexed* 500 mg/m² day 1
Carboplatin AUC 5 day 1³⁻⁵
± bevacizumab 15 mg/kg day 1⁶
Administered every 3 weeks for 6 cycles
± maintenance bevacizumab 15 mg/kg (if bevacizumab given in combination with pemetrexed and carboplatin) every 3 weeks until disease progression**
- Gemcitabine 1000–1250 mg/m² days 1, 8, and 15
Cisplatin 80–100 mg/m² day 1
Administered in 3- to 4-week cycles^{7,8}
- Pemetrexed* 500 mg/m² every 3 weeks⁹
- Vinorelbine 25–30 mg/m² weekly¹⁰

SUBSEQUENT SYSTEMIC THERAPY

- Pemetrexed* (if not administered as first-line) (category 1)¹¹
Consider rechallenge if good sustained response at the time initial chemotherapy was interrupted¹²
- Vinorelbine^{13,14}
- Gemcitabine¹⁴⁻¹⁶
- Nivolumab ± ipilimumab^{17,18} (category 2B)
- Pembrolizumab¹⁹

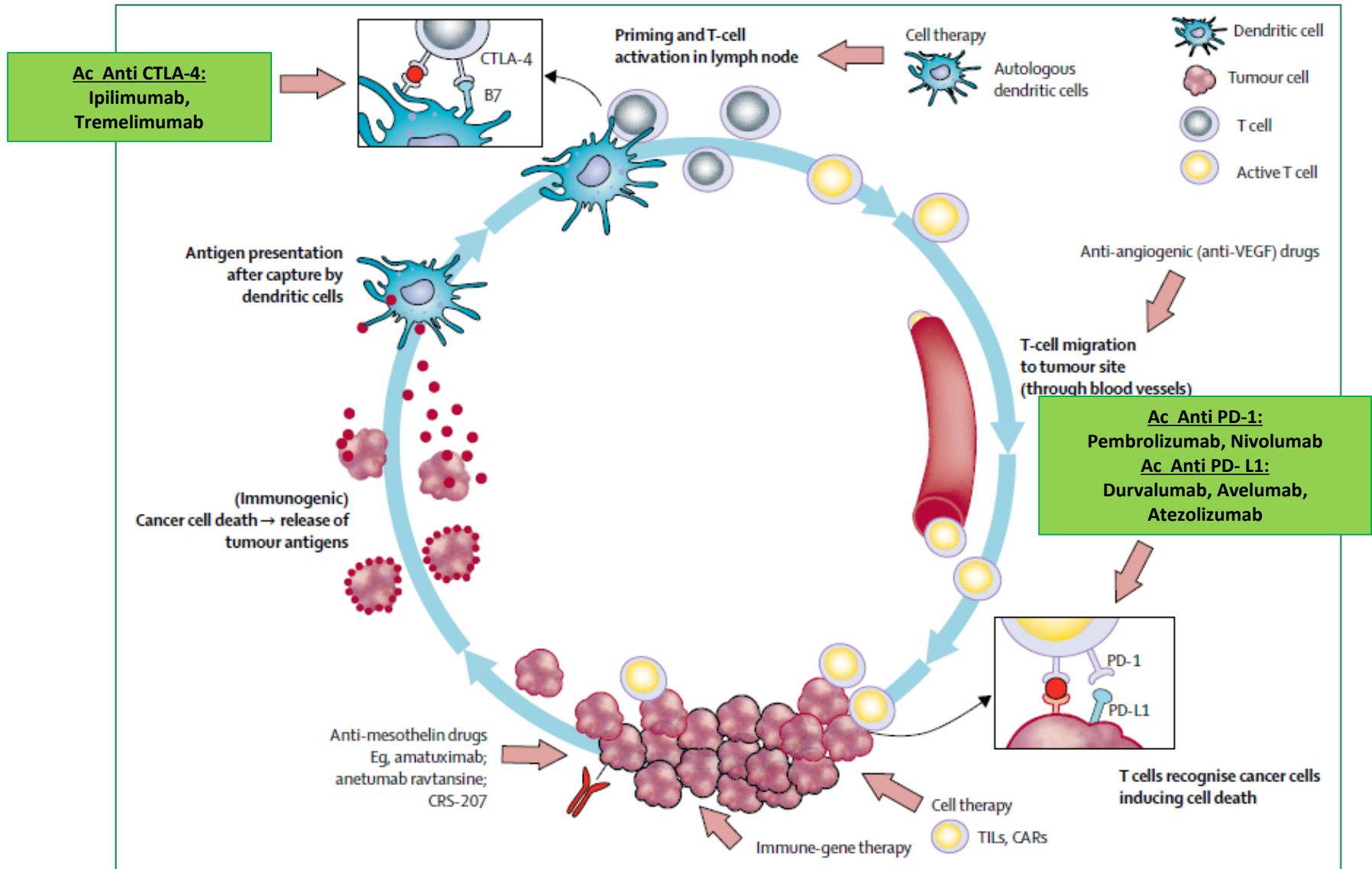
CT de deuxième ligne dans le MPM

- Pas de standard thérapeutique en L2 dans le MPM

| Traitement | Nb patients | Réponse (%) | Survie (mois) |
|-----------------------------|-------------|-------------|---------------|
| Doxorubicie | 11 | 9 | 4,5 |
| Oxiplatine/ Raltitrexed | 43 | 0 | 4,5 |
| Doxo vs Cyclophosphamide | 6/5 | 0/0 | - |
| Pemetrexed | 28 | 21 | 9,8 |
| Pemetrexed/ Carboplatine | 11 | 18 | 8,6 |
| Gemcitabine | 15 | 2 | 4,9 |
| Vinorelbine | 33 | 0 | 5,4 |
| Erlotinib/Bvc | 24 | 0 | 5,8 |

Immunothérapie dans le MPM:

Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI)



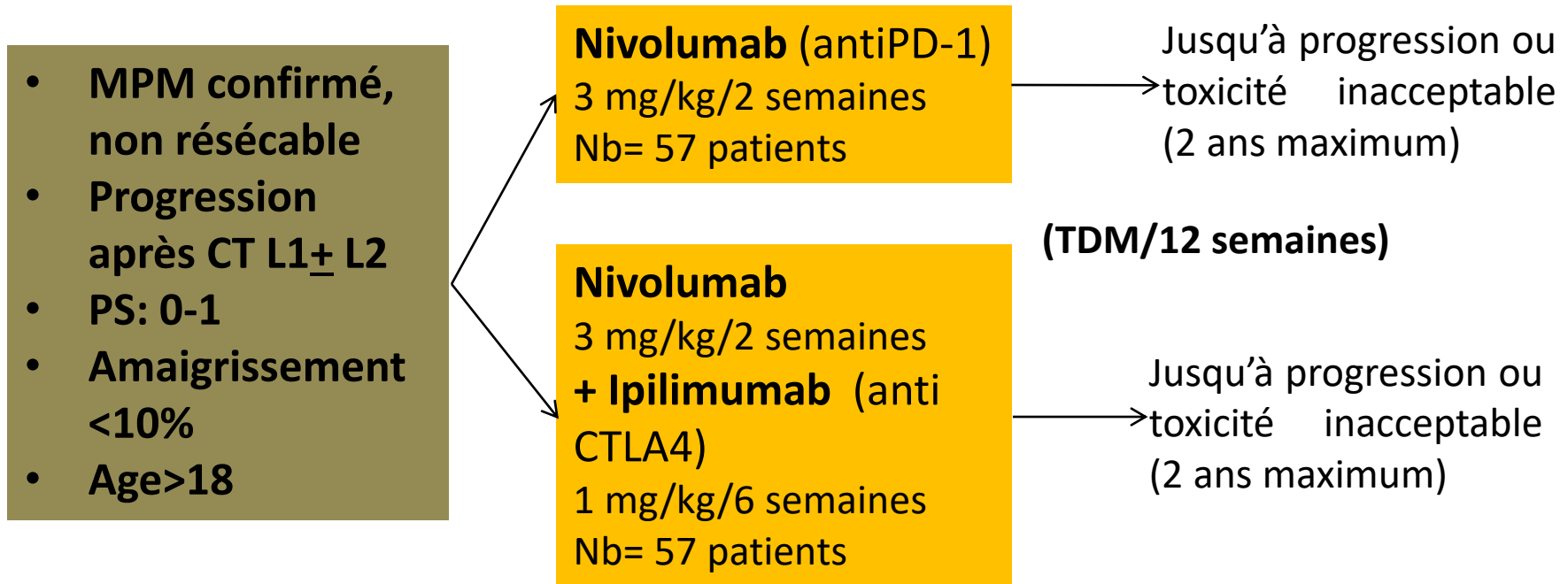
Premiers résultats des ICI dans le MPM

| Target | Drug | Population | Nb | ORR % | DCR % | PFS (mois) | OS (mois) | PD-L1 IHC status |
|-----------------------|---|----------------------|--------------------|---------------|-------------|---------------|----------------|---|
| PD-1 | Pembrolizumab (KEYNOTE-028) | L2 | 25 | 20 | 72 | 5,4 | 18 | All patients PD-L1 + |
| PD-1 | Nivolumab (NivoMES trial) | > L1 | 33 | 24 | 50 | 3,6 | NR | Trend for correlation with OR |
| PD-L1 | Avelumab (JAVELIN) | Salvage, any line | 53 | 9,4 | 57 | 4,3 | NR | Trend for correlation with median PFS |
| PD-1 +/- CTLA-4 | Nivolumab + ipilimumab vs nivolumab alone (MAPS-2) | L2/L3 | 125 (62/ 63) | 25,9/ 18,5 | 50/ 44,1 | 5,6/ 4 | 15,9 / 11,9 | Correlation with OR (p=0,003 if ≥1%) |
| PD-1 + CTLA-4 | Nivolumab + ipilimumab (INITIATE) | L2/L3 | 34 | 30 | 68 | NA | NA | NA |

Immunothérapie dans le MPM:

Mesothelioma Anti-PD-1 Study 2-IFCT 1501 (MAPS 2) 

Lancet Oncol 2019



- Taux de réponse: 18, 5 % et 25,9 %.
- Taux de contrôle de la maladie: 44,4 % et 50 %
- Survies globales médianes: 12 et 16 mois
- Toxicité gérable (diarrhée, prurit)

L'immunothérapie (Nivo+/- Ipi): nouvelles options en traitement de L2/L3 dans le MPM en échappement thérapeutique

- Validation par les recommandations NCCN 2018**
- Les autres guidelines: en attente des résultats des ECR phase II et III**



NCCN Guidelines Version 2.2018 Malignant Pleural Mesothelioma

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

FIRST-LINE COMBINATION CHEMOTHERAPY REGIMENS

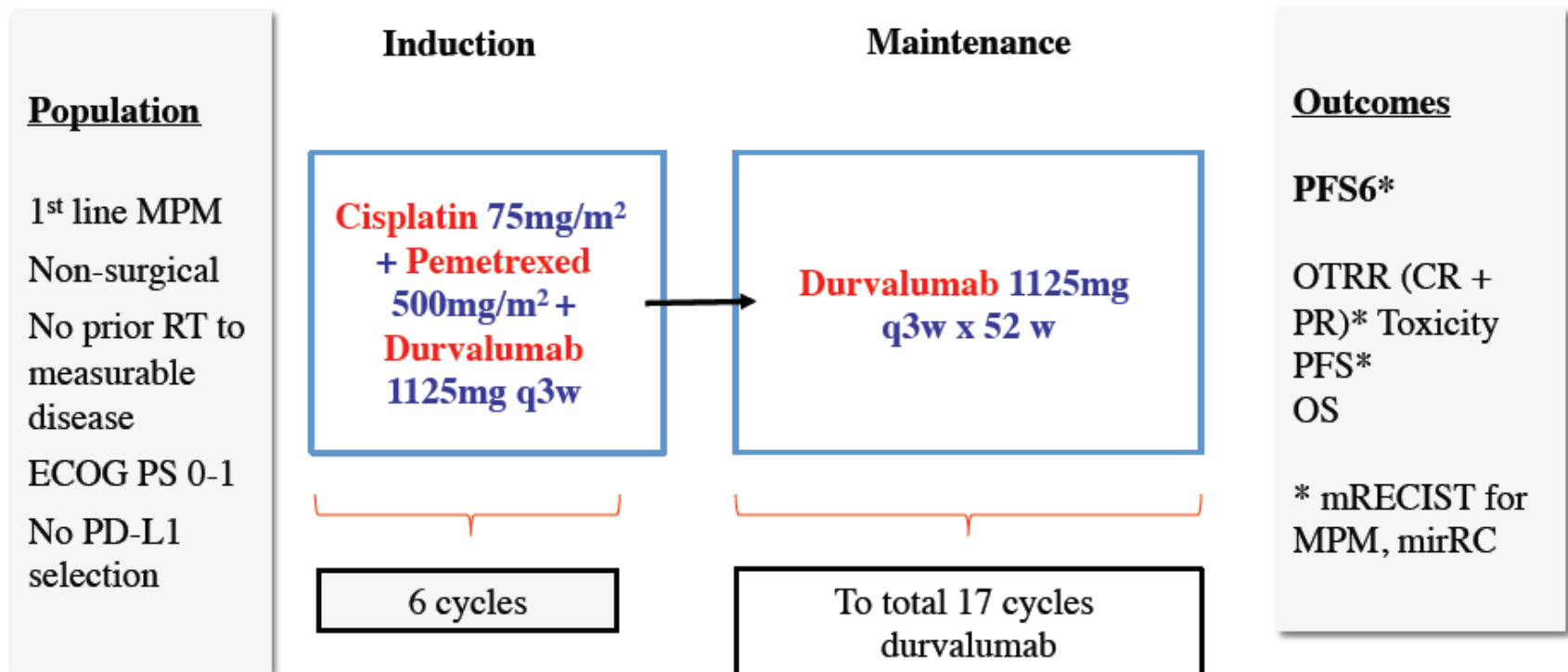
- Pemetrexed* 500 mg/m² day 1
Cisplatin 75 mg/m² day 1
Administered every 3 weeks (category 1)¹
- Pemetrexed* 500 mg/m² day 1
Cisplatin 75 mg/m² day 1
Bevacizumab 15 mg/kg day 1
Administered every 3 weeks for 6 cycles followed by
maintenance bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks until disease
progression (category 1)^{2,**}
- Pemetrexed* 500 mg/m² day 1
Carboplatin AUC 5 day 1³⁻⁵
± bevacizumab 15 mg/kg day 1⁶
Administered every 3 weeks for 6 cycles
± maintenance bevacizumab 15 mg/kg (if bevacizumab given in
combination with pemetrexed and carboplatin) every 3 weeks until
disease progression**
- Gemcitabine 1000–1250 mg/m² days 1, 8, and 15
Cisplatin 80–100 mg/m² day 1
Administered in 3- to 4-week cycles^{7,8}
- Pemetrexed* 500 mg/m² every 3 weeks⁹
- Vinorelbine 25–30 mg/m² weekly¹⁰

SUBSEQUENT SYSTEMIC THERAPY

- Pemetrexed* (if not administered as first-line) (category 1)¹¹
Consider rechallenge if good sustained response at the time
initial chemotherapy was interrupted¹²
- Vinorelbine^{13,14}
- Gemcitabine¹⁴⁻¹⁶
- Nivolumab ± ipilimumab^{17,18} (category 2B)
- Pembrolizumab¹⁹

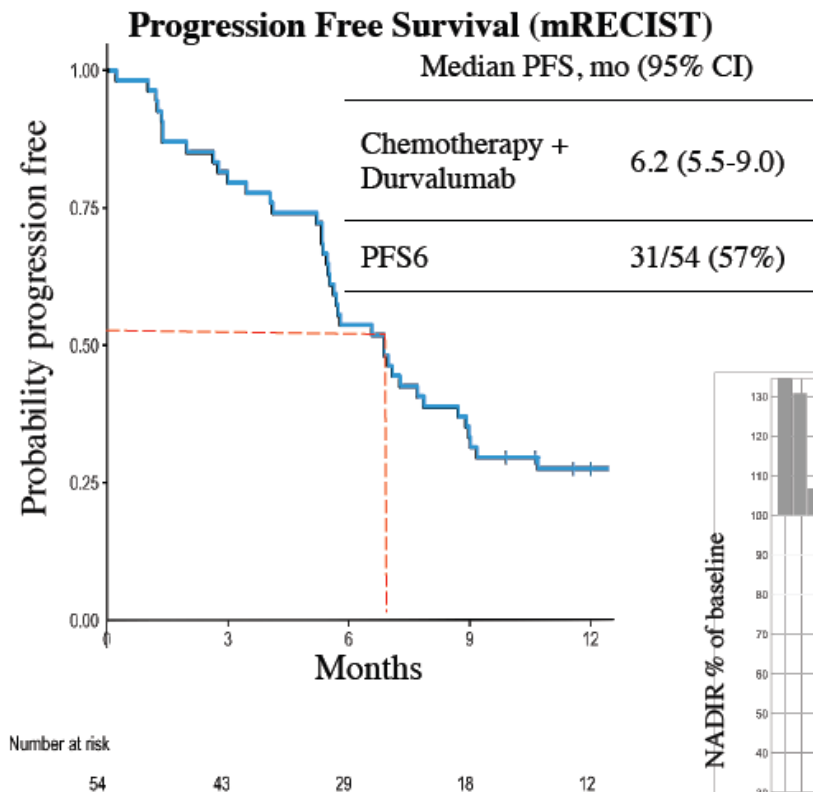
Durvalumab avec CT de L1 dans le MPM (DREAM)

Trial design – Single-arm, multicentre phase II trial with a safety run-in, N= 56

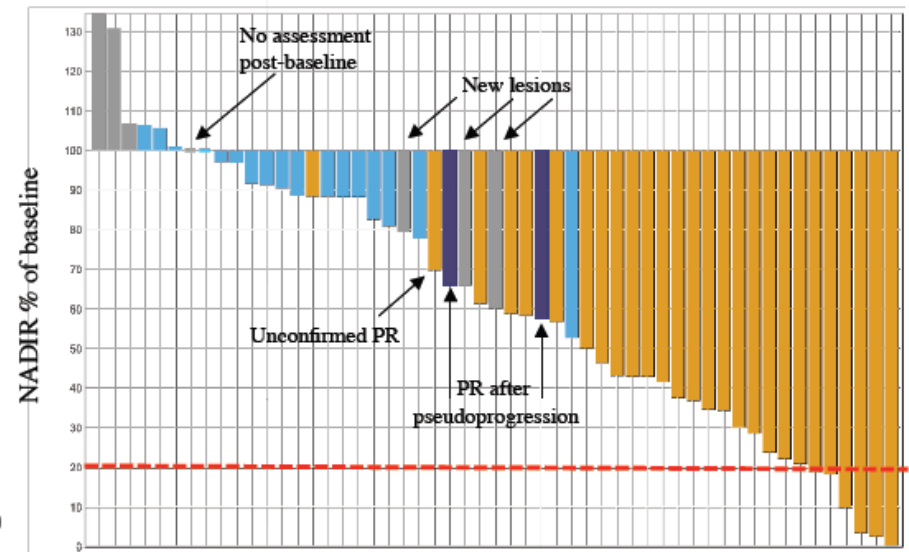
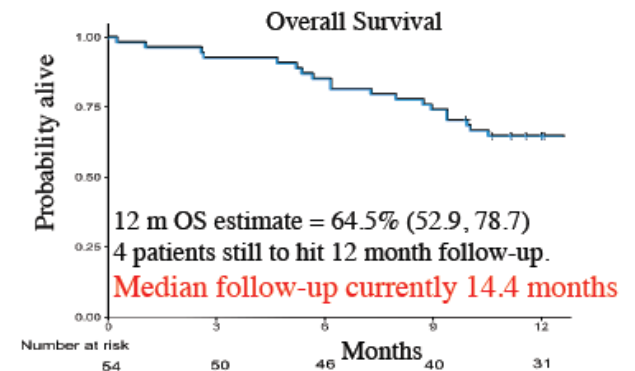


D'après G. Zalcman; cours du GOLF 2018

A. Nowak et al. J of Thoracic Oncology 2018; 13 No. 10S



Confirmed ORR= 48% (mRECIST)
DCR= 85%



- El Grade 3-5: 36 /54 (neutropenie, nausée, anémie, fatigue
- El immunologique: 17/54, ↑lipase, pancréatite , atteinte rénale

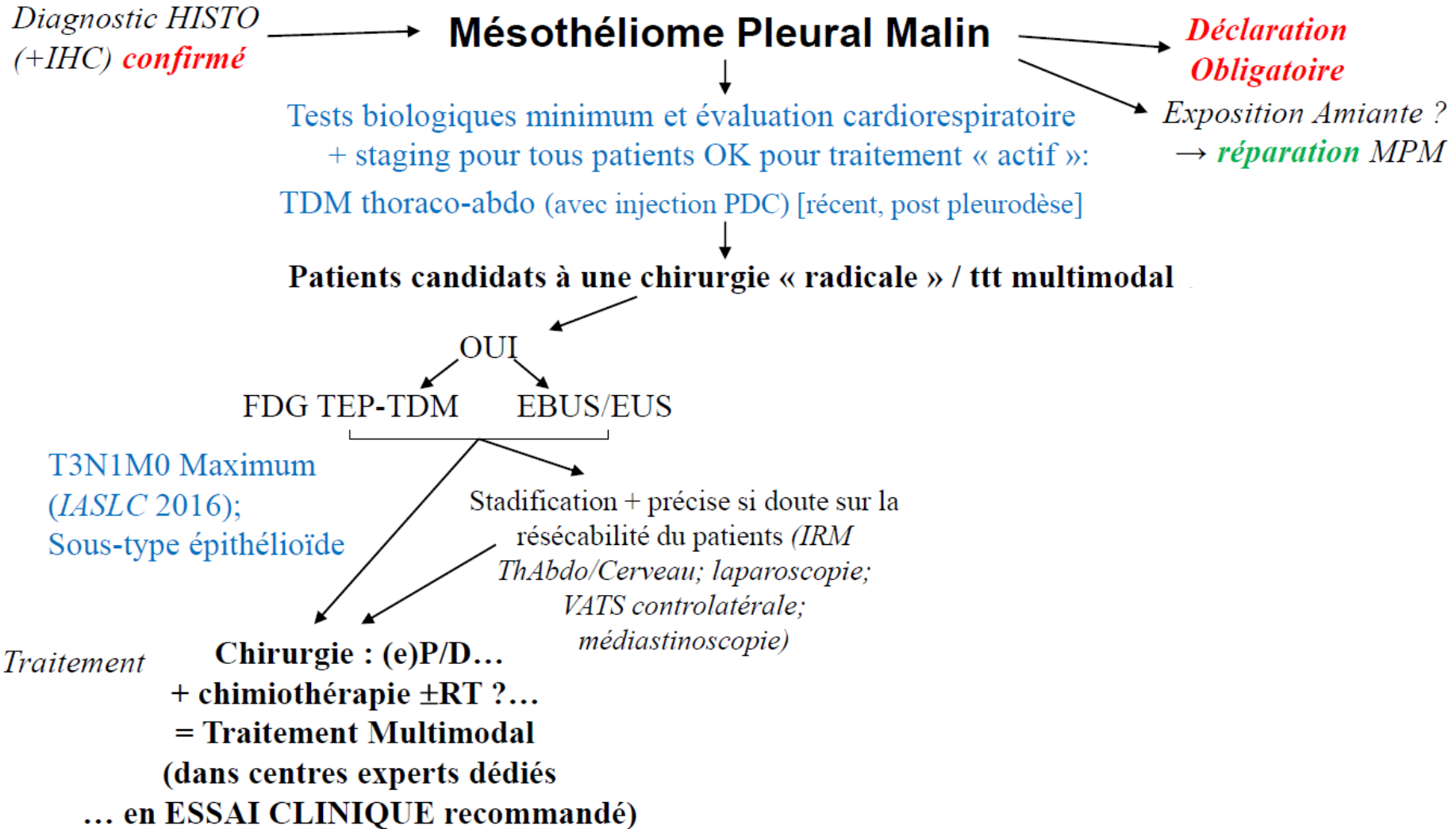
D'après G. Zalcmann cours du GOLF 2018

A. Nowak et al. J of Thoracic Oncology 2018; 13 No. 10S

Traitements intra-pleuraux

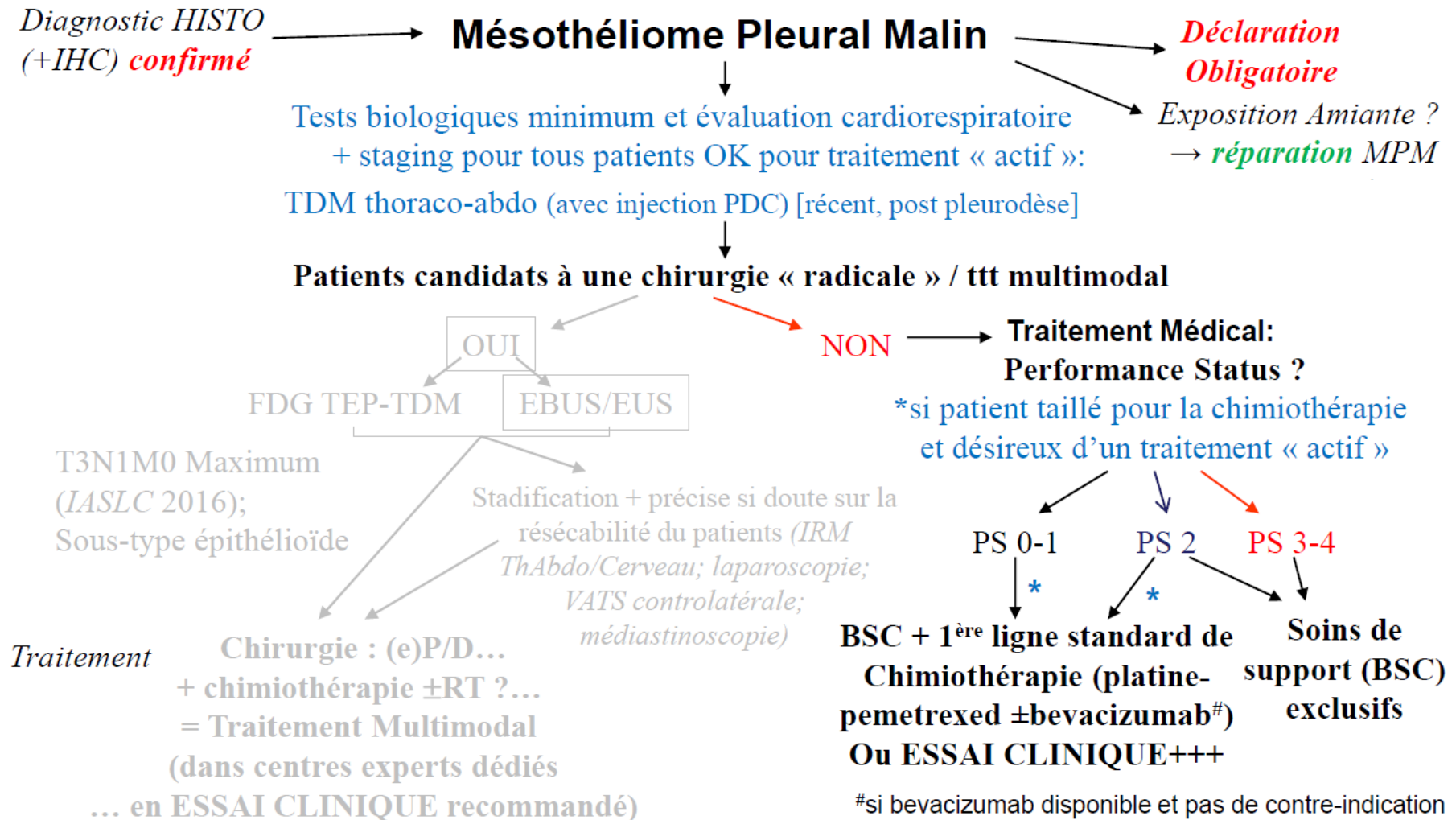
- La chimiothérapie intra-pleurale, \pm hyperthermie, ne peut être proposée en dehors d'essais cliniques.
- La thérapie photodynamique intra pleurale est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques.
- L'immunothérapie intra pleurale n'est pas évaluée.
- **Il n'y a actuellement aucune place pour les TT intrapleuraux hors essais cliniques**

Prise en charge du MPM en 2019



D'après Arnaud SCHERPEREEL:recommandations et avancées en 2019

Prise en charge du MPM en 2019



D'après Arnaud SCHERPEREEL: recommandations et avancées en 2019

Take home messages

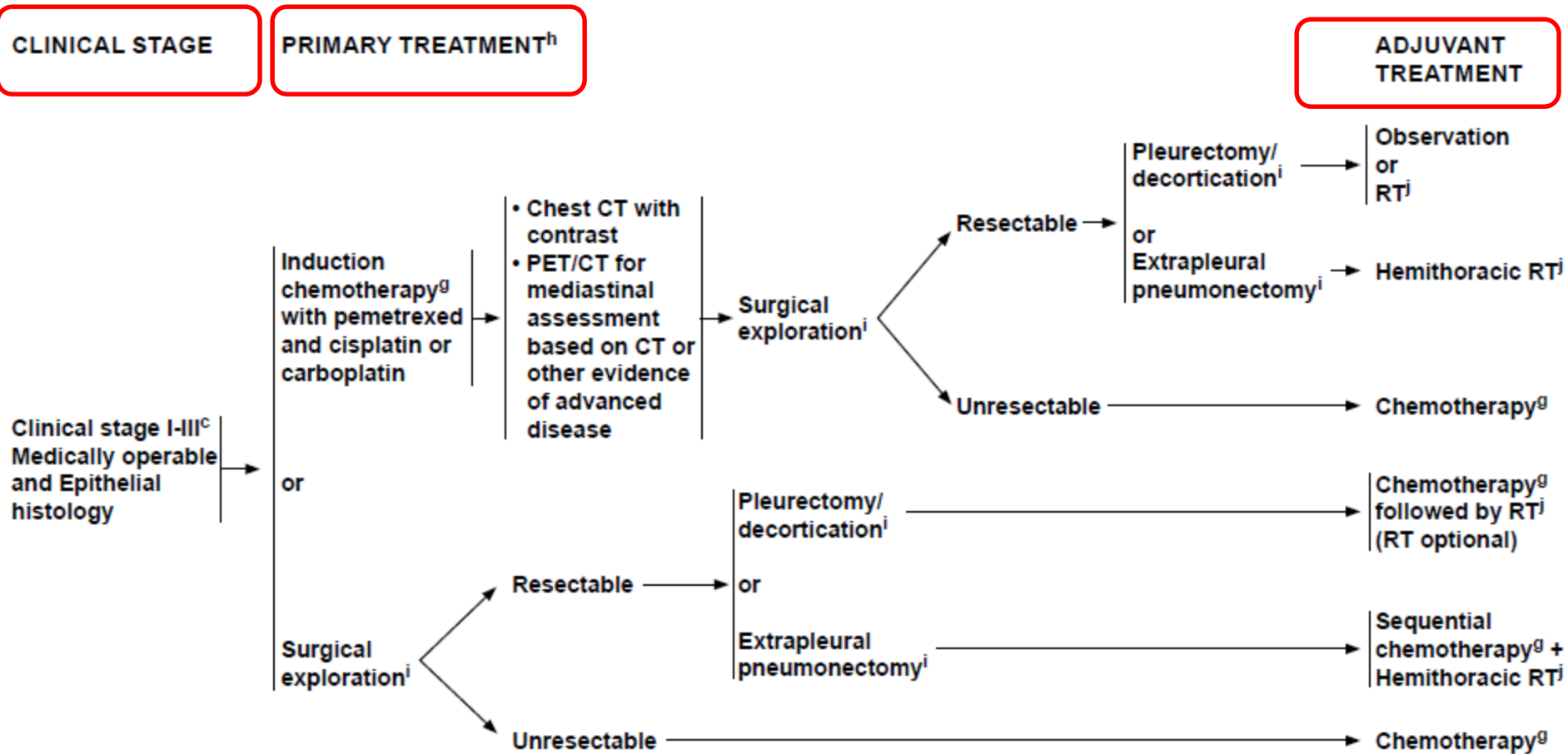
- Diagnostic: thoracoscopie d'emblée, IHC
- Chirurgie: cytoréduction, PD > PPE
- Chimiothérapie de L1: sel de platine-pemetrexed \pm Bevacizumab (<75 ans)
- Immunothérapie en L2: Nivolumab \pm Ipilimumab
- Actuellement: pas de bénéfice médical du un dépistage systématique du MPM

Extended pleurectomy decortication: the current role

Rocco Bilancia¹, Marco Nardini², David A. Waller³

- P/D: plusieurs types d'interventions
- La P/D élargie comporte une résection diaphragmatique et/ou péricardique similaire PPE,
- Cytoréduction maximale préservant le tissu pulmonaire: meilleure accessibilité aux traitements adjuvants, sauf RT
- MPM épithélioïde de stades précoces T1, T2 voire T3 pour certaines équipes, sans atteinte ganglionnaire médiastinale, sans atteinte pariétale ou extra-thoracique
- Mortalité: 1-4%, médiane de SG: 12,2 mois
- Essai en cours: MARS 2 (P/D élargie en approche multimodale)

Prise en charge du MPM en 2019



Une version actualisée des critères RECIST modifiés pour le mésothéliome pleural malin vient d'être publiée par Nowak et Armato et a été validée par *l'international mesothelioma interest group (IMIG) (88)*.

- *Les principales modifications recommandées sont les suivantes dans les critères Modified RECIST 1.1 :*
 - Diminution de l'épaisseur d'une lésion minimale mesurable de 10 mm à 7 mm pour le MPM.
 - Lors du suivi des (6 maximum) mesures aux mêmes sites entre les scanners, si une lésion persiste mais devient impossible à mesurer correctement, on lui affectera par défaut une valeur de 2 mm.
 - 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 ; les mesures de la plèvre ne doivent pas alors dépasser 2 même si 6 mesures sont sélectionnées.
 - 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.
 - 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.

Facteurs Pronostiques dans le MPM (ERS 2019)

Progress in prognostication

- **Prognostic value of**
 - Tumour volumetric assessment
 - Tumour thickness measured at 3 zones of hemithorax: upper, middle, lower
- **Mesothelioma-specific composite prognostic scores**
 - Decision tree analysis (*Brims, JTO 2016*): weight loss, histological subtype, PS, Hb, albumin
- **Patient-reported outcomes (PROMS)**

RT dans le MPM: NCCN 2018

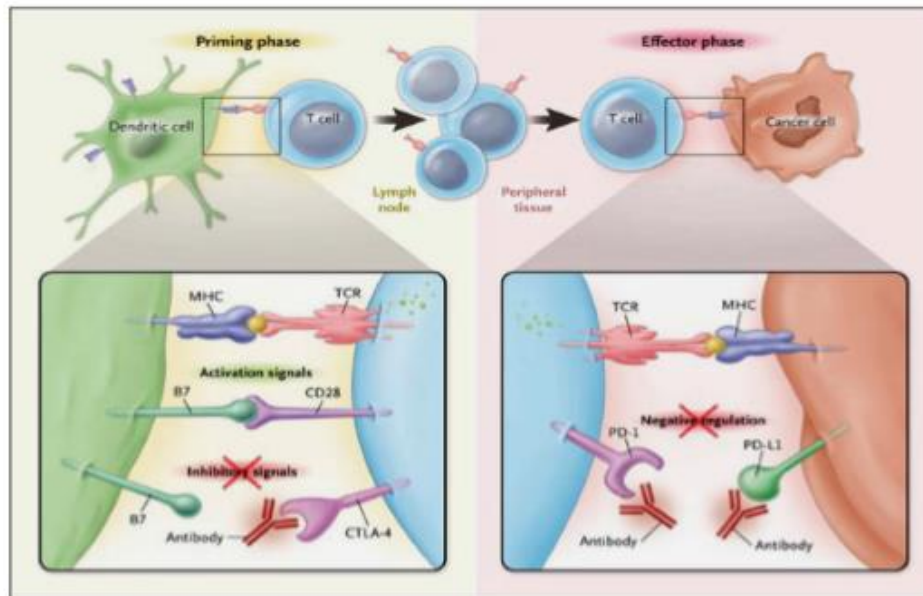
Recommended Doses for Radiation Therapy

| Treatment type | Total dose | Fraction size | Treatment duration |
|--|----------------------|---------------|----------------------|
| <u>Postoperative after EPP</u> | | | |
| Negative margins | 50–54 Gy | 1.8–2 Gy | 5–6 weeks |
| Microscopic-macroscopic positive margins | 54–60 Gy | 1.8–2 Gy | 6–7 weeks |
| <u>Palliative</u> | | | |
| Chest wall pain from recurrent nodules | 20–40 Gy or 30 Gy | ≥4 Gy 3 Gy | 1–2 weeks 2 weeks |
| Multiple brain or bone metastasis | 30 Gy | 3 Gy | 2 weeks |
| <u>Post pleurectomy/decortication</u> | | | |
| Negative margins | 45 Gy–50.4 Gy | 1.8 Gy–2.0 Gy | 5–6 weeks |
| Microscopic positive margins | 50 Gy–54 Gy | 1.8 Gy–2.0 Gy | 5–6 weeks |

Immunothérapie dans le MPM:

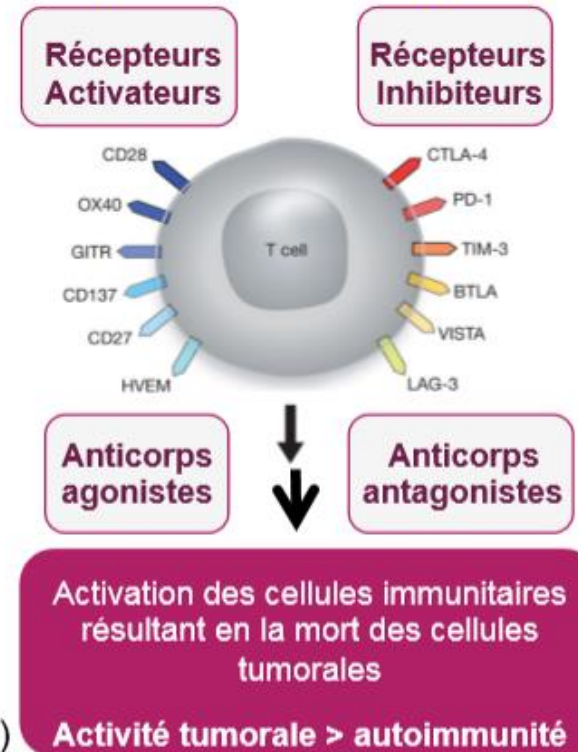
Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

Ribas et al NEJM 2012



- **Anti-CTLA-4** (Ipilumimab, Tremelimumab)
- **Anti-PD-1** (Pembrolizumab, Nivolumab...)
- **Anti-PD-L1** (Avelumab, Durvalumab, Atezolizumab...)

Checkpoints Inhibitors] (ICI)

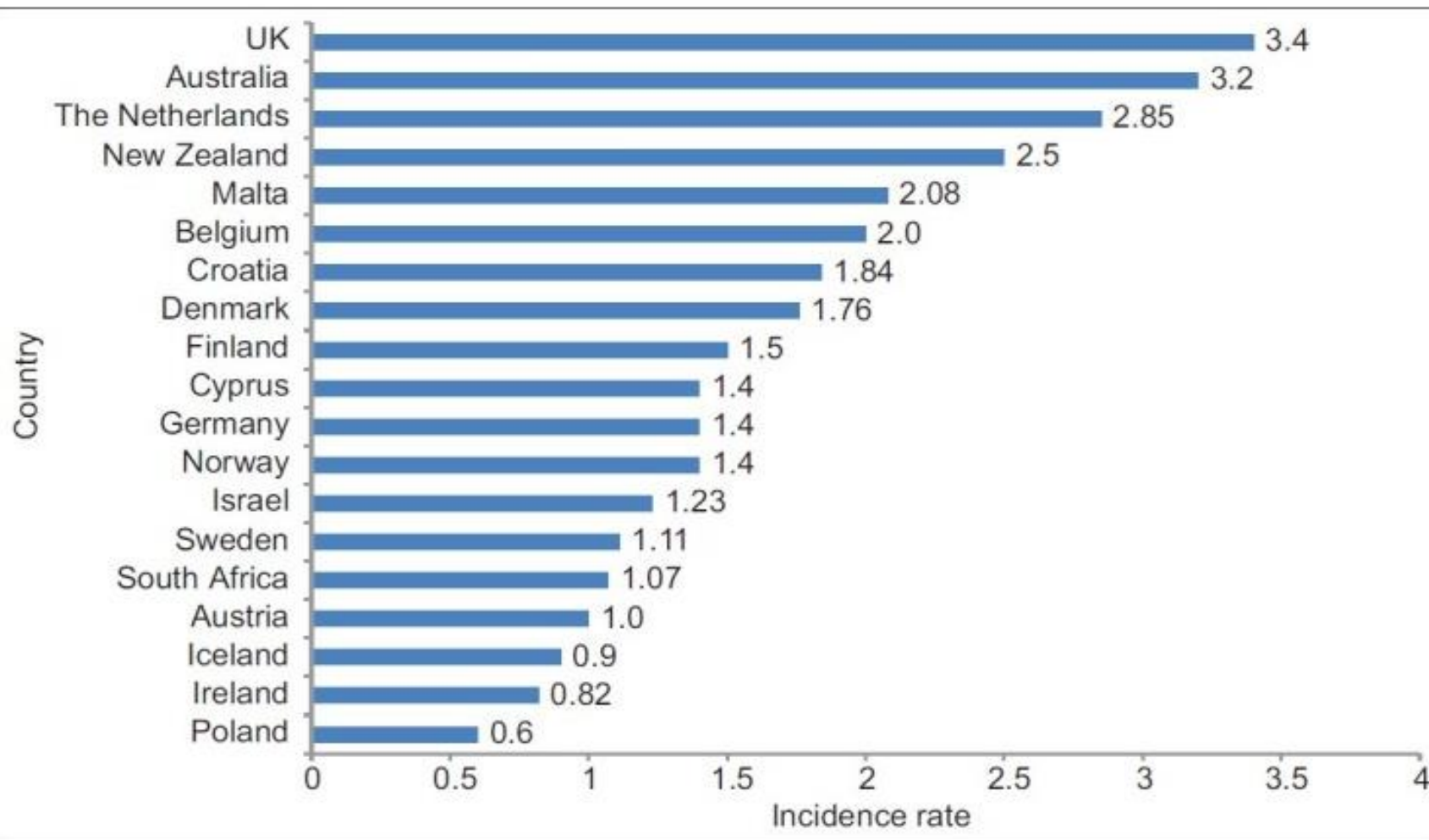


D'après A. Scherpereel, cours du GOLF 2017

Premiers résultats des ICI dans le MPM (*± MM péritoneal)

| Target | Drug(s) (reference) | NCT | Population | N (pts) | ORR (%) | DCR (%) | PFS (months) | OS (months) | PD-L1 IHC status |
|---------------|---|---------------------|---|----------------|--------------|------------|--------------|--------------|--|
| PD-1 | Pembrolizumab (KEYNOTE-028) (43) | 02054806 | Second line | 25 | 20 | 72 | 5.4 | 18 | All patients were PD-L1 IHC positive |
| PD-1 | Pembrolizumab (48) | 02399371 | Second line | 35 | 21 | 77 | 6.2 | NR | Did not correlate to response |
| PD-1 | Nivolumab (NivoMES trial) (47) | 02497508 | Beyond first line | 33 | 24 | 50 | 3.6 | NR | Trend for correlation with OR |
| PD-L1 | Avelumab (JAVELIN) (46) | 01772004 | Salvage, any line | 53 | 9.4 | 57 | 4.3 | NR | Trend to correlate with median PFS |
| PD-1 | Pembrolizumab (K O'Byrne, iMig 2018) | Retrospective audit | ≥2nd line (PS 0-1; 2 nd line only) | 93 (35) | 18 (37) | | 3.1 (3.7) | 7.0 (10.2) | Correlation with OR (if >5%) and PFS; trend for OS if >50% |
| PD-1 ± CTLA-4 | Nivolumab + Ipilimumab vs Nivo alone (MAPS-2) (44-45) | 02716272 | Second/third line | 125 (62 vs 63) | 25.9 vs 18.5 | 50 vs 44.1 | 5.6 vs 4 | 15.9 vs 11.9 | Correlation with OR (p=0.003 if ≥1%); trend for OS (Nivo) |
| PD-1 + CTLA-4 | Nivo + Ipi (INITIATE) (P Baas, iMig 2018) | | 2 nd /3 rd line PS≤2 * | 34 | 30 | 68 | NA | NA | NA |
| PD-L1 | Cisplatin-Pemetrexed x6 + Durvalumab (DREAM) (A Nowak, iMig 2018) | | First line | 54 | 58 | 87 | NA | NA | NA |

(NR = not reached; NA = not available yet)



Chirurgie palliative

- P/D ou pleurectomie partielle:
 - Améliorer la QDV,
 - Libérer le poumon, améliorer la fonction respiratoire
- Le talcage sous thoracoscopie : méthode de référence/
drainage
- Pleurectomie partielle (VATS) vs pleurodèse par drain
thoracique
 - Résultats équivalents
 - Moins de complications avec le drain

Chirurgie palliative

- Une symphyse pleurale (talcage) doit être systématiquement proposée si épanchement pleural symptomatique, sauf si une chirurgie « radicale » (P/D ou PPE)/ est envisagée ou incertitude diagnostique
- Un cathéter pleural tunnélisé à demeure peut être envisagé en cas de pleurésie symptomatique et récidivante après talcage