



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++, pericarde, péritoine)
- Facteur de risque:
 - Amiante
 - Facteurs génétiques (perte d'expression de BAP1)
- Incidence: 10-29/million (USA-Europe) (homme 16 cas / 10^6 et femmes 1,6 cas/ 10^6)
- Incidence en augmentation, pic d'incidence en 2030 ?



Photos d'Arnaud SCHERPREEEL

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

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

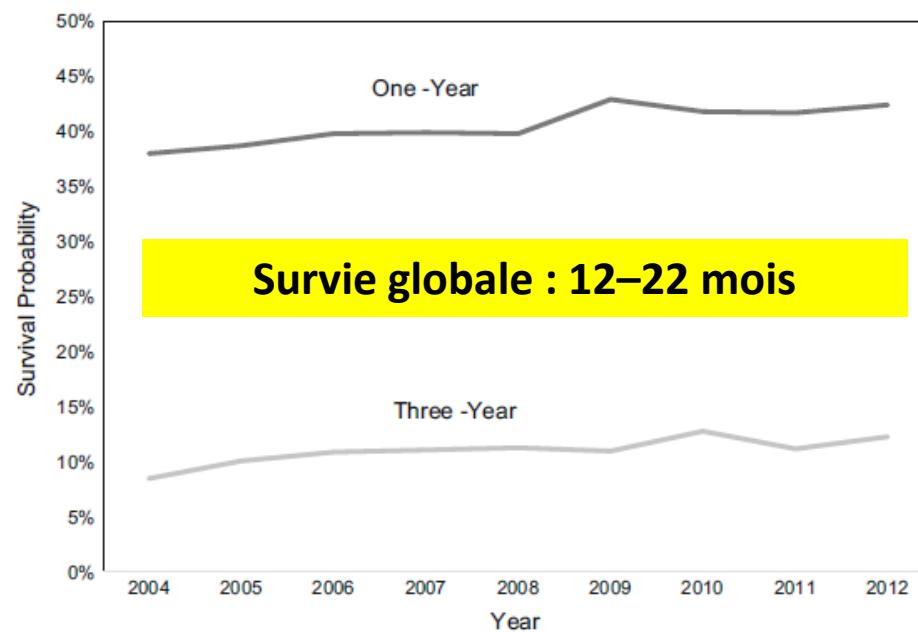


ORIGINAL SCIENTIFIC REPORT

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. Armstrong 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: 10.1183/09031996.00063109
Copyright ©ERS Journals Ltd 2010

ERS/ESTS TASK FORCE

Soon New !!!



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 Meerbeek, D. Waller and W. Weder

6

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-Sánchez
Coordinatrice



Mésothéliome pleural

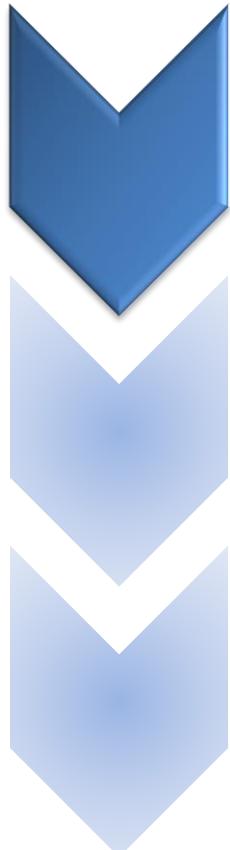
Edition 2018



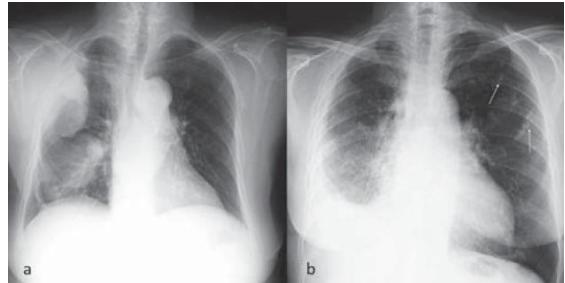
ONCORIF
Réseau Régional de Cancérologie
Île-de-France

2018

Quelle PEC du MPM en 2019 ?



- Diagnostic et classification TNM
- Traitements loco-régionaux
- Traitement systémique



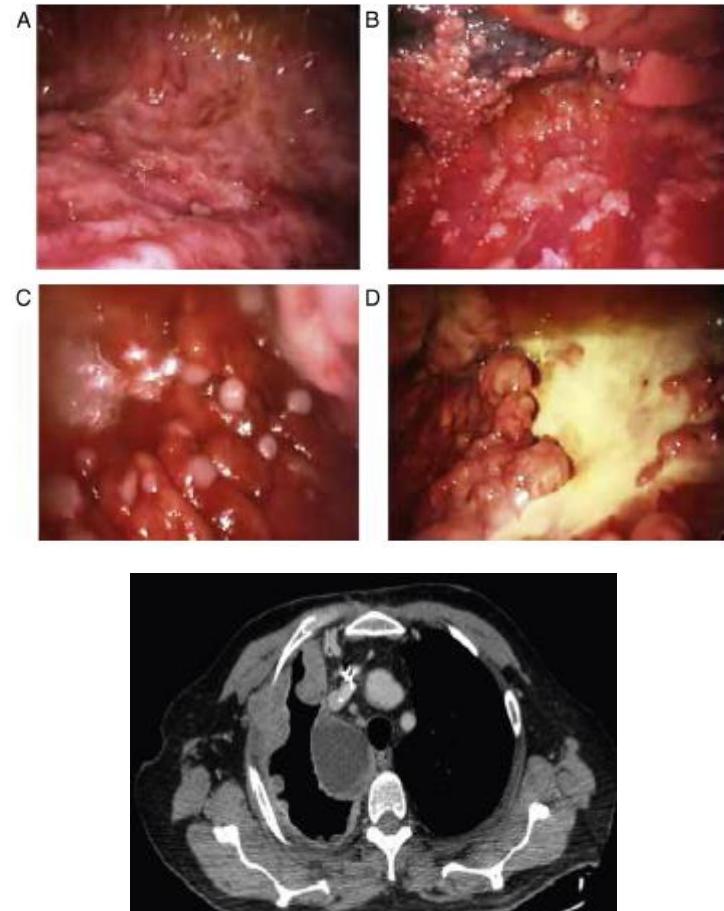
Diagnostic de MPM: Clinician's point of vue



- 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 %

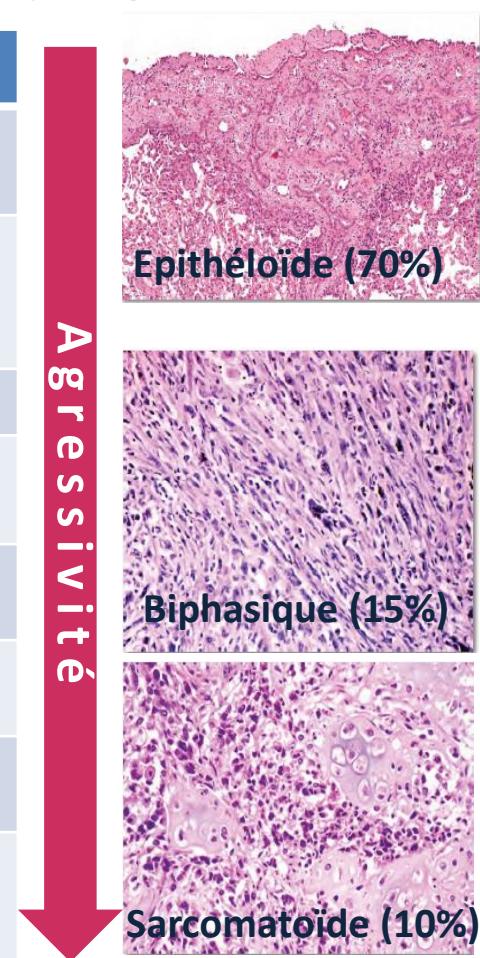


Diagnostic de MPM:

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)



Imagerie dans le MPM

Tous les patients



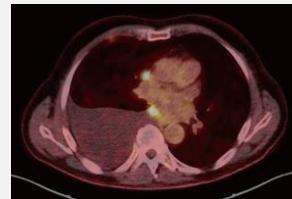
Rx Thorax

Tous les patients,
candidats à un
traitement



TDM
Thorax/
abdomen

Patients,
candidats à une
CH et CT



PET scan

EBUS/EUS

Patients
borderline à
une résection
avant tt radical

IRM

Laparoscopie
VATS
controlatérale

Médiastinoscopie

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

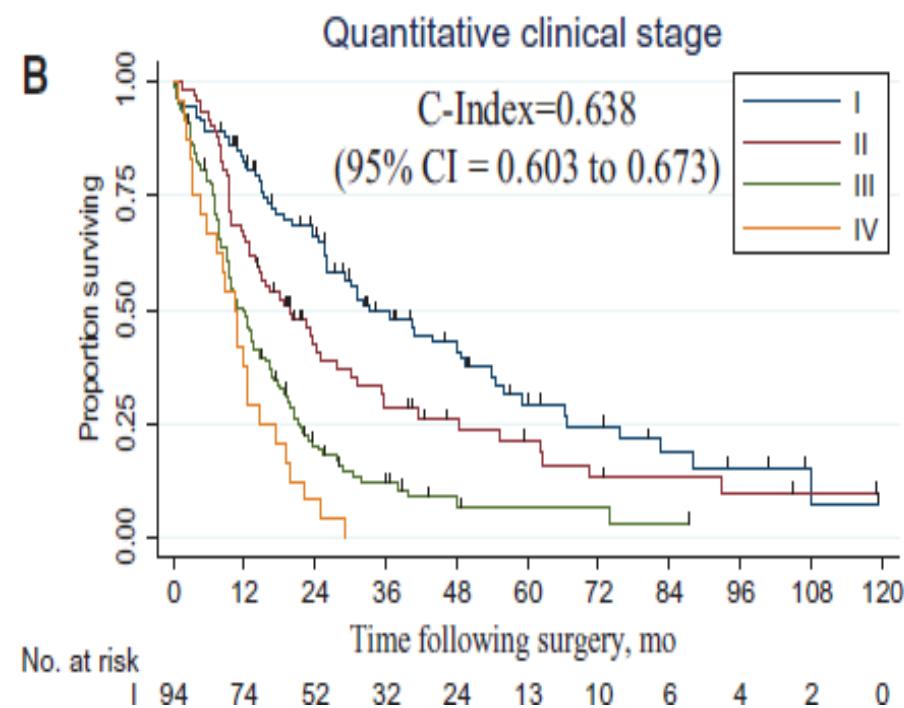
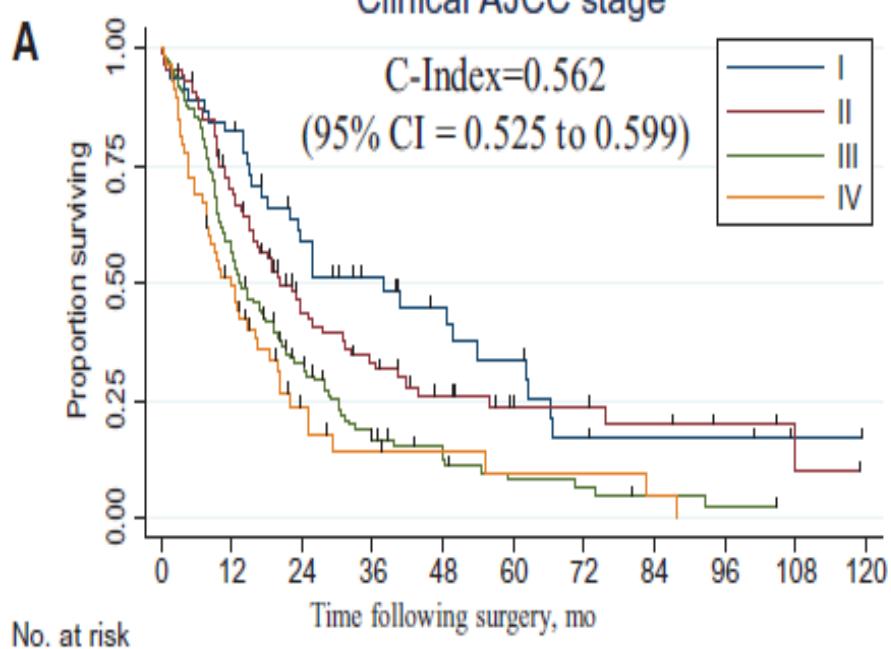
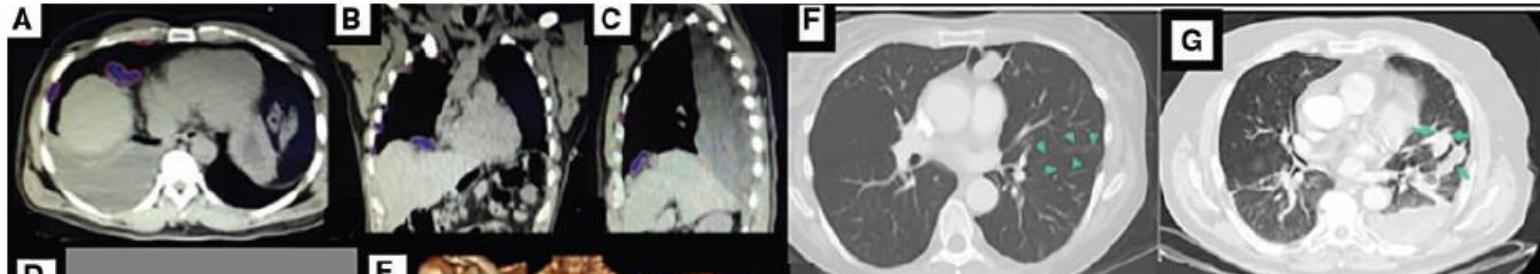
N Adénopathies	Nx	Envahissement loco-régional inconnu.
	N0	Absence d'atteinte ganglionnaire.
	N1	Atteinte homolatérale des ganglions thoraciques.
M	N2	Atteinte des ganglions thoraciques controlatéraux ou des ganglions sus-claviculaires homo ou controlatéraux.
M0	M0	Pas de métastases à distance
M1	M1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



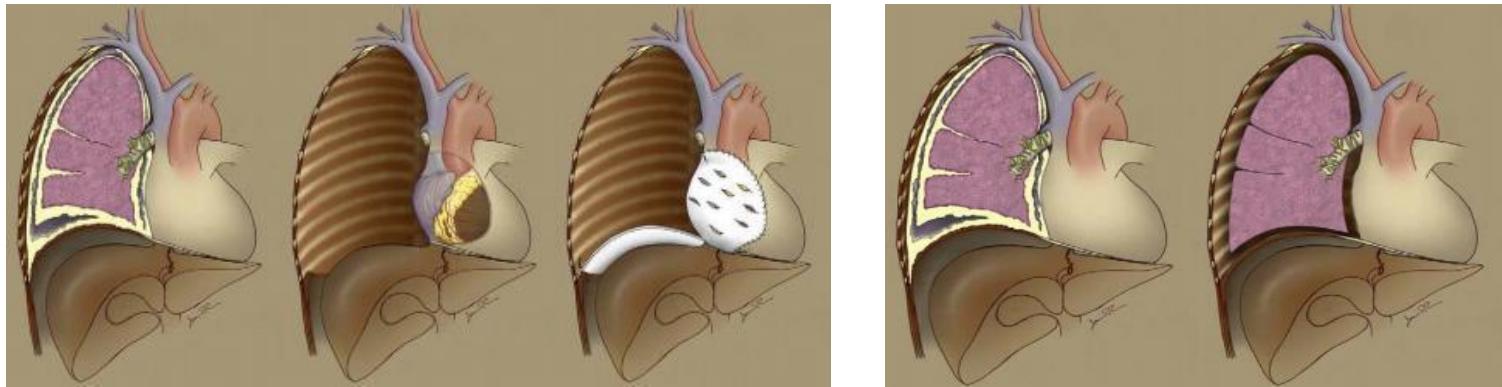
Quelle PEC du MPM en 2019 ?



- Diagnostic et classification TNM
- Traitements locorégionaux
- Traitement systémique

Chirurgie dans le MPM

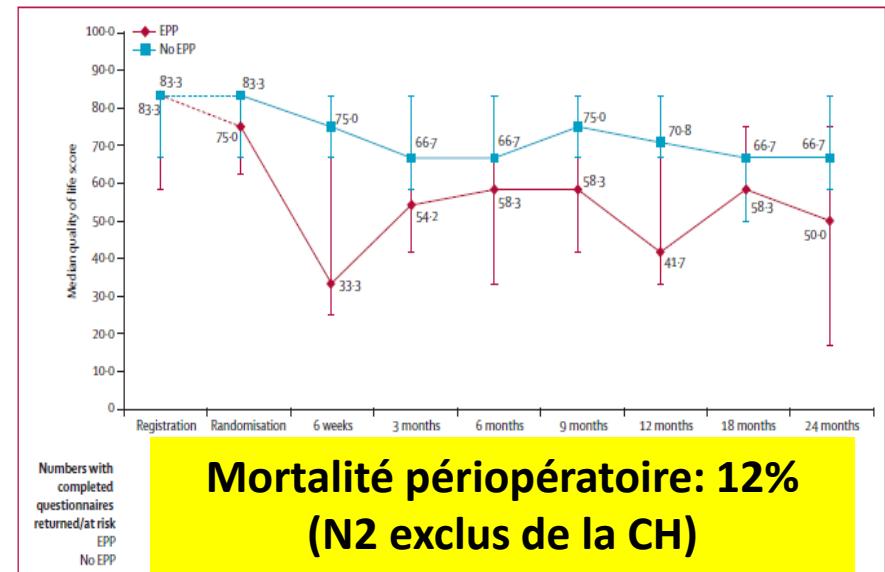
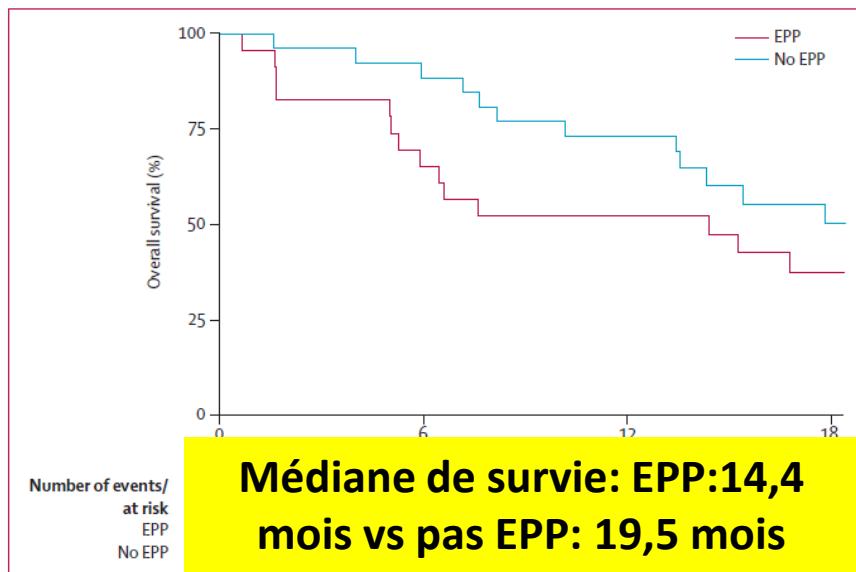
- Contrôler un épanchement pleural récidivant
- Permettre l'application de modalités thérapeutiques intra-pleurales
- Effectuer une **cytoréduction** tumorale maximale:
 - Objectif: résection macroscopiquement complète (R1)
 - Deux modalités: pleurectomie-décortication (P/D) et la pneumonectomie extrapleurale (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-t-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

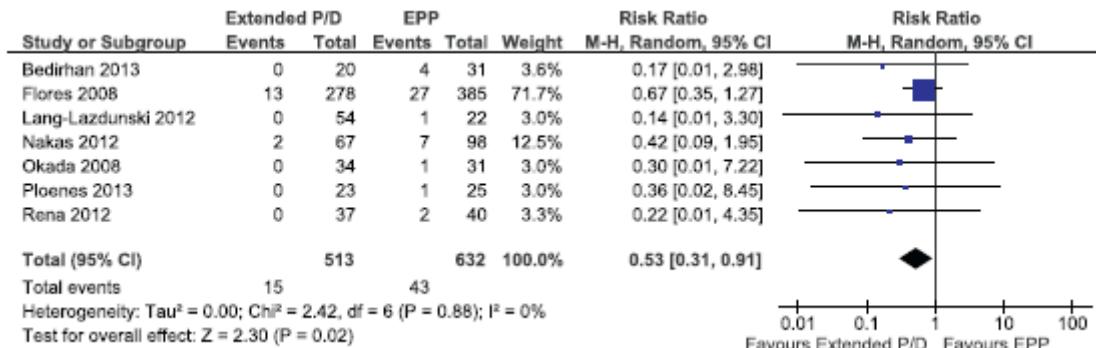




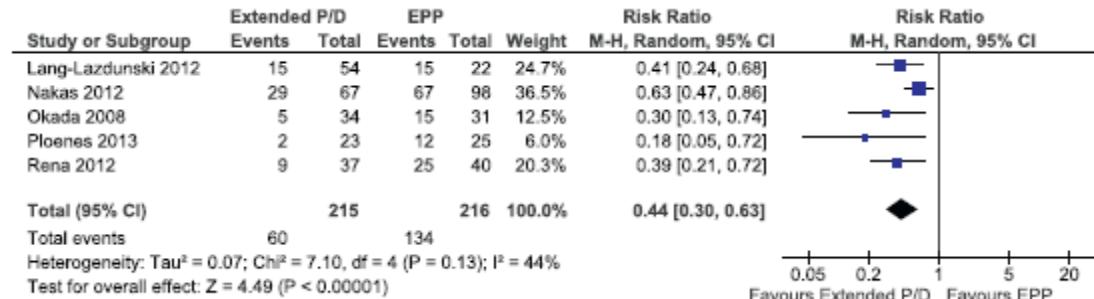
A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma



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 \leq 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

Traitements trimodaux: 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

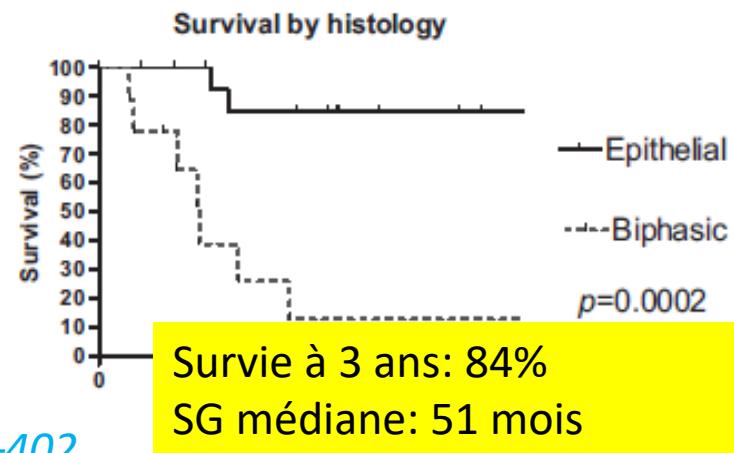
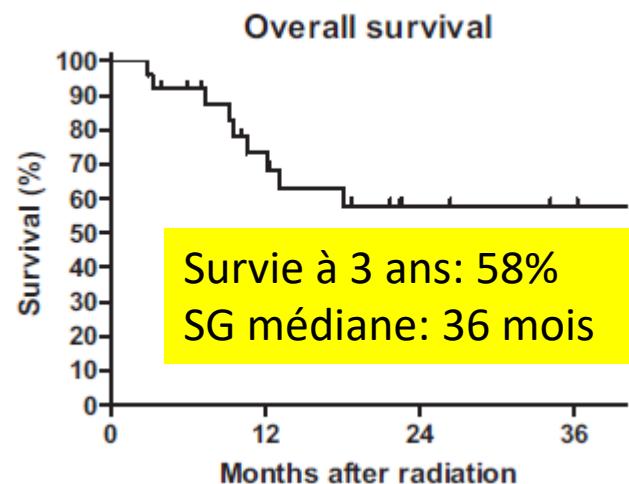
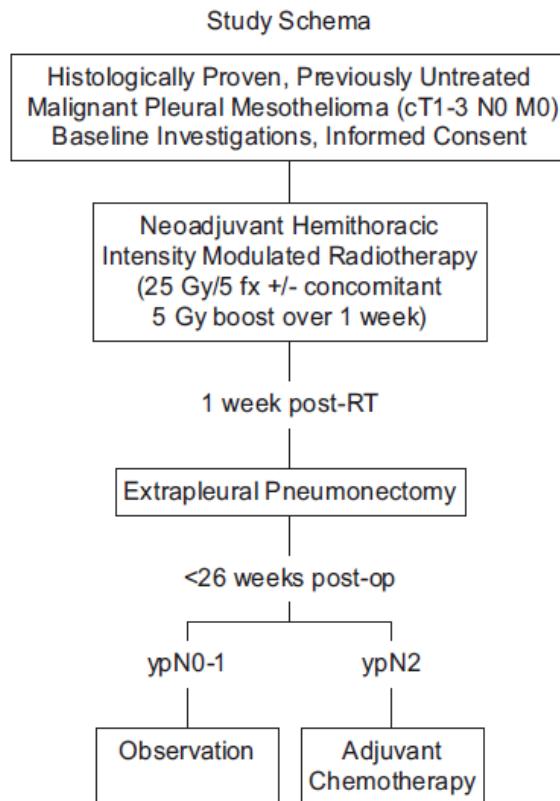
Mac De Perot 2018 (adapté de G. Zalcman)

Essai SMART: évolution de la stratégie multimodale

CT+ EPP+ RT Hémithoracique



RT Hémithoracique +EPP ± CT



- La RT hémithoracique **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

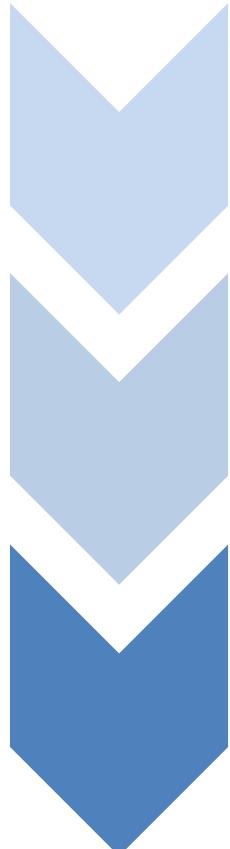
Bayman et al. J Thorac Oncol 2017

Zalcman et al. Lancet Oncol 2016

JCO 2019;Volume 37, Issue 14:1200-09

Transl Lung Cancer Res 2018;7(5):584-592

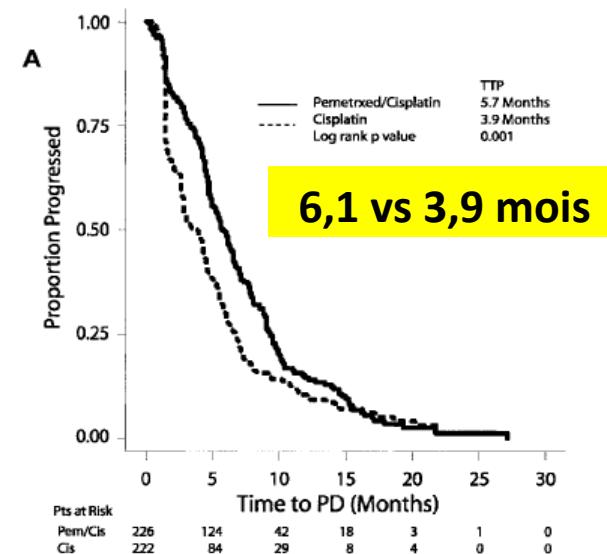
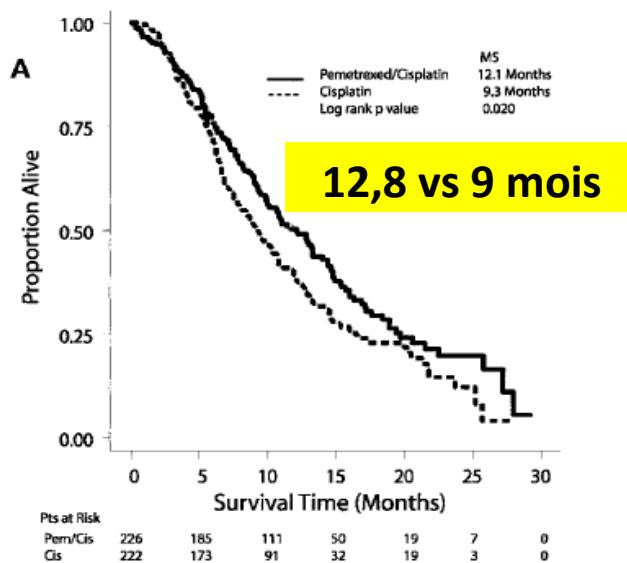
Quelle PEC du MPM en 2019 ?



- 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

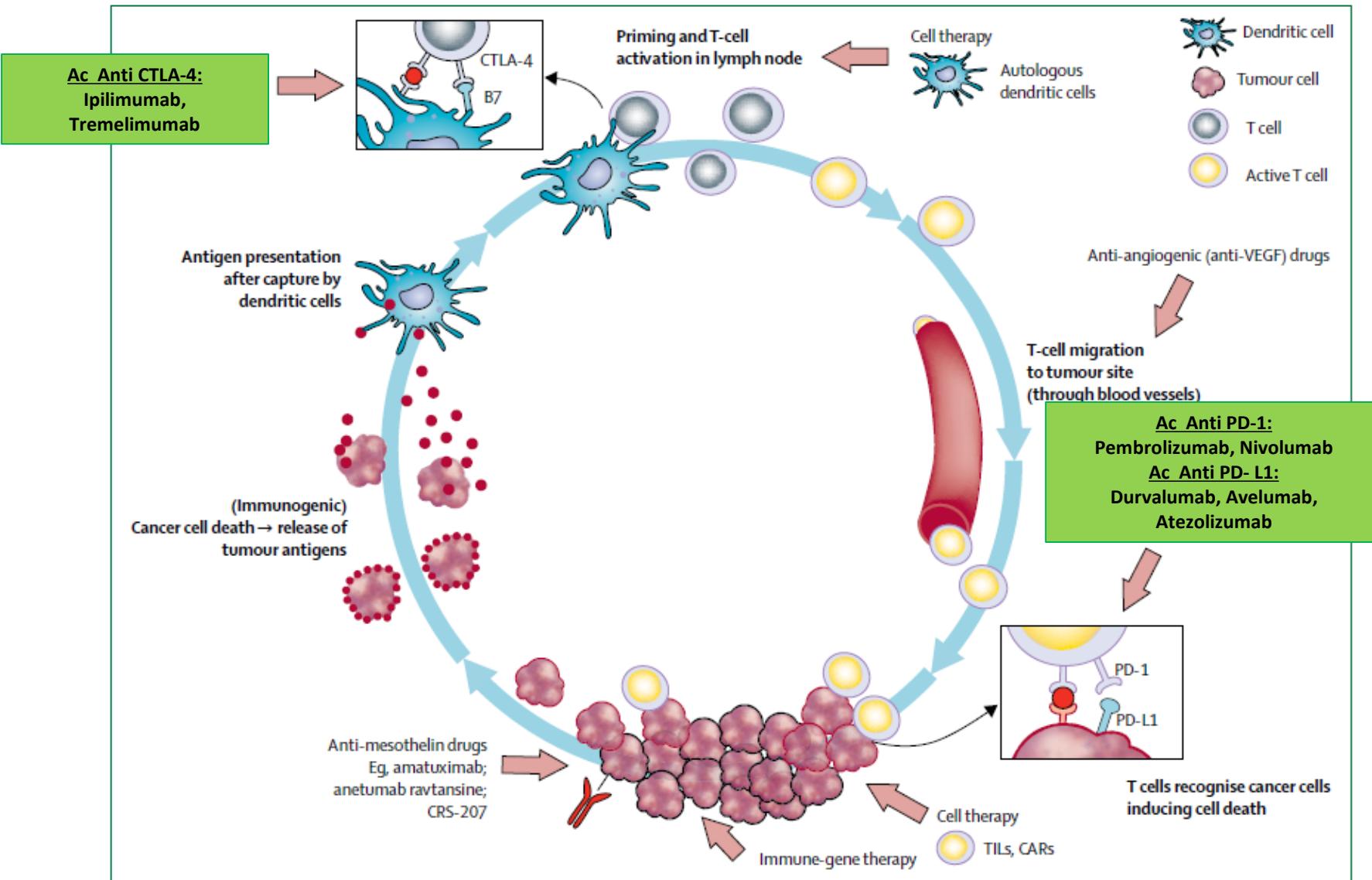
CT de deuxième ligne dans le MPM

- Pas de standard thérapeutique en L2 dans le MPM

Traitements	Nb patients	Réponse (%)	Survie (mois)
Doxorubicine	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)



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

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

- MPM confirmé, non résécable
- Progression après CT L1+ L2
- PS: 0-1
- Amaigrissement <10%
- Age>18

Nivolumab (antiPD-1)
3 mg/kg/2 semaines
Nb= 57 patients

Jusqu'à progression ou
→toxicité inacceptable
(2 ans maximum)

Nivolumab
3 mg/kg/2 semaines
+ Ipilimumab (anti
CTLA4)
1 mg/kg/6 semaines
Nb= 57 patients

(TDM/12 semaines)

Jusqu'à progression ou
→toxicité inacceptable
(2 ans maximum)

- 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}

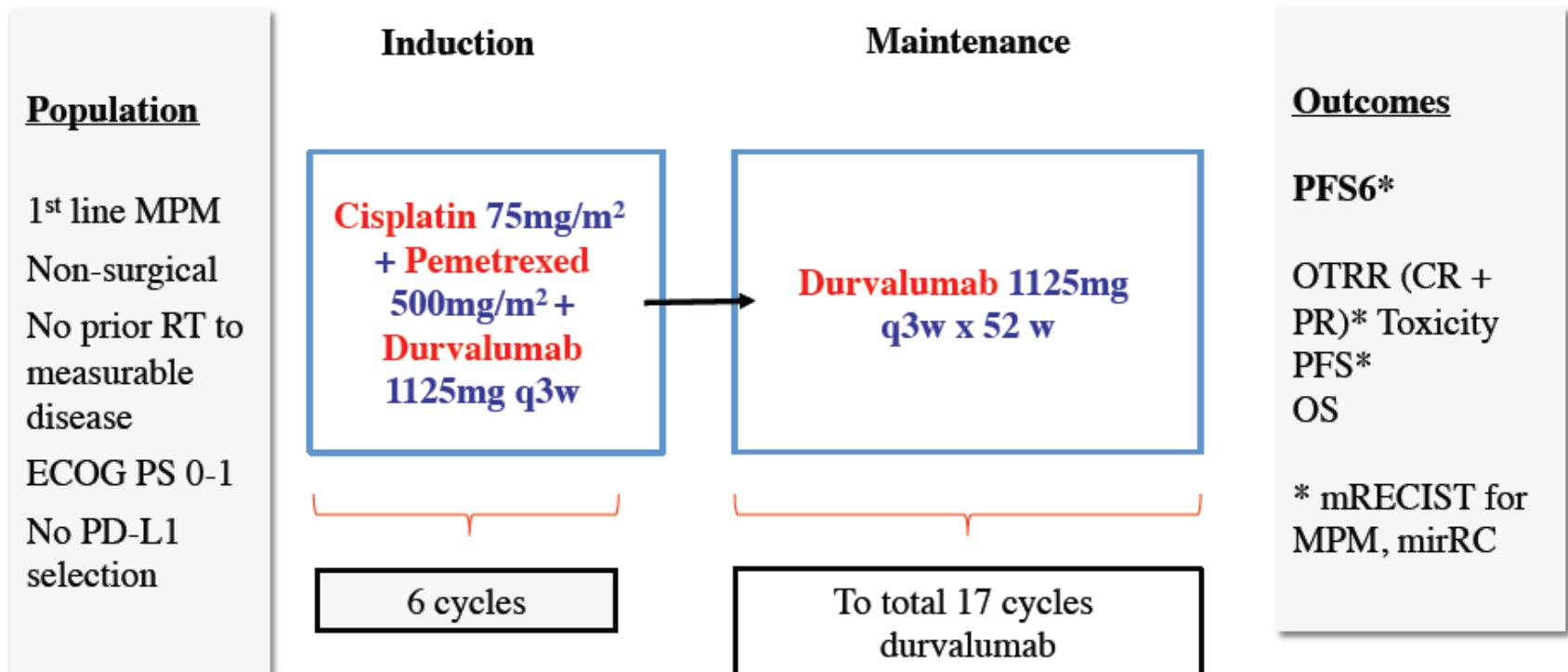
- Gemcitabine¹⁴⁻¹⁶

- Nivolumab ± ipilimumab^{17,18} (category 2B)

- Pembrolizumab¹⁹

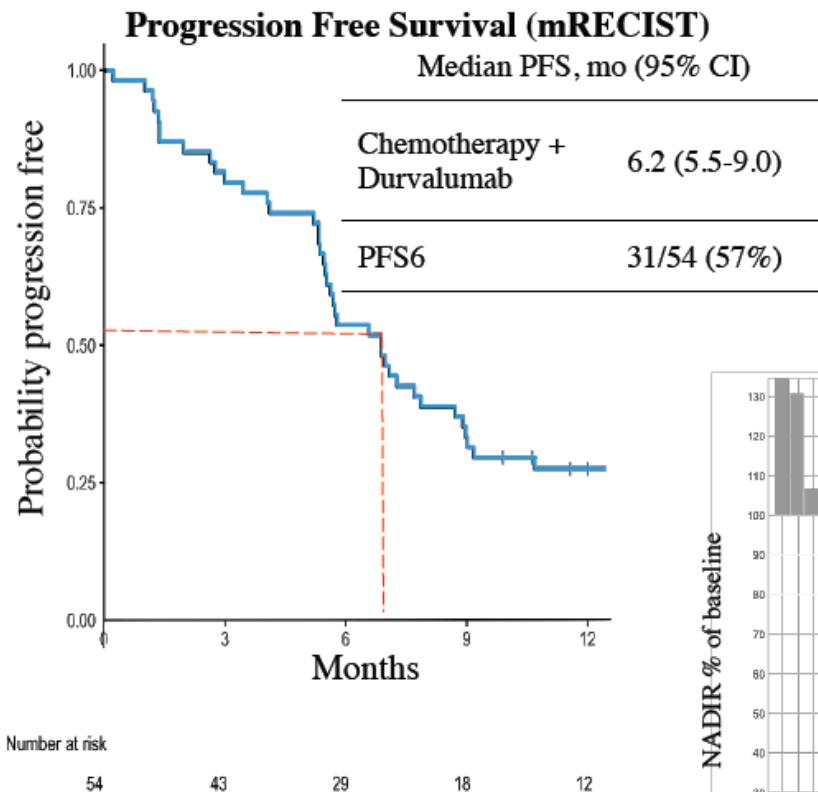
Durvalumab avec CT de L1 dans le MPM (DREAM)

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

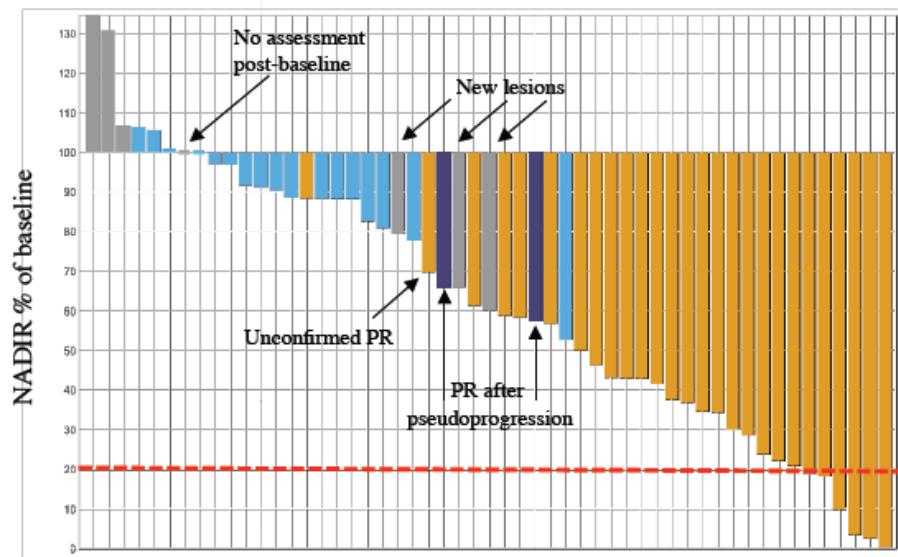
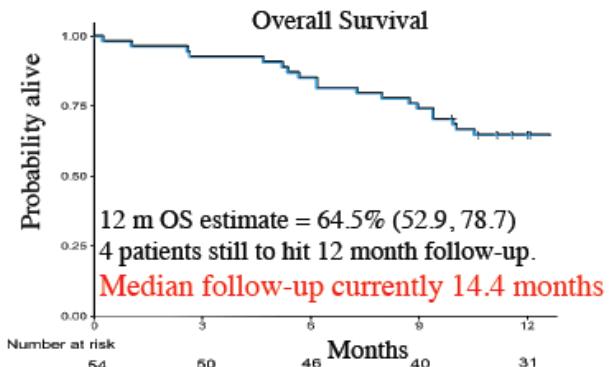


D'après G. Zalcman; cours du GOLF 2018

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



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



- EI Grade 3-5: 36 /54 (neutropénie, nausée, anémie, fatigue)
- EI immunologique: 17/54, ↑lipase, pancreatitis , atteinte renale

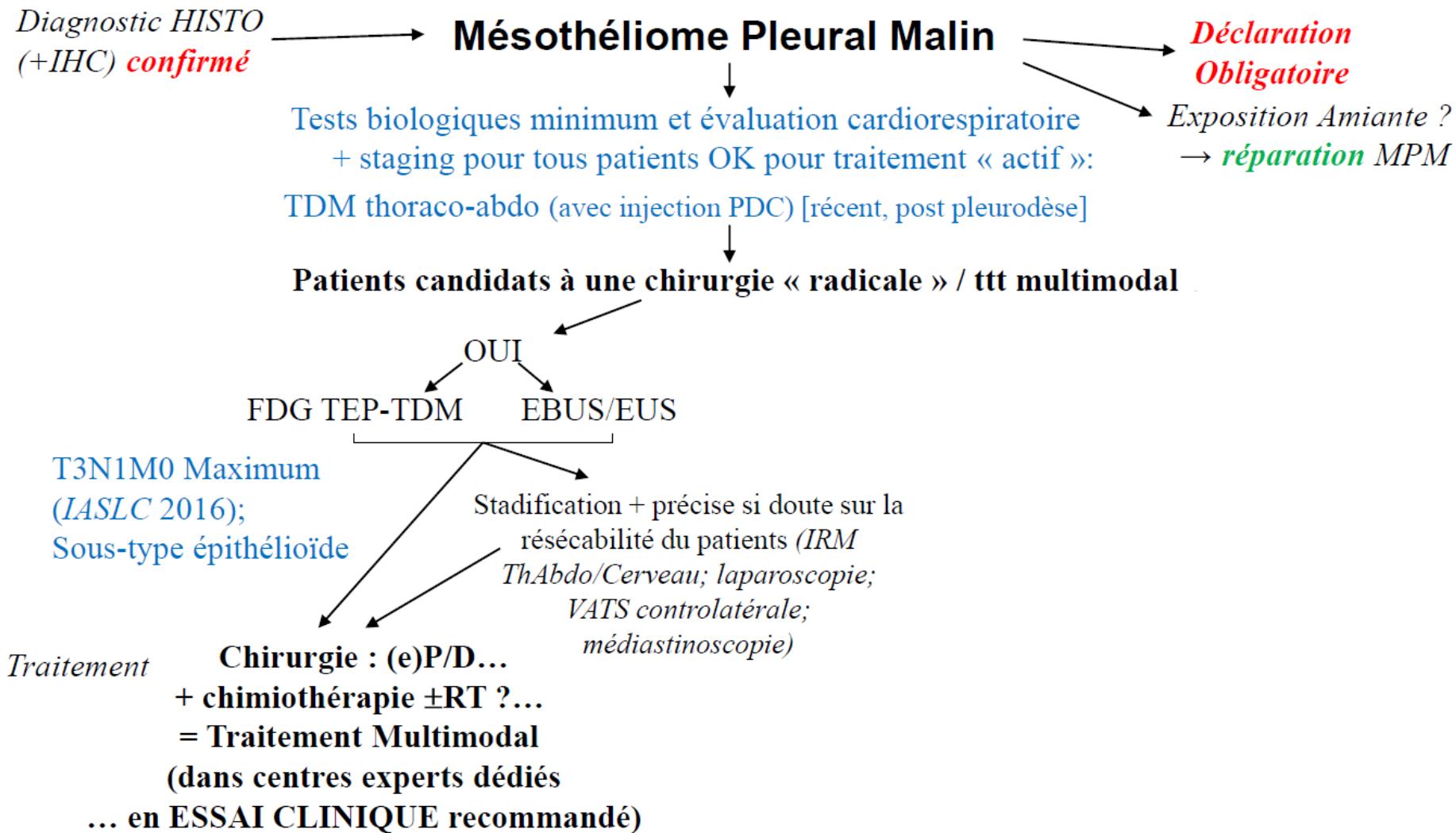
D'après G. Zalcman cours du GOLF 2018

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

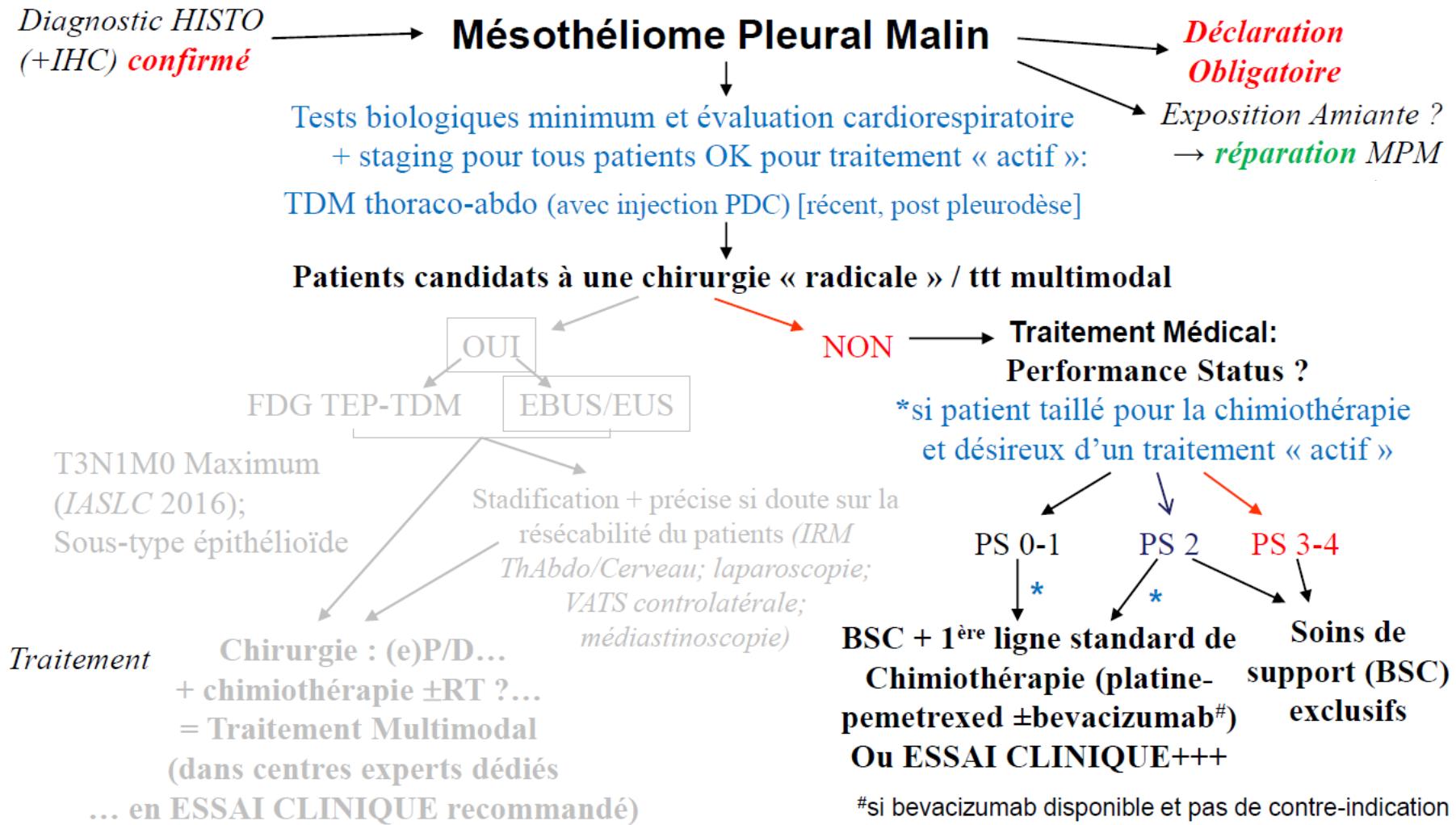
Traitements intra-pleuraux

- La chimiothérapie intra-pleurale, ± 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



Prise en charge du MPM en 2019



D'après Arnaud SCHERPREEEL: recommandations et avancées en 2019

Take home messages

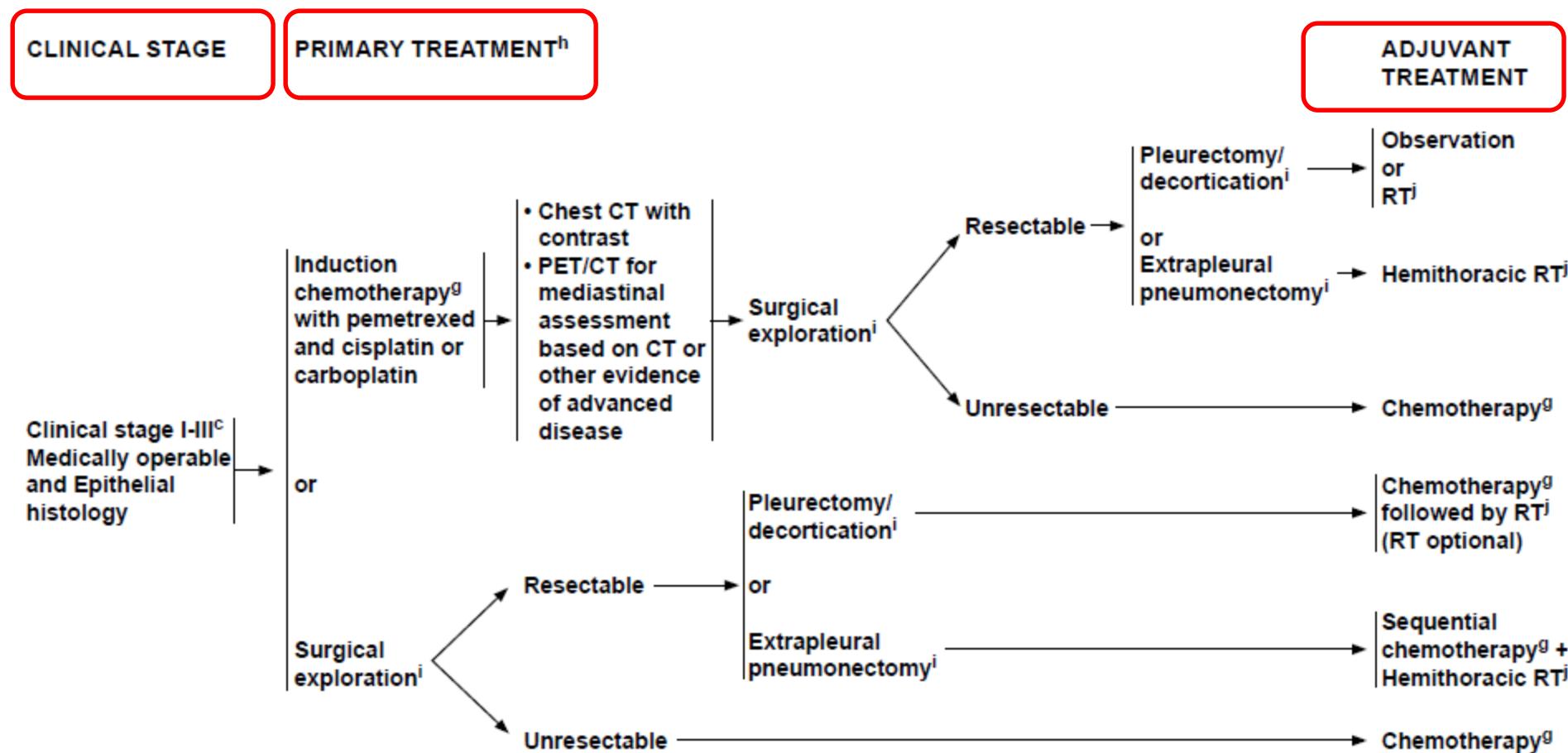
- Diagnostic: thoracoscopie d'emblée, IHC
- Chirurgie: cytoréduction, PD> PPE
- Chimiothérapie de L1: sel de platine-pemetrexed ± Bevacizumb (<75 ans)
- Immunothérapie en L2: Nivolumab±Ipilimumab
- Actuellement: pas de bénéfice médical du un dépistage systématique du MPM

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 précoce 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 lesion 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

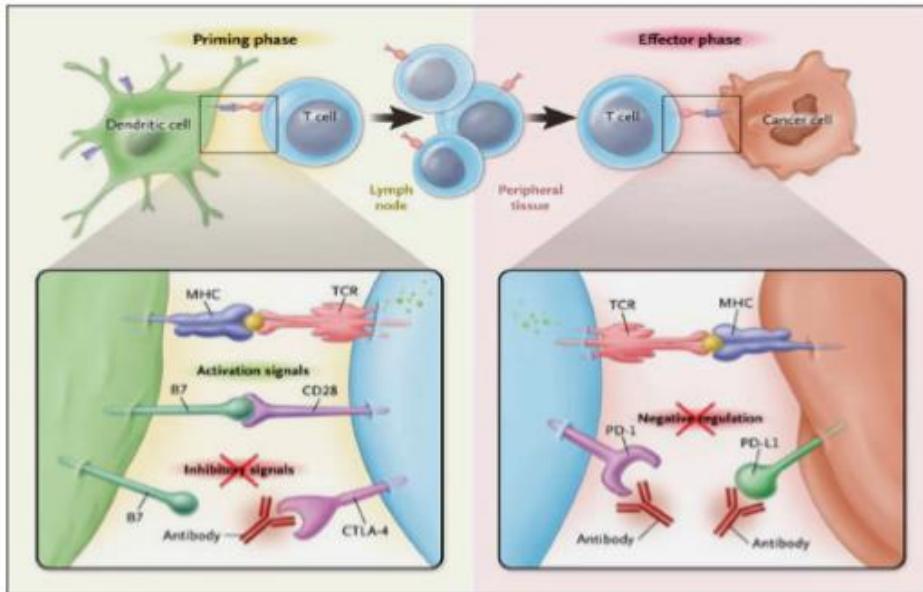
Recommended Doses for Radiation Therapy

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:

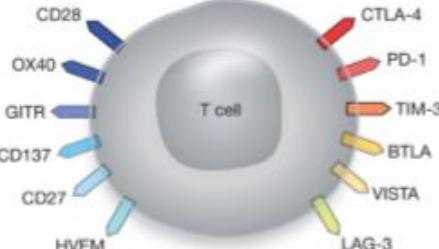
Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

Ribas et al NEJM 2012

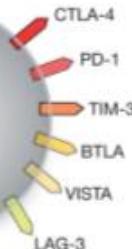


Checkpoints Inhibitors] (ICI)

Récepteurs Activateurs



Récepteurs Inhibiteurs



Anticorps agonistes

Anticorps antagonistes

Activation des cellules immunitaires résultant en la mort des cellules tumorales

Activité tumorale > autoimmunité

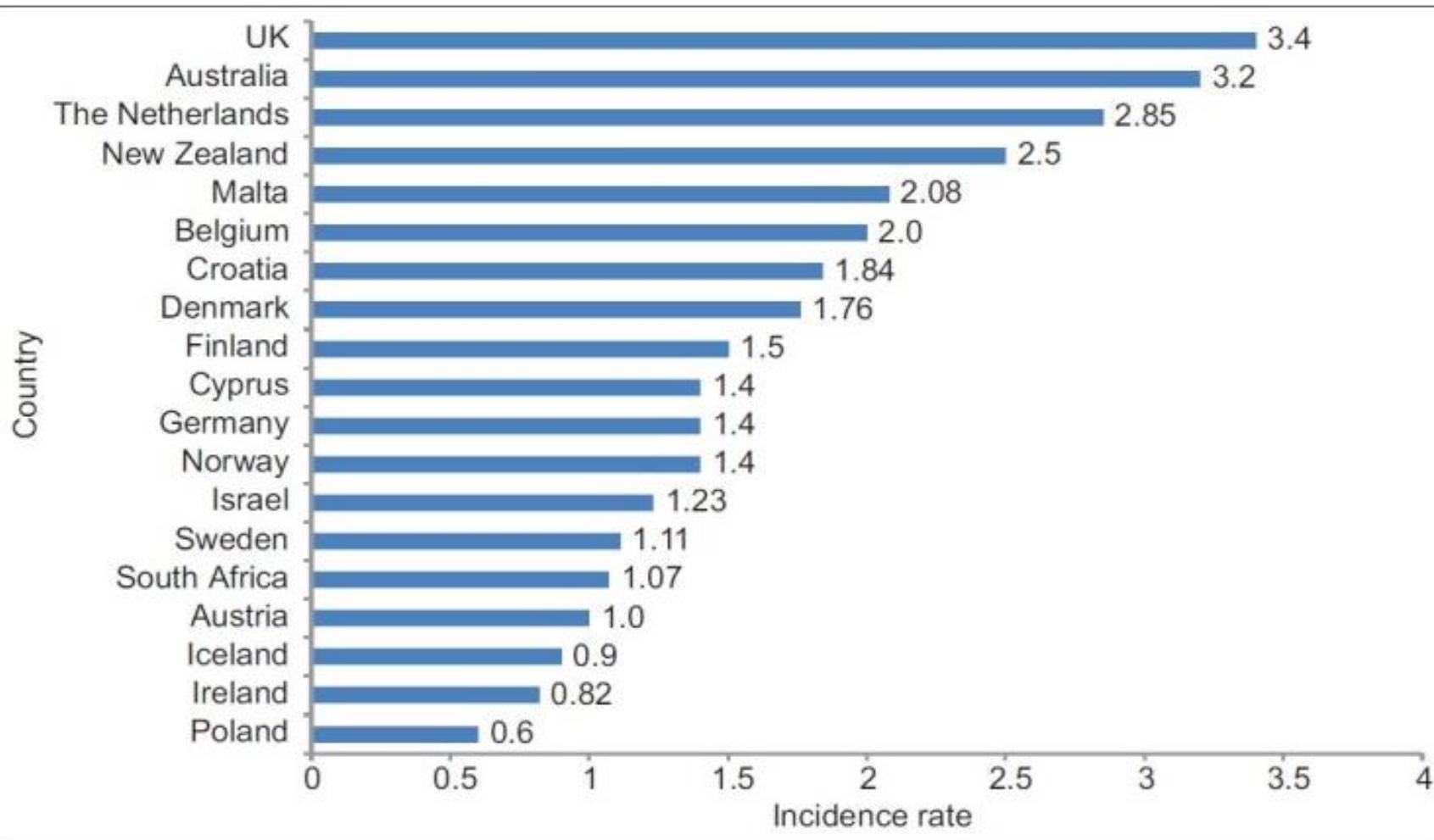
- **Anti-CTLA-4** (Ipilimumab, Tremelimumab)
- **Anti-PD-1** (Pembrolizumab, Nivolumab...)
- **Anti-PD-L1** (Avelumab, Durvalumab, Atezolizumab...)

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