

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), de l'Association de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation (ACHBT) et de la Société Française de Radiologie (SFR) (dont Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et Fédération de Radiologie interventionnelle (FRI).

Chapitre 15 Mésothéliome péritonéal

Sous l'égide de  **RENAPE**
(Réseau National de prise en charge des Tumeurs Rares du Péritoine)

Date de cette version :

07/04/2020

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org ou www.snfge.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de vérifier qu'une version plus récente n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



Recommandations communes avec RENAPE (Réseau National de prise en charge des Tumeurs Rares du Péritoine)



GROUPE DE TRAVAIL : V. Kepenekian (Lyon), coordonnateur,
C. Honoré (Villejuif), E. Mery (Toulouse), J. Peron (Lyon), M. Pocard (Paris),
P. Rousset (Lyon), S. Valmary-Degano (Grenoble), L. Villeneuve (Lyon)

RELECTEURS : T. André (Paris), C. Brigand (Strasbourg), A. Dohan (Paris),
M. Ducreux, (Villejuif), F. Galateau-Sallé (Lyon), S. Gaujoux (Paris), L. Gladiéff
(Toulouse), O. Glehen (Lyon), T. Lecomte (Tours), P. Mariani (Paris).

RELECTEURS REGIONAUX : K. Abboud (Saint Etienne), B. Badic (Brest),
C. Frascioni (Marseille), P. Guillet (Toulon), P.E. Henneresse (Flers), F. Marchal
(Nancy), P. Meeus (Lyon), J.F. Paitel (Saint-Raphaël), G. Passot (Lyon), P.G. Poureau
(Brest), C. Sabbagh (Amiens), A. Vinet (Châteauroux).

Comment citer ce chapitre du TNCD ?

Kepenekian V, Glehen O, Honoré C, Mery E, Peron J, Pocard M, Rousset P, Valmary-Degano S, Villeneuve L, André T, Brigand C, Dohan A, Ducreux M, Galateau-Sallé F, Gladiéff L, Mariani P, Bouché O. « Mésothéliome péritonéal ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, avril 2020, en ligne [<http://www.tncd.org>]

15.1. INTRODUCTION, METHODOLOGIE ET CLASSIFICATIONS

15.1.1. Introduction

Ce texte est consacré aux mésothéliomes péritonéaux, pathologie rare, de diagnostic positif difficile, aux multiples variantes histologiques orientant vers des stratégies thérapeutiques allant de l'abstention thérapeutique avec surveillance à la chirurgie de cytoréduction (CRS) complète avec chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) et/ou chimiothérapie systémique.

Compte-tenu de la rareté de certaines situations, le choix d'une stratégie thérapeutique adaptée nécessite un bilan diagnostic et pré-thérapeutique spécialisé, une consultation auprès d'un chirurgien spécialisé dans la prise en charge des tumeurs rares du péritoine et une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée, RCP RENAPE (Réseau National de prise en charge des Tumeurs Rares du Péritoine), mise en place dans les centres de référence de ce réseau. <http://www.renape-online.fr/fr/centres.html>

Néanmoins, chirurgiens, anatomopathologistes et oncologues non spécialisés dans la prise en charge de ces tumeurs rares, qui se présentent souvent comme une carcinose péritonéale au primitif non détectable, doivent connaître les réflexes diagnostiques adaptés et les grands axes de la prise en charge thérapeutique afin de prévenir les retards diagnostiques et les prises en charge initiales inadaptées susceptibles de péjorer le pronostic.

Ce chapitre traitera du mésothéliome malin du péritoine et des formes dites *borderline*, encore plus rares, le mésothéliome multikystique et le mésothéliome papillaire bien différencié du péritoine.

15.1.2. Méthodologie

L'élaboration de ces recommandations émane d'un groupe de travail du réseau RENAPE, en collaboration avec les experts internationaux du *Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI)* récemment à l'origine de guidelines publiés pour la prise en charge des pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux. (Kusamara et al. 2020) Ces recommandations sont issues de questions évaluées selon la méthode Delphi et le *GRADE system* a été utilisé pour leur gradation. (Lurvink et al. 2019) L'élaboration de ce consensus a impliqué, pour le mésothéliome péritonéal, 38 experts internationaux (chirurgiens et oncologues) issus de centres avec une expérience d'au minimum 15 cas traités par an de maladie rare du péritoine et 100 procédures associant CRS et CHIP. Un total de 42 questions relatives aux mésothéliomes a été soumis à évaluation selon la méthode Delphi.

Au préalable, une analyse exhaustive des données de la littérature a été effectuée selon la méthode suivante :

- interrogation de la base de données Medline® (interface OVID) à l'aide d'équations de recherche en mars 2019. La stratégie de recherche bibliographique a été limitée aux publications en français et en anglais ;
- les types d'études recherchés ont été les suivants : méta-analyses sur données individuelles ou publiées, revues systématiques, essais randomisés, essais contrôlés (rétrospectifs ou prospectifs), études prospectives ou rétrospectives non comparatives, recommandations pour la pratique clinique ;
- une sélection des articles pertinents selon des critères prédéfinis sur la base des informations contenues dans les résumés (*abstracts*) puis la sélection finale a été établie sur la base des textes intégraux ;
- une analyse critique des données scientifiques ainsi sélectionnées permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- consultation des sites internet pertinents (<https://www.e-cancer.fr/>, <https://www.has-sante.fr/>, <http://www.fiva.fr/>, <http://www.renape-online.fr/>, <http://www.psoqi.com/>).

Le groupe de travail s'est réuni à 2 reprises en février 2018 et en juin 2019.

La gradation des recommandations de ce chapitre correspond à une synthèse entre :

- la cotation des données de la littérature selon la méthode GRADE,

- le résultat des 3 tours de vote selon la méthode Delphi effectués par les experts du PSOGI,
- et le mode de présentation retenu pour le TNCD selon 4 niveaux (A, B, C, accord ou avis d'experts) (Tableau 1). Cela est résumé dans le tableau 1.

Tableau 1
Système de gradation des recommandations utilisé dans ce chapitre

Grade	Niveau de preuve correspondant
A	Recommandation forte basée par exemple sur un/des essai(s) comparatif(s) randomisé(s) de forte puissance, une/des méta-analyse d'essai(s) comparatif(s) randomisé(s), ou une analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B	Recommandation basée sur une présomption scientifique à partir d'essais comparatifs randomisés de faible puissance, d'études comparatives non randomisées bien menées ou d'études de cohortes.
C	Recommandation basée sur un faible niveau de preuve à partir d'études cas-témoins, d'études comparatives comportant des biais importants, d'études rétrospectives, de séries de cas, d'études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).
Accord ou Avis d'experts	Recommandation basée sur un accord d'experts ou un avis d'experts en l'absence de données suffisantes de la littérature.

15.1.3. Épidémiologie et dépistage

Les mésothéliomes malins sont des tumeurs issues des différentes séreuses de l'organisme et représentent 0,2% de l'ensemble des cancers. (Bray et al. 2018) Le mésothéliome malin du péritoine (MMP) se caractérise par un envahissement diffus des surfaces péritonéales avec une évolution principalement loco-régionale. Les atteintes ganglionnaires et métastatiques, de mauvais pronostic, sont très rares. (Boffetta 2007)

Les MMP représentent 10 à 30% de l'ensemble des mésothéliomes malins. (Kim et al. 2017) Environ 5% des patients présentent une atteinte pleurale associée. (Munkholm-Larsen et al. 2009) Dans les pays industrialisés, son incidence est classiquement estimée entre 0,5 et 3 cas/an/1 000 000 d'habitants chez l'homme, et entre 0,2 et 2 cas/an/1 000 000 d'habitants chez la femme. (Boffetta 2007) Une étude centrée sur l'Europe (*RARECARE study*), estime que les survies globale et relative, à 5 ans, sont de 9,8% et 11,4%. (Gatta et al. 2011) L'analyse de la base de données anatomopathologique française MESOPATH rapporte 349 cas enregistrés entre 1989 et 2015, avec un ratio homme-femme de 1,3 et un âge médian au diagnostic de 66 ans. La médiane de survie globale de cette population était de 11,4 mois avec 21% de survie à 5 ans (95%CI 17–26). (Le Stang et al. 2019)

On constate donc que les données épidémiologiques relatives au MMP sont soumises à variations en fonction de la géographie et de la période considérée, en lien avec l'exposition aux facteurs de risques environnementaux. A l'échelle nationale on note par exemple des pics d'incidence dans certaines régions (Loire-Atlantique, Nord...) en lien avec certaines activités industrielles.

Le principal facteur de risque du mésothéliome malin est l'exposition à l'amiante. (Marinaccio et al. 2018) Les autres fibres minérales telles l'ériionite, la fluoro-édénite, la balangéroite ou les nanotubes de carbone, ainsi que l'irradiation et l'inflammation chronique sont incriminés mais les liens de causalité sont plus difficiles à confirmer du fait de la faible fréquence d'exposition. (Attanoos et al. 2018) Toutefois, une population croissante se trouve ainsi exposée, notamment en zone rurale, à ces formes non commerciales d'amiante. (Carbone et al. 2016) Le rôle de l'infection par le virus simien SV40 semble dorénavant écarté. (Attanoos et al. 2018)

Si le lien entre exposition à l'amiante et MMP est moins fort que dans la forme pleurale, la corrélation géographique des pics d'incidence des deux formes confirme néanmoins sa réalité. (Kindler 2013) Les plus fortes incidences sont retrouvées au Royaume-Uni, en Australie ou en Nouvelle Zélande et les plus faibles au Japon, en Slovénie et autres pays d'Europe centrale. D'après les données du programme *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) aux Etats-Unis, l'incidence du mésothéliome pleural a augmenté entre les années 70 et 90, avant de stagner voire diminuer secondairement à la moindre utilisation de l'amiante avec un décalage de 20 à 40 ans. (Moolgavkar et al. 2009) Parallèlement, l'incidence du MMP a peu varié entre 1973 et 2003, suggérant que d'autres facteurs rentrent en ligne de compte pour le MMP. (Moolgavkar et al. 2009) Selon certaines estimations, l'incidence du mésothéliome malin devrait atteindre un pic dans les prochaines décennies dans les pays occidentaux. (Banaei et al. 2000; Robinson & Lake 2005) (Yilmaz & Christofori 2009)

REFERENCES (accord d'experts)

- Le dépistage systématique du mésothéliome péritonéal chez les patients exposés à l'amiante n'est pas recommandé.

OPTION (avis d'experts)

- Malgré un très faible niveau de preuve, un dépistage individuel peut néanmoins être proposé à ces patients, par une échographie abdominale annuelle.

15.1.4. Le BAP1 cancer syndrome

En 2011, un nouveau syndrome de prédisposition génétique, lié à des mutations germinales du gène BAP1 et à l'origine de différents cancers, a été défini. (Abdel-Rahman et al. 2011) Le gène suppresseur de tumeur BAP1 situé sur le chromosome 3 code pour une déubiquitinase impliquée dans plusieurs mécanismes cellulaires fondamentaux dont la réparation de l'ADN. (Soura et al. 2016)

Une centaine de familles ont été décrites dans la littérature rendant l'analyse de l'incidence et de la gravité des différents cancers du spectre BAP1 difficile. (Kittaneh & Berkelhammer 2018)

La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance assez élevée faisant que la plupart des patients porteurs de la mutation ont présenté au moins un cancer associé à BAP1. (Baumann et al. 2015)

Parmi les différentes tumeurs du spectre BAP1, 4 sont plus représentées : le mélanome uvéal, le mélanome cutané, le carcinome rénal à cellules claires et les mésothéliomes malins pleuraux et péritonéaux. En parallèle, la présence de tumeurs de Spitz atypiques constitue un marqueur du portage de la mutation. Enfin, une myriade d'autres cancers sont décrits comme pouvant être associés au syndrome BAP1 car présentant la mutation et diagnostiqués au sein de familles BAP1 (cholangiocarcinome, sein, thyroïde ...).(Star et al. 2018)

Les mésothéliomes péritonéaux associés à une mutation germinale de BAP1 semblent survenir chez des patients plus jeunes et présenter un meilleur pronostic (c'est l'inverse pour les mésothéliomes pleuraux dans ce contexte). Une analyse rétrospective portant sur 174 patients mutés BAP1, regroupés au sein de 57 familles, 22% ont développé un mésothéliome malin avec un âge médian au diagnostic de 56 ans. (Rai et al. 2016; Wang et al. 2016) La forme péritonéale concernait 7,5% de la cohorte. (Rai et al. 2016)

REFERENCES

L'association au sein d'une famille de plusieurs cancers du spectre BAP-1, ou un diagnostic de mésothéliome péritonéal avant l'âge de 50 ans, doivent mener à :

- consultation d'onco-génétique et recherche d'une mutation germinale du gène *BAP1* qui permettront d'adapter la surveillance et le dépistage individuel et familial (**accord d'experts**). (Star et al. 2018)

15.1.5. Classifications histologiques

La classification histologique des mésothéliomes péritonéaux est par extrapolation la même que celle des mésothéliomes pleuraux, basée sur la classification OMS de 2004, confirmée en 2015. (Travis et al. 2015; Galateau-Salle et al. 2016)

Cette classification OMS différencie 4 groupes de mésothéliomes malins :

- mésothéliome de type épithélioïde ;
- mésothéliome de type sarcomatoïde ;
- mésothéliome de type desmoplastique, sous-type particulièrement agressif de mésothéliome sarcomatoïde ;
- mésothéliome de type biphasique associant une composante épithélioïde et une composante sarcomatoïde.

Deux sous-types histologiques ne font pas partie des mésothéliomes malins mais correspondent à des **formes dites *borderline*** : les mésothéliomes multikystiques et papillaires bien différenciés. Ils ne font pas l'objet d'une classification spécifique.

15.2. DIAGNOSTIC - EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES : critères de résécabilité et d'opérabilité

15.2.1. Diagnostic

Les mésothéliomes péritonéaux se présentent classiquement comme une carcinose péritonéale au primitif introuvable (4 à 15 % des carcinoses péritonéales). (Chorost et al. 2001) Les patients restent longtemps asymptomatiques ou présentent des symptômes aspécifiques. Le diagnostic intervient ainsi souvent à un stade avancé avec un délai moyen aux premiers symptômes d'environ 4 mois. Selon une cohorte multicentrique de 81 patients, les symptômes les plus fréquents sont l'ascite (77%), les douleurs abdominales (69%), l'asthénie (43%), la perte de poids (32%), l'anorexie (30%) et la palpation de masses abdominales (30%).(Manzini et al. 2010) Enfin, le diagnostic peut être fait fortuitement au cours d'une chirurgie abdominale.

La biopsie tumorale constitue l'examen clé de la démarche diagnostique. Elle doit être préférée à la simple étude cytologique d'une ponction d'ascite dont le rendement est faible pour la recherche d'un primitif avec une sensibilité estimée entre 30% et 75%.(Henderson et al. 2013) Cette biopsie peut être réalisée par voie percutanée radiologique, endoscopique ou chirurgicale coelioscopique en privilégiant le site le plus facilement accessible. Cependant, en raison du risque d'essaimage tumoral sur le trajet de biopsie, ces abords doivent se faire sur la ligne médiane pour en faciliter l'exérèse lors de l'intervention chirurgicale ultérieure. En cas d'abord coelioscopique, la mise en place de trocarts latéraux doit donc être absolument évitée car elle conduit à la diffusion pariétale de la maladie. Une description détaillée des lésions observées durant l'intervention est alors nécessaire pour évaluer la faisabilité d'un geste curatif ultérieur (**cf chapitre 2.4.**). De rares études rapportent la possibilité de biopsies sous écho-endoscopie, par voie trans-gastrique ou trans-duodénale, pour le diagnostic positif de carcinose. (Rana et al. 2011) Cette approche ne peut néanmoins pas être recommandée actuellement.

L'analyse histologique et immunohistochimique adaptée conduira au diagnostic (cf infra).

REFERENCE

- Le diagnostic d'un mésothéliome malin du péritoine doit être effectué à partir de **biopsies obtenues par voie per-cutanée ou par voie coelioscopique** et non sur un examen cytologique. (*niveau de recommandation grade C*)

15.2.2. Imagerie

La littérature sur l'imagerie du mésothéliome est pauvre. La technique de référence pour explorer une pathologie péritonéale quelle qu'elle soit reste le scanner, y compris pour le mésothéliome.

15.2.2.1. Scanner thoraco-abdomino-pelvien

Il s'agit d'une technique facile d'accès avec des délais d'acquisition rapide, relativement peu coûteuse, utilisée en routine en oncologie, avec une excellente résolution spatiale offrant la possibilité de reconstructions multiplanaires et d'ajouter l'exploration thoracique. De plus le scanner est une technique maîtrisée par tous les radiologues, expérimentés ou non en imagerie péritonéale.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien doit être effectué avec des coupes fines millimétriques et avec une injection de produit de contraste, au temps portal. L'ingestion d'un produit de contraste (mannitol ou hydrosoluble) est optionnelle. En cas de contre-indication, notamment à l'injection de produit de contraste iodé, un scanner thoracique non injecté peut être complété par une IRM péritonéale.

L'imagerie du MMP est souvent peu spécifique en comparaison aux autres étiologies de métastases péritonéales, mais des arguments doivent être plus particulièrement recherchés en l'absence de tumeur primitive identifiée. Deux études récentes (48 cas de MMP et 47 cas de métastases péritonéales autres) (Liang et al. 2016) (34 cas de MMP et 16 de métastases péritonéales autre) (Kato et al. 2016) ont démontré que certaines présentations radiologiques sont plus évocatrices de MMP que d'une autre origine, notamment en combinant les signes. Les lésions péritonéales de mésothéliome se présentent essentiellement sous la forme d'épaississements, avec parfois un aspect de drapé péritonéal et une densification de la graisse mésentérique contre un aspect plus nodulaire dans les autres étiologies. Les lésions de MMP sont plutôt peu rehaussées et avec plus fréquemment une atteinte du mésentère et la présence d'un gâteau épiploïque. Il est également rapporté une fréquence accrue d'adénopathies des angles cardiophréniques et moindre d'adénopathies rétropéritonéales. La présence concomitante de plaques pleurales et/ou d'atteinte pulmonaire interstitielle évocatrices d'exposition à l'amiante sont également en faveur du diagnostic. A ces critères peuvent être ajoutées une éventuelle infiltration pariétale en regard de trajets cicatriciels, notamment pour le sous-type épithélioïde et une extension locale aux structures adjacentes pour le sous-type sarcomatoïde. (Park et al. 2008; Levy et al. 2008)

Concernant le bilan d'extension, il est reconnu que le scanner sous-estime le volume tumoral et sa répartition, notamment en regard de l'intestin grêle, quelques soient les étiologies de métastases péritonéales. Cependant dans le cas particulier du MMP, un index de carcinose péritonéale élevé n'étant pas, en soi, une contre-indication formelle à une chirurgie à visée curative, ce défaut de détection pourrait ne pas représenter une limite à l'utilisation du scanner dans le bilan pré-opératoire. Pour l'analyse de la résecabilité, avec une étude qualitative, le MMP suit les mêmes critères radiologiques que ceux décrits pour les autres étiologies de métastases péritonéales. (Sugarbaker et al. 2017; Yan et al. 2005; Chandramohan et al. 2017) Deux études portant sur le MMP, l'une de 2005 (30 patients) (Yan et al. 2005) et l'autre de 2017 (59 patients) (Chandramohan et al. 2017) ont montré qu'une atteinte sus-mésocolique, notamment la présence d'une masse épigastrique de plus de 5 cm, et une distorsion voire une atteinte rétractile de l'intestin grêle étaient corrélées à un risque majoré de cytoréduction incomplète.

15.2.2.2. IRM péritonéale

L'IRM péritonéale, grâce à une haute résolution en contraste et une bonne résolution spatiale, est une technique de plus en plus utilisée dans l'exploration des métastases péritonéales. En particulier, l'IRM peut mettre en évidence avec un bon contraste, des lésions peu marquées ou débutantes à type d'épaississements du péritoine ou de petits nodules, ainsi que d'éventuelles lésions extra-péritonéales notamment pariétales. (Low et al. 2019) A ce jour, il n'existe pas d'étude rapportant les performances diagnostiques de l'IRM dans l'exploration du MMP. Celle-ci semble cependant particulièrement adaptée pour l'exploration des mésothéliomes, potentiellement à haut contraste lésionnel en IRM qu'ils soient malins ou multikystiques. Par ailleurs, l'IRM a démontré sa supériorité en comparaison au scanner dans différentes études ou méta-analyses récentes, portant sur d'autres étiologies de métastases péritonéales notamment les cancers colorectaux ou les pseudomyxomes. (Dohan et al. 2017; Laghi et al. 2017; Van' T Sant et al. 2019; Low et al. 2014)

Si une IRM péritonéale est réalisée, elle doit l'être avec le protocole recommandé par le réseau français RENARAD, idéalement avec une machine à 3 Tesla (<http://www.renape-online.fr/fr/espace-professionnel/rena-rad.html>)

Les limites de l'IRM sont son coût, son accessibilité et l'expérience du radiologue, qui doit être formé à interpréter ce type d'exploration péritonéale spécialisée.

L'IRM paraît particulièrement recommandée en complément du scanner pour le bilan pré-opératoire des mésothéliomes malins lorsqu'une chirurgie à visée curative se profile, et pour les mésothéliomes multikystiques du fait du haut contraste lésionnel de ses lésions, notamment si un traitement par voie coelioscopique exclusive est envisagé. (Low et al. 2019)

15.2.2.3. TEP-scanner

Une étude rétrospective récente a montré que pour le mésothéliome malin épithélioïde (14 patients) la sensibilité, la spécificité et la performance diagnostique du TEP-scanner au 18 Fluoro-Deoxy-Glucose (FDG) étaient respectivement de 86%, 89% et 87%. (Dubreuil et al. 2017) Une autre étude rétrospective (60 patients) a montré que le TEP-scanner avait une bonne performance diagnostique (82%) pour le bilan initial, y compris la détection des atteintes ganglionnaires, plus fréquentes pour les sous types sarcomatoïde ou biphasique. (Domènech-Villard et al. 2016) Bien qu'encourageantes, d'autres études, notamment prospectives, sont nécessaires pour mieux définir le rôle de cette technique dans le bilan pré-opératoire.

15.2.2.4. Imagerie : références et options

REFERENCES

- **Le scanner thoraco-abdomino-pelvien** est la technique d'imagerie de référence pour le diagnostic et le bilan d'extension du mésothéliome péritonéal. **(niveau de recommandation grade C)**

- **L'IRM péritonéale** est recommandée en association au scanner thoraco-abdomino-pelvien dans le bilan pré-opératoire des mésothéliomes péritonéaux. **(niveau de recommandation grade C)**

OPTION

- **Le TEP-scanner** peut être associé en option au bilan pré-opératoire des mésothéliomes péritonéaux. **(niveau de recommandation grade C)**

15.2.2.5. Cas particulier des mésothéliomes papillaires bien différenciés et multikystiques

Ces deux pathologies très rares atteignent préférentiellement les femmes en période d'activité génitale, complexifiant leur prise en charge chirurgicale.

L'imagerie du mésothéliome papillaire bien différencié est peu connue. Sa présentation caractéristique correspond à des épaissements calcifiés du péritoine pariétal et viscéral, sans masse. (Lovell & Cranston 1990)

Le mésothéliome multikystique se présente volontiers sous la forme d'une lésion kystique, classiquement de plus de 10 cm, symptomatique (pesanteur, distension voire douleur) et de topographie préférentielle pelvienne. Mais les lésions peuvent aussi être multifocales. La lésion type est bien circonscrite, à paroi régulière, sans portion tissulaire. Son aspect dépend de sa présentation macroscopique : masse multikystique en forme de grappe de raisin avec des kystes uniloculés distincts de taille variable, masse multi-cloisonnée ou uniloculée à paroi fine. (W. L. Wong et al. 2004) Le caractère kystique, de contenu le plus souvent liquidien (plus rarement épais de type mucoïde) ainsi que la présence de septa sont difficilement appréciés en scanner, et mieux étudiés en IRM. (Jouvin et al. 2014) Les septa sont non nodulaires et non calcifiés mais se rehaussent et sont parfois séparés par du tissu fibreux.

Parmi les diagnostics différentiels (lymphangiome kystique, pseudomyxome péritonéal de présentation pseudokystique), le plus difficile est celui du faux kyste péritonéal (ou dystrophie péritonéale), avec une zone de chevauchement de présentation en anatomopathologie et en radiologie.

15.2.3. Marqueurs tumoraux

15.2.3.1. CA 125

Son intérêt pronostique reste discuté. Baratti et al. ont toutefois montré qu'une élévation significative du CA 125 était corrélée à des facteurs de mauvais pronostic (haut grade histologique et PCI élevé). (Baratti et al. 2007) Il se négativait après chirurgie curative chez 22/23 patients alors qu'il restait élevé chez 9/9 patients avec maladie macroscopique persistante. Il est utilisé par certains auteurs dans la construction de nomogramme préopératoire. (Schaub et al. 2013)

15.2.3.2. Mésothéline

Ce nouveau marqueur est utilisé pour le diagnostic différentiel du mésothéliome avec d'autres pathologies péritonéales malignes. La mésothéline pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique. (Bruno et al. 2018) Une étude récente utilisant l'amatuximab, un anticorps chimérique anti-mésothéline a rapporté des résultats encourageants dans le traitement des mésothéliomes pleuraux non résécables. (Hassan et al. 2014)

REFERENCES

- Un dosage pré-thérapeutique de CA 125 est recommandé. **(niveau de recommandation grade C)**
- Le dosage systématique pré-thérapeutique de mésothéline n'est pas recommandé. **(accord d'experts)**

15.2.4. Cœlioscopie exploratrice

Quelques études ont évalué l'intérêt de la laparoscopie pour l'évaluation préopératoire des atteintes péritonéales et toutes soulignent la faible morbi-mortalité de la procédure et sa meilleure évaluation de la résécabilité permettant d'éviter les laparotomies inutiles. (Iversen et al. 2013; Denzer et al. 2004; Seshadri & Hemanth Raj E 2016; Tan et al. 2018; Najah et al. 2019) Bien que la cœlioscopie soit moins performante que la chirurgie ouverte pour l'évaluation de l'extension de la maladie péritonéale, (Passot et al. 2018) elle a montré sa supériorité par rapport à l'imagerie pour les atteintes limitées. (Denzer et al. 2004) Sa faisabilité peut dans certains cas être remise en cause par les chirurgies antérieures à l'origine d'adhérences ou en cas de volume tumoral important avec « gâteau épiploïque » ou adhérences tumorales. (Yan et al. 2008) **Les trocarts doivent impérativement être placés sur la ligne médiane** pour éviter un ensemencement pariétal et les biopsies sous les coupes diaphragmatiques doivent être évitées pour se prémunir d'un envahissement diaphragmatique. (Nunez et al. 2015; Garofalo & Valle 2009) Une exploration manuelle de l'intestin grêle via une mini-laparotomie péri-ombilicale de 4 cm peut permettre d'utiliser utilement la laparoscopie pour statuer sur l'atteinte de l'intestin grêle et du mésentère, décisive dans la décision thérapeutique. (Najah et al. 2019)

Laterza et al. ont rapporté l'utilisation systématique de la cœlioscopie pour mésothéliome péritonéal. (Laterza et al. 2009) Celle-ci avait jugé la maladie résécable chez 30 des 33 patients évalués, permettant 29 chirurgies curatives complètes ou sub-complètes. L'invasion massive du mésentère et du grêle était visible en cœlioscopie chez 3 des 4 patients non résécables pour cette raison, confirmant l'intérêt de cette technique pour l'évaluation de la résécabilité.

Pour bon nombre d'auteurs, il est important que cette cœlioscopie exploratrice soit réalisée dans le centre expert amené à prendre en charge le patient ultérieurement pour sa cytoréduction.

REFERENCES

- Une cœlioscopie exploratrice doit être effectuée pour évaluer l'extension du mésothéliome péritonéal et sa résécabilité. **(niveau de recommandation grade C)**
- Cette cœlioscopie exploratrice doit être effectuée au sein d'un centre expert dans la prise en charge des mésothéliomes péritonéaux. **(accord d'experts)**
- Les trocarts de cœlioscopie doivent être placés sur la ligne médiane pour éviter l'envahissement pariétal. **(niveau de recommandation grade C)**
- Elle doit évaluer le degré d'atteinte du mésentère et des séreuses intestinales. **(accord d'experts)**
- Les biopsies diaphragmatiques doivent être évitées pour ne pas favoriser un envahissement musculaire diaphragmatique et ainsi compliquer une péritonectomie ultérieure. **(accord d'experts)**
- Un enregistrement vidéo de la procédure peut utilement être effectué, en particulier si l'intervention est réalisée en dehors d'un centre expert. **(accord d'experts)**

15.2.5. Définition du niveau de résécabilité et d'opérabilité individuelle

Sur la base de ce bilan pré-thérapeutique, incluant une cœlioscopie exploratrice, le niveau de résécabilité du mésothéliome de chaque patient est déterminé selon les catégories suivantes :

1. maladie résécable

2. **maladie de résécabilité limite (*borderline*)** : extension importante de l'atteinte péritonéale, potentiellement résécable, mais au prix de sacrifices viscéraux multiples et à haut risque de complications sévères post-opératoires avec impact sur la qualité de vie et le pronostic

3. maladie non résécable

Cette stadification est complétée par l'analyse de l'opérabilité selon le bilan et la consultation pré-anesthésiques. La combinaison des données de résécabilité et d'opérabilité individuelles permettront de décider en RCP spécialisée de la meilleure stratégie thérapeutique à proposer au patient (place de la CRS-CHIP, pré-habilitation, chimiothérapie d'induction, palliative, traitement intra-péritonéal néo-adjuvant).

15.3. ORIENTATION VERS UN CENTRE EXPERT ET DE COMPETENCE RENAPE

L'Institut National du Cancer (INCa) et la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) a mis en place un réseau de prise en charge des tumeurs rares du péritoine (RENAPE) incluant les mésothéliomes péritonéaux, structuré autour de centres experts nationaux et de centres de compétence régionaux. (<http://www.renape-online.fr>) (Villeneuve et al. 2017)

RENAPE tient également un registre rétrospectif et prospectif de données cliniques, biologiques et anatomopathologiques en collaboration avec les groupes MESOPATH et RENAPATH, permettant la constitution d'une tissuthèque. Des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) régionales spécialisées dans les tumeurs rares du péritoine sont établies. RENAPE est enfin en relation formelle avec AMARAPE, une association de patients qui facilite l'orientation des patients vers ces centres spécialisés et constitue un interlocuteur de choix pour l'amélioration globale de leur prise en charge.

<http://www.renape-online.fr/fr/espace-patient/association-patients.html>

Une telle organisation permet de structurer des équipes spécialisées garantissant une prise en charge optimale, tendue vers l'amélioration des pratiques, et d'autre part de promouvoir la recherche sur une maladie très rare à travers des études fondamentales, translationnelles ou cliniques, nationales et internationales. (Glehen et al. 2004; Baratti et al. 2011)

L'association chirurgie de cytoréduction et CHIP, recommandée pour le traitement curatif des mésothéliomes péritonéaux, est une procédure thérapeutique lourde, complexe et coûteuse. (Glehen et al. 2004; Acherman et al. 2003; Yan et al. 2009) Elle expose le patient à un risque de mortalité et de morbidité post-opératoire élevés (respectivement de 0 à 18% et de 16 à 65%), en particulier pour le MPM, caractérisé par des lésions péritonéales souvent diffuses.

Plusieurs équipes ont démontré l'existence d'une courbe d'apprentissage avec une diminution des taux de morbi-mortalité corroborée à une maîtrise croissante des techniques de cytoréduction et de chimiothérapie intrapéritonéale. (Sugarbaker et al. 2003; Elias et al. 2007; Yan, Popa, et al. 2006; Smeenk et al. 2007; Yan et al. 2007; Sugarbaker et al. 2006; Moran et al. 2006; Mohamed & Moran 2009) Ces taux sont également en nette régression grâce à l'avènement des prises en charge globale à l'échelle d'un centre avec l'établissement de chemins cliniques pré-définis, l'optimisation des critères de sélection et la conjonction de process de pré-habilitation et de ré-habilitation améliorée après chirurgie. L'analyse du taux d'échec dans la prise en charge des complications post-opératoires apparaît ainsi comme un indicateur optimal. Dans une étude française portant sur 666 patients, ce taux de *failure-to-rescue* passe de 9 à 1% ($P < 0,001$) après la mise en place de ces prises en charge globales. (Passot et al. 2017) L'expérience croissante des équipes spécialisées dans la prise en charge des carcinomes péritonéaux permet ainsi une diminution progressive des taux de complications sévères. Des études ayant inclus plus de 200 patients et avec analyse spécifique de la toxicité des procédures, montrent qu'il est possible d'atteindre des taux de mortalité n'excédant pas 3% et des taux de morbidité sévère autour de 25%. (Feldman et al. 2003; Brigand et al. 2006; Sebbag et al. 2000; Passot, Vaudoyer, et al. 2016)

Les patients atteints de tumeurs rares du péritoine ne doivent donc plus être pris en charge par des équipes non dédiées. Le rapport de l'Association Française de Chirurgie de 2008 (effectué à partir de 301 pseudomyxomes péritonéaux et 88 MMP inclus dans RENAPE) a clairement montré la « perte de chance » subit par les patients pris en charge dans des centres réalisant moins de 4 procédures/an ou avec moins de 3 ans d'expérience. (Elias et al. n.d.; Elias et al. 2010) Par ailleurs, Le coût d'une telle procédure est élevé et supérieur à celui de la chimiothérapie systémique comme cela a été évalué par l'Institut Gustave Roussy. (Bonastre et al. 2008) Enfin, les errances

diagnostiques et thérapeutiques sont non seulement délétères pour le pronostic mais génèrent aussi des surcoûts. Au-delà des retards diagnostiques qu'elles suscitent, les interventions itératives et les chirurgies de résection incomplètes isolées rendent les procédures ultérieures à visée curative plus difficiles, plus morbides et moins efficaces. (Yan et al. 2009; Walsh et al. 2010; European Partnership Action Against Cancer consensus group et al. 2014)

REFERENCE

- Tout(e) patient(e) atteint(e) d'un mésothéliome péritonéal doit être pris(e) en charge au sein d'un centre expert ou de compétence RENAPE avec discussion de la stratégie en RCP spécialisée. expert ou de compétence RENAPE avec discussion de la stratégie en RCP spécialisée. <http://www.renape-online.fr/fr/centres.html> (**accord d'experts**)

15.4. TRAITEMENTS DISPONIBLES

15.4.1. Chirurgie de cytoréduction complète et chimio hyperthermie intrapéritonéale (CHIP)

La médiane de survie des patients traités par chimiothérapie systémique exclusive tourne autour de 12 mois. (Naffouje et al. 2018) Le traitement CRS et CHIP a ainsi permis d'augmenter la survie de patients sélectionnés, avec des médianes de survie autour de 50 mois et des survies globales à 5 ans autour de 50%, dans les plus larges études multicentriques et une méta-analyse récente. (Yan et al. 2009; Yano et al. 2009; Helm et al. 2014; Alexander et al. 2013; Alexander et al. 2018)

Pour la description de l'étendue de la maladie, le *Peritoneal Cancer Index* (PCI), établi par l'équipe de Sugarbaker est recommandé (**niveau recommandation grade B**). (Jacquet & Sugarbaker 1996) Ce score recense précisément la taille et la distribution des nodules tumoraux au sein de la cavité péritonéale. Une conférence de consensus internationale (*International Workshop of Peritoneal Surface Malignancy*, Milan 2006) a établi qu'il devait être considéré comme l'outil de référence dans la description quantitative de l'atteinte péritonéale. (Portilla et al. 2008) La cavité abdomino-pelvienne est divisée en 13 régions (de 0 à 12). Un score de 0 à 3 est attribué à chacune de ces régions en fonction de la taille des nodules qui y sont retrouvés. La somme de ces scores donne le PCI qui varie ainsi de 1 à 39 (**Annexe 2**). En cas de découverte peropératoire d'un mésothéliome, il est de première importance de faire une description précise de la distribution et de l'extension de la carcinose, notamment l'atteinte de l'intestin grêle, pour permettre aux centres experts de mieux évaluer sa résécabilité, en particulier si une stratégie à visée curative est envisagée.

Les autres facteurs pronostiques rapportés sont le type histologique (mauvais pronostic en cas de sous-type sarcomatoïde ou biphasique), l'envahissement ganglionnaire, la radicalité de la cytoréduction, le niveau d'expression du Ki-67. (Yan et al. 2009; Kusamura et al. 2016; Valmary-Degano et al. 2017)

15.4.1.1. La chirurgie de cytoréduction

En cas de stratégie à visée curative, la chirurgie de cytoréduction consiste en l'exérèse complète de l'ensemble des lésions tumorales visibles par des gestes de péritonectomies et/ou des résections d'organes. (Esquivel et al. 2008; González-Moreno et al. 2008) La taille des résidus tumoraux doit être évaluée par le CC-score. Pour les mésothéliomes péritonéaux la cytoréduction doit être CC-0 ou CC-1, c'est-à-dire ne laissant en place que des lésions de moins de 2,5 mm (Annexe 2).

Comme pour le traitement de toute carcinose, une omentectomie totale sous-gastrique (avec conservation du pédicule gastro-épiploïque droit s'il n'est pas envahi et de l'arcade vasculaire de grande courbure) systématique est recommandée (accord d'experts), accompagnée des gestes de péritonectomies orientés par la distribution des nodules de carcinose. (Glehen et al. 2004; Elias & Ouellet 2001) Ces techniques se sont peaufinées avec le temps et le partage d'expérience internationale, sans changement majeur. (Passot, Kim, et al. 2016; Mercier et al. 2019) La réalisation systématique de péritonectomies pariétales peut être discutée au regard des résultats de l'équipe de Milan qui rapporte un meilleur pronostic le cas échéant, même en l'absence de maladie macroscopique visible. (Baratti et al. 2012) Ces péritonectomies pariétales systématiques n'avaient pas majoré les complications post-opératoires dans cette étude et, pour la moitié des patients, l'examen anatomopathologique détectait une atteinte microscopique sur un péritoine macroscopiquement sain.

L'indication des curages ou biopsies ganglionnaires systématiques, qu'ils soient épigastriques, rétropéritonéaux, iliaques ou cardio-phréniques reste controversée du fait de l'impact pronostique majeur de l'infiltration ganglionnaire d'une part et de la morbidité post-opératoire inhérente non négligeable. (Yan, Yoo, et al. 2006; Baratti et al. 2010)

La combinaison des résections du tube digestif doit être compatible avec une qualité de vie acceptable. Il n'existe pas de seuil catégorique mais la plupart des auteurs s'accordent pour un reliquat d'au minimum 1,5 m d'intestin grêle avec 2 segments colique, sans gastrectomie. Une colectomie plus étendue et/ou l'association d'une gastrectomie partielle impose de laisser une longueur d'intestin grêle plus importante (**accord d'experts**).

15.4.1.2. La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP)

Les protocoles de CHIP manquent de standardisation. Ils varient selon la/les molécules de chimiothérapie utilisées, la technique employée (à « ventre ouvert » ou « ventre fermé »), la durée, la température cible et les habitudes locales. Ces différences limitent les comparaisons entre études. RENAPE travaille à l'harmonisation de ces protocoles au niveau national.

Au sein du registre international de 405 patients ayant évalué la procédure combinée CRS et chimiothérapie intrapéritonéale péri-opératoire, la CHIP a été utilisée dans 92% des cas et était identifiée comme facteur indépendant de bon pronostic. (Yan et al. 2009) L'association du cisplatine à une dose moyenne de 50mg/m² et de l'adriamycine à une dose moyenne de 15mg/m² à une température de 42°C et pour une durée de 90 min était le protocole le plus largement utilisé (83%).(Yan et al. 2009) Dans une récente méta-analyse de 20 publications rapportant plus de 1 000 patients,

comme dans une étude américaine des 3 principaux centres de référence, l'utilisation du cisplatine au cours des CHIP apparaissait supérieure à celle de la mitomycine. (Helm et al. 2014; Alexander et al. 2013) Enfin, RENAPE a rapporté de meilleurs résultats avec une CHIP effectuée avec une combinaison de drogues plutôt qu'une seule molécule. (Malgras et al. 2018)

15.4.2. Chirurgie palliative

Le premier point à clarifier est la définition de « situation palliative » en cas de MMP. Elle est évidente quand il s'agit d'une maladie métastatique (hépatique, pleurale, pulmonaire ou autre) mais c'est une situation rare. En dehors de ces cas, le caractère palliatif correspond donc à une maladie non résécable et/ou à un patient non opérable. Selon les recommandations nationales de l'INCa ces patients doivent néanmoins être adressés en centre de référence RENAPE pour optimiser leur prise en charge.

Il y a peu de littérature concernant la chirurgie palliative chez les patients atteints de MMP. Le bénéfice oncologique d'une cytoréduction incomplète (chirurgie dite de *debulking*) CC-2 ou CC-3 semble peu probable dans le cas du MMP, qu'elle soit associée ou non à une CHIP. Le bénéfice de l'association d'une CHIP à une chirurgie incomplète (CC-2 ou CC-3), démontré pour le pseudomyxome péritonéal, reste controversé pour le MMP.

Quelques courtes séries et un certain nombre d'observations ont été publiés concernant le bénéfice d'une CHIP sans CRS, souvent par coelioscopie, pour le contrôle de l'ascite secondaire à des carcinomes péritonéaux d'origines variées, dont pseudomyxomes et MMP. (Graziosi et al. 2009; Patriti et al. 2008) En particulier, Garofalo et al ont traité dans ce but 14 patients dont 1 MMP, avec un contrôle satisfaisant de l'ascite. (Garofalo et al. 2006) Yano et al ont contrôlé de façon efficace l'ascite chez 10 patients sur 12 atteints de MMP en associant *debulking* et CHIP. (Yano et al. 2009)

Néanmoins, plusieurs situations sont à différencier :

- présence de symptômes digestifs non contrôlables par un traitement médical optimisé: syndrome sub-occlusif chronique multi-factoriel (phénomènes obstructifs multi-étagés par les nodules de carcinome et envahissement des plexus nerveux sympathiques à l'origine d'une paralysie motrice digestive), douleurs de compression, ascite,
- situations d'urgence abdominale : perforation digestive, syndrome occlusif aiguë avec signes de souffrance intestinale.

Dans les deux cas la décision thérapeutique doit être multidisciplinaire et concertée avec le patient et sa famille en intégrant l'état général, une évaluation du pronostic, les recours thérapeutiques médicaux restant à proposer et les risques de complications propres au geste proposé. Il s'agit de situations complexes sur la ligne de crête entre l'insuffisance thérapeutique symptomatique et l'acharnement. Idéalement ces décisions doivent se prendre en centre expert (**accord d'experts**).

La chirurgie palliative de l'occlusion intestinale telle qu'on la conçoit pour les autres carcinomes péritonéaux avec la réalisation d'une dérivation interne ou d'une stomie, trouve beaucoup plus difficilement sa place dans le MMP avancé où l'atteinte digestive

est généralement diffuse et l'occlusion rarement due à un obstacle unique. Néanmoins, certains symptômes de compression abdominale, l'ascite, voire un syndrome (sub-)occlusif pourraient être améliorés par certaines interventions. (Järvinen et al. 2010; Mirarabshahii et al. 2012; Swanwick et al. 1999) Dans tous les cas où il serait décidé, le geste chirurgical doit être symptomatique et le plus simple possible (**accord d'experts**).

Enfin pour l'objectif de contrôle locorégional de la maladie les autres modes de délivrance de chimiothérapie intrapéritonéale semblent plus adaptés que la CHIP dans le cas du MMP (**accord d'experts**).

15.4.3. Chirurgie de cytoréduction et CHIP pour récurrence

Avec des critères de sélection stricts, éliminant les terrains défavorables, les histologies défavorables (biphasique ou sarcomatoïde), les récurrences précoces (moins d'un an), et les atteintes non résécables, plusieurs auteurs ont rapporté des résultats intéressants avec des procédures itératives menées à visée curative. Les médianes de survie peuvent ainsi dépasser 50 mois avec des taux de mortalité et morbidité acceptables. (Ihemelandu et al. 2014; Wong et al. 2014)

15.4.4. Chimiothérapies néo-adjuvantes

15.4.4.1. Chimiothérapie systémique néo-adjuvante

Il n'existe pas d'étude contrôlée évaluant l'impact d'une chimiothérapie néo-adjuvante sur le pronostic des patients, ou sur la qualité du geste chirurgical lorsqu'ils sont d'emblée résécables. Une chimiothérapie première est habituellement proposée aux patients avec une maladie de résécabilité limite ou non éligibles à une CRS-CHIP du fait de leur état général.

Une série rétrospective italienne de 116 patients traités par CRS-CHIP a tenté d'identifier l'impact d'une chimiothérapie systémique administrée avant ou après la chirurgie sur le pronostic à long terme des patients. (Deraco et al. 2013) Malgré un taux de réponse autour de 30%, l'utilisation d'une chimiothérapie préopératoire était associée avec une moindre survie sans progression, sans impact sur la survie globale. Dans une seconde série rétrospective française incluant 126 patients traités par CRS-CHIP, la chimiothérapie préopératoire était associée à une moindre survie globale après ajustement sur les principaux facteurs pronostiques connus. (Kepenekian et al. 2016) Ces deux études utilisaient des définitions différentes des critères de jugement, incluaient un nombre modeste de patients, et présentent les biais inhérents aux analyses rétrospectives. Néanmoins elles n'apportent pas d'argument permettant de justifier la prescription d'une chimiothérapie préopératoire pour les patients éligibles à une CRS-CHIP d'emblée, ce qui doit donc être évité (**niveau de recommandation grade C**).

15.4.4.2. Chimiothérapie néo-adjuvante bi-directionnelle intra-péritonéale et systémique

En cas de maladie de résécabilité limite, la réalisation d'une chimiothérapie intrapéritonéale par pemetrexed, ou la réalisation de PIPAC cisplatine-doxorubicine (chimiothérapie aérosolisée par voie coelioscopique) ont permis, pour des patients strictement sélectionnés, d'obtenir des taux intéressants de *downstaging* menant à une CRS-CHIP. (Le Roy et al. 2017; Sugarbaker & Chang 2017; Alyami et al. 2017; Alyami et al. 2019) Un essai prospectif randomisé, MESOTIP, évaluant l'intensification thérapeutique en néo-adjuvant pour les patients de résécabilité limite par l'adjonction de PIPAC cisplatine + doxorubicine intervallaire va débiter courant 2020. (Sgarbura et al. 2019)

REFERENCE

- Pas d'indication à une chimiothérapie néo-adjuvante en cas de maladie d'emblée résécable chez un patient opérable (**accord d'experts**).

OPTIONS

- En cas de maladie à la limite de la résécabilité : chimiothérapie néo-adjuvante systémique +/- intrapéritonéale.
- En cas de résection chirurgicale non envisageable d'emblée, indication de chimiothérapie néo-adjuvante dont la voie d'administration et la nature seront décidées en RCP spécialisée, parmi les protocoles disponibles en phase palliative (**accord d'experts**).

15.4.5. Chimiothérapies adjuvantes

L'impact d'une chimiothérapie adjuvante ou péri-opératoire dans le traitement du MMP n'a pas été évalué de façon prospective. Dans une étude rétrospective italienne, il n'y avait pas de différence significative en terme de survie globale ou de survie sans récurrence entre les patients recevant une chimiothérapie adjuvante et ceux ne recevant pas de chimiothérapie adjuvante. (Deraco et al. 2013) A l'inverse, dans une étude française, les patients recevant une chimiothérapie adjuvante ou péri-opératoire avaient une meilleure survie sans récurrence. (Kepenekian et al. 2016) Malgré les limites de ces études, déjà évoquées dans le chapitre sur la chimiothérapie néo-adjuvante, une chimiothérapie systémique adjuvante peut être proposée en cas de facteurs de mauvais pronostics (sous-type histologique biphasique ou sarcomatoïde, envahissement ganglionnaire, Ki 67 > 9%, chirurgie CC-1, PCI>17) (**niveau de recommandation grade C**).

Plusieurs séries de patients traités par chimiothérapie précoce intrapéritonéale ont été rapportées dans la littérature. Aucune étude comparative n'a évalué ce traitement. Aucun bénéfice en faveur du traitement par chimiothérapie précoce intrapéritonéale n'a été identifié dans les principales séries rétrospectives publiées. (Yan et al. 2009; Schaub et al. 2013) Une étude rétrospective récente a comparé trois groupes de patients échelonnés dans le temps. Le premier groupe ne recevait pas de traitement après CRS-CHIP, le second groupe recevait de la chimiothérapie intrapéritonéale précoce par paclitaxel pendant 5 jours, et le troisième groupe recevait en plus de la chimiothérapie par voie intrapéritonéale et intraveineuse pendant 5 à 6 mois. Ces groupes correspondaient à l'évolution des pratiques dans un centre expert et ne sont

donc pas directement comparables. Néanmoins les patients du groupe 3 présentaient une meilleure survie globale que les patients des deux premiers groupes. (Sugarbaker & Chang 2017) Ce résultat souligne l'intérêt potentiel d'une chimiothérapie intrapéritonéale adjuvante au long cours qui devra l'objet d'évaluations prospectives.

REFERENCE

- Pas de référence

OPTIONS

- Chimiothérapie adjuvante intraveineuse associant un sel de platine et du pemetrexed pour 6 cures en cas de facteurs de mauvais pronostics (sous-type histologique biphasique ou sarcomatoïde, envahissement ganglionnaire, Ki 67 > 9%, chirurgie CC-1, PCI>17) (**accord d'experts**).

15.4.6. Chimiothérapie palliative

Plusieurs traitements de chimiothérapies cytotoxiques ont démontré une efficacité dans le traitement du mésothéliome malin. La vinorelbine a été associée à un taux de réponse de 24% dans une étude de phase II incluant 29 patients porteurs de mésothéliome pleural. (Steele et al. 2000) La gemcitabine a également été évaluée dans plusieurs études de phase II incluant des mésothéliomes pleuraux. En poolant les résultats de ces études, le taux de réponse était de 12%, allant de 0% à 31% selon les études. (Kindler et al. 2001; van Meerbeeck et al. 1999)

Le développement du pemetrexed chez les patients atteints de mésothéliome pleural (Vogelzang et al. 2003) a justifié la mise en place de programmes d'accès à cette molécule chez les patients atteints de mésothéliome péritonéal. Une phase II, évaluant l'association pemetrexed ± cisplatine pour des patients avec mésothéliome péritonéal, a montré des taux de réponses de 23% chez des patients antérieurement traités par chimiothérapie et de 25% des patients chimio-naïfs. (Jänne et al. 2005). Une autre phase II, également pour des patients avec MMP a évalué l'association pemetrexed ± cisplatine ou carboplatine, a montré des taux de réponse de 13% avec une médiane de survie de 10,3 mois avec le pemetrexed seul, et de 20 et 24% lorsque le pemetrexed était utilisé en association avec le cisplatine ou le carboplatine, avec des médianes survie légèrement supérieures à 13 mois. (Carteni et al. 2009)

Dans le mésothéliome pleural, une étude de phase III, a comparé pemetrexed vs pemetrexed + cisplatine. (Vogelzang et al. 2003) Cette étude a montré une supériorité de l'association : taux de réponse objective 16,7% vs 41,3% (P <.0001) et survie globale 9,3 vs 12,1 mois (P =.020) Par conséquent, l'association pemetrexed + cisplatine est largement adoptée pour le traitement des patients présentant un MMP non réséqué. Une alternative possible est l'association pemetrexed + carboplatine qui a été évalué dans le mésothéliome pleural dans trois essais de phase 2, avec des médianes de survie globale de respectivement 12,7, 14 et 14 mois. (Katirtzoglou et al. 2010; Ceresoli et al. 2006; Castagneto et al. 2008)

L'association pemetrexed + gemcitabine a été évaluée dans une étude de phase II dédiée aux mésothéliomes péritonéaux. Parmi les 20 patients inclus, le taux de

réponse était de 15%. Néanmoins 25% des patients avaient stoppé le traitement pour toxicité, et un décès toxique a été observé. (Simon et al. 2008) Cette étude incluait également une forme borderline qui obère l'interprétation des résultats de survie.

Dans une étude incluant des mésothéliomes pleuraux et péritonéaux, l'adjonction d'un traitement anti-angiogénique par bevacizumab à une chimiothérapie de type cisplatine + gemcitabine n'en améliore pas l'efficacité. (Kindler et al. 2012) A contrario, l'essai MAPS a montré que chez des patients traités pour un mésothéliome pleural, l'adjonction du bevacizumab au schéma cisplatine + pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m² ; cisplatine 75 mg/m² et bevacizumab 15 mg/Kg bevacizumab tous les 21 jours pour 6 cycles), suivi d'une maintenance par bevacizumab seul, améliorerait la survie globale (survie médiane passant de 16,1 à 18,8 mois. (Zalcman et al. 2016) En l'absence de données spécifiques au MMP, et en l'absence de contre-indication au bevacizumab, l'association du bevacizumab au schéma cisplatine + pemetrexed constitue une option pour le traitement de 1ère ligne des formes non résécables de MMP (**accord d'experts**).

Les anticorps anti-mésothéline et les immunotherapies de type inhibiteur de PD1 ou PDL1 ont obtenu des résultats encourageants dans des études non randomisées incluant principalement des mésothéliomes pleuraux. (Alley et al. 2017; Hassan et al. 2019; Hassan et al. 2014)

Un essai randomisé de phase IIb, incluant des patients avec mésothéliomes pleuraux et péritonéaux évaluant le tremelimumab, anticorps anti-CTLA4, par rapport à un placebo n'a pas montré d'impact sur la survie en dépit d'une discrète amélioration de la survie sans progression. (Maio et al. 2017)

La réalisation de PIPAC cisplatine + doxorubicine (chimiothérapie intrapéritonéale aérosolisée par voie coelioscopique) utilisée seule ou en association à une chimiothérapie systémique a rapporté des taux de réponses intéressants et des contrôles prolongés de la maladie en situation palliative, mais cela reste en cours d'évaluation. (Giger-Pabst et al. 2018; Alyami et al. 2019)

La chimiothérapie intrapéritonéale par pemetrexed en association à l'oxaliplatine a également rapporté des taux de réponses intéressants permettant de rendre résécables près de 50% de patients qui ne l'étaient pas au sein d'une expérience monocentrique. (Le Roy et al. 2017)

REFERENCE

- Pas de référence

OPTIONS (**accord d'experts**)

Première ligne

- Chimiothérapie par cisplatine, pemetrexed et bevacizumab toutes les 3 semaines pour 6 cycles, suivis par une maintenance par bevacizumab
- En cas de contre-indication au cisplatine, il est possible de remplacer le cisplatine par du carboplatine (AUC5).

- En cas de contre-indication au bevacizumab, la chimiothérapie reposera sur l'administration d'un sel de platine et de pemetrexed.
- En cas de contre-indication à un sel de platine, une monothérapie par pemetrexed toutes les 3 semaines peut être proposée.

Seconde ligne

- Pas de traitement validé, néanmoins, la reprise d'un schéma à base de sel de platine et/ou de pemetrexed peut être envisagée en cas d'intervalle libre prolongé.
- Une chimiothérapie par le pemetrexed, la gemcitabine, ou la vinorelbine peut être considérée comme une alternative en seconde ligne.
- Une chimiothérapie intrapéritonéale par PIPAC cisplatine+doxorubicine, seule ou en association et alternance avec une chimiothérapie systémique, peut être proposée.

ESSAIS CLINIQUES

- **TALAMESO** : essai de phase II évaluant l'efficacité d'une maintenance par talazoparib après chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base de platine pour Mésothéliome Malin Péritonéal et Pleural (coordinateurs : Pr Benoit You, Dr Vahan Kepenekian (cohorte péritonéale) - Hospices Civils, Lyon) <https://ftp.cx/gNQ6IA>
- **MESOTIP** : essai de phase II randomisé non-comparatif évaluant l'utilisation de la PIPAC en alternance avec la chimiothérapie systémique dans la 1^{ère} ligne de traitement du Mésothéliome Malin Péritonéal (coordinatrice : Dr Olivia Sgarbura - Institut du Cancer Val d'Aurelle, Montpellier) <https://ftp.cx/XNcpiY>

15.4.7. Cas particulier des mésothéliomes multikystiques et mésothéliomes papillaires bien différenciés

Les mésothéliomes multikystiques et papillaires bien différenciés sont considérés comme des pathologies *borderline*, à haut risque de récurrence locorégionale mais très faible risque de dégénérescence complète. Leur particularité est qu'elles atteignent préférentiellement les femmes en âge de procréer avec une problématique induite de conservation de la fonction de reproduction lors de la prise en charge chirurgicale. Une consultation préalable en procréation médicalement assistée doit obligatoirement être proposée (**accord d'experts**).

Pour les mésothéliomes multikystiques, les taux de récurrence de la chirurgie isolée sont évalués à plus de 50%. (van Ruth et al. 2002; Lee & Agrawal 2017) Plusieurs cas de transformation maligne ont été rapportés. (DeStefano et al. 1985; González-Moreno et al. 2002; Sethna et al. 2003; Mino et al. 2014; Santangelo et al. 2016) En cas de chirurgie de cytoréduction et CHIP, les taux de survie à 5 ans rapportés dans la littérature et dans l'enquête nationale de l'AFC sont de 100%. (Elias et al. n.d.) Du fait d'une grande majorité de cas avec une extension limitée et la possibilité d'une évaluation exhaustive de l'extension par l'IRM préopératoire limitant le risque de chirurgie incomplète, des cytoréductions coelio-assistées sont envisageables. (Chua

et al. 2011; Cha et al. 2018; Arjona-Sánchez et al. 2018)

Pour les mésothéliomes papillaires bien différenciés, on distingue les formes localisées, de découverte souvent fortuite à l'occasion d'une laparotomie pour toute autre pathologie et les formes plus diffuses souvent symptomatiques. Comme pour les mésothéliomes multikystiques, plusieurs cas d'association à des formes malignes ou de transformation en mésothéliome malin ont été décrits. (Goldblum & Hart 1995; Torii et al. 2010; Costanzo et al. 2014; Bürrig et al. 1990; Butnor et al. 2001; Churg et al. 2014) Au sein de l'expérience française récemment publiée et portant sur 56 patients, l'analyse des récurrences et survies permettait de recommander la chirurgie isolée pour les formes localisées pour réserver l'association CRS-CHIP aux formes diffuses, symptomatiques ou récidivantes. (the RENAPE Network et al. 2019)

15.5. INDICATIONS THERAPEUTIQUES (cf. 15.11.1. ALGORITHME 1)

15.5.1. Mésothéliomes péritonéaux résécables

REFERENCES

- Une chirurgie de cytoréduction et une CHIP doivent être proposées pour le traitement curatif des mésothéliomes péritonéaux résécables. (**niveau de recommandation grade B**)
- Les contre-indications absolues à une chirurgie de cytoréduction et CHIP sont (**niveau de recommandation grade C**) :
 - Envahissement massif du mésentère ou des séreuses intestinales
 - Maladie non accessible à une cytoréduction CC-0 ou CC-1
 - Les contre-indications relatives à une chirurgie de cytoréduction et CHIP sont :
 - Sous-type histologique biphasique ou sarcomatoïde
 - Ki-67 > 9%
 - PCI > 17
 - Envahissement massif du diaphragme
 - Envahissement pleural associé
 - Envahissement ganglionnaire rétropéritonéal et/ou cardio-phrénique
- Des péritonectomies pariétales systématiques complètes peuvent être proposées au cours de la chirurgie de cytoréduction. (**niveau de recommandation grade C**)
- Une CHIP à base de platine, comprenant idéalement deux drogues, doit être proposée après une chirurgie de cytoréduction permettant d'obtenir une maladie tumorale résiduelle de moins de 2,5 mm. (**niveau de recommandation grade B**)
- En cas de CHIP pour un mésothéliome l'association de choix est cisplatine + doxorubicine. (**niveau de recommandation grade C**)

- Une chimiothérapie adjuvante à base de platine et pemetrexed peut être proposée en cas de présence d'au moins un facteur de mauvais pronostic (envahissement ganglionnaire, résection CC-1, sous-type sarcomatoïde ou biphasique, Ki 67 > 9%, PCI > 17). **(niveau de recommandation grade C)**

OPTIONS

- La chimiothérapie adjuvante est facultative en cas de profil pronostic favorable (chirurgie CC-0, sous-type épithélioïde, pas d'envahissement ganglionnaire, Ki-67 < 9% et PCI < 17). **(accord d'experts)**
- Une chimiothérapie intrapéritonéale adjuvante peut être proposée après chirurgie de cytoréduction et CHIP si l'état clinique du patient le permet. **(accord d'experts)**

15.5.2. Mésothéliomes péritonéaux de résécabilité limitée

REFERENCES **(accord d'experts)**

- **Chimiothérapie néoadjuvante systémique** avec un sel de platine associé à du pemetrexed
- **Chirurgie de cytoréduction intervallaire combinée à une CHIP** cisplatine - doxorubicine en cas de possibilité de résection secondaire CC-0/1.
- **Chimiothérapie adjuvante** à base de platine et pemetrexed doit être discutée

OPTION

- **Chimiothérapie néoadjuvante systémique combinée à une chimiothérapie intrapéritonéale** (conventionnelle par pemetrexed ou par PIPAC cisplatine - doxorubicine) **(accord d'experts)**

15.5.3. Mésothéliomes péritonéaux non résécables ou patients non opérables

REFERENCES

- En cas de cytoréduction incomplète de constatation peropératoire, une CHIP peut être proposée. **(accord d'experts)**
- En cas de mésothéliome non résécable, une chimiothérapie à base de platine doit être préférée à des soins de support. **(accord d'experts)**
- Il n'y a pas de REFERENCE de schéma de chimiothérapie (cf OPTION)

OPTIONS **(accord d'experts)**

Première ligne

- Chimiothérapie par cisplatine, pemetrexed et bevacizumab toutes les 3 semaines pour 6 cycles, suivis par une maintenance par bevacizumab

- En cas de contre-indication au cisplatine, il est possible de remplacer le cisplatine par du carboplatine (AUC5).
- En cas de contre-indication au bevacizumab, la chimiothérapie reposera sur l'administration d'un sel de platine et de pemetrexed.
- En cas de contre-indication à un sel de platine, une monothérapie par pemetrexed toutes les 3 semaines peut être proposée.
- La chimiothérapie systémique peut être associée à une administration de chimiothérapie intrapéritonéale par PIPAC ou de manière conventionnelle

Seconde ligne

- Pas de traitement validé, néanmoins, la reprise d'un schéma à base de sel de platine et/ou de pemetrexed peut être envisagée en cas d'intervalle libre prolongé.
- Une chimiothérapie par le pemetrexed, la gemcitabine, ou la vinorelbine peut être considérée comme une alternative en seconde ligne.
- Une chimiothérapie intrapéritonéale par PIPAC cisplatine+doxorubicine, seule ou en association et alternance avec une chimiothérapie systémique, peut être proposée.

ESSAIS CLINIQUES

- **TALAMESO** : essai de phase II évaluant l'efficacité d'une maintenance par talazoparib après chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base de platine pour mésothéliomes malins péritonéaux et pleuraux (coordinateurs : Pr Benoit You, Dr Vahan Kepenekian (cohorte péritonéale) - Hospices Civils, Lyon) <https://ftp.cx/gNQ6IA>
- **MESOTIP** : essai de phase II randomisé non-comparatif évaluant l'utilisation de la PIPAC en alternance avec la chimiothérapie systémique dans la 1^{ère} ligne de traitement du mésothéliome malin péritonéal (coordinatrice : Dr Olivia Sgarbura - Institut du Cancer Val d'Aurelle, Montpellier) <https://ftp.cx/XNcpiY>

15.5.4. Récidive de mésothéliome péritonéal

REFERENCES (niveau de recommandation grade C)

- Une cytoréduction et CHIP itérative doit être proposée aux patients en récidive
- Une chimiothérapie systémique et/ou intrapéritonéale périopératoire peut être discutée.

OPTION

- Chirurgie de cytoréduction itérative avec CHIP cisplatine - doxorubicine chez des patients sélectionnés : bon état général, maladie résécable CC-0/1 et facteurs pronostics favorables (jeune âge, sous-type épithélioïde, récidive > 1 an, PCI limité)

15.5.5. Cas particulier des mésothéliomes multikystiques et mésothéliomes papillaires bien différenciés (cf 11.2. ALGORITHME 2)

REFERENCES (*accord d'experts*)

- **Une CHIP en complément d'une chirurgie de cytoréduction complète** peut être proposée, en particulier en cas de récurrence, de forme diffuse ou de suspicion de forme maligne associée.
- **La voie coelioscopique** peut être utilisée pour le traitement par chirurgie de cytoréduction et CHIP des formes localisées de mésothéliomes multikystiques et papillaires bien différenciés sous réserve d'un bilan pré-opératoire exhaustif.
- **Une consultation spécialisée en procréation médicalement assistée** est recommandée pour discuter une cryopréservation des ovocytes avant chirurgie de cytoréduction et CHIP.
- **Chez les femmes en âge de procréer et avec un désir de grossesse, la préservation de l'utérus et des ovaires est possible** sous réserve d'une information claire et loyale sur les risques de récurrence encourus.
- **La chimiothérapie systémique n'a aucune indication** dans ces formes *borderline* de mésothéliome.

15.6. ANATOMOPATHOLOGIE

Le diagnostic de mésothéliome doit reposer sur un examen histologique et non cytologique du fait d'une faible sensibilité de celle-ci estimée entre 30 et 70% (Henderson et al. 2013).

Quel que soit le type de mésothéliome, le compte rendu (CR) anatomopathologique doit contenir les données minimales et indispensables à la prise en charge des patients (Churg et al. 2016) :

1) Renseignements cliniques

- Antécédents médicaux et chirurgicaux notamment abdominaux, données radiologiques et/ou coelioscopiques, ascite.

2) Type de prélèvement

- Biopsie à l'aiguille fine, biopsie chirurgicale, pièce opératoire.

3) Site du prélèvement (péritoine, omentum, annexe droite ou gauche, utérus, autre organe)

- Il est recommandé de faire apparaître dans le CR, la correspondance des numéros des blocs de paraffine réalisés afin de faciliter les relectures internes, externes, et la participation aux essais thérapeutiques.

4) Examen macroscopique

- Prélèvement biopsique : le nombre de biopsies et leur taille doivent être mentionnés
- Pièce opératoire : le nombre de prélèvement reçus ainsi que leur topographie doivent être notés et identifiés.
- Lorsque le matériel est fragmenté, la taille de la plus grande masse tumorale doit être donnée. En cas d'aspect multinodulaire, la taille du plus gros nodule doit être précisée.
- En option : un échantillon peut être cryopréservé.

5) Type histologique

En accord avec la classification OMS 2015 (Travis et al. 2015) : deux catégories sont décrites :

5.1 - Les mésothéliomes malins péritonéaux (MMP)

Les MMP peuvent être de **3 types histologiques principaux** :

- épithélioïde
- sarcomatoïde : plus de 90% de contingent à cellules fusiformes
- biphasique

Les mésothéliomes de type épithélioïde sont les plus fréquents et de meilleur pronostic (Krasinskas et al. 2016). Parmi les mésothéliomes épithélioïdes, plusieurs sous-types (ou patterns) sont décrits (Hartman et al. 2017) :

- les plus fréquents : solide, micropapillaire, tubulopapillaire
- les moins fréquents : papillaire, acineux, trabéculaire, pléomorphe, adénomatoïde ou microkystique, à cellules claires, transitionnel, déciduoïde, à petites cellules.

Ces sous-types histologiques sont parfois difficiles à préciser, non consensuels (Hartman et al. 2017). Plusieurs publications font état du moins bon pronostic du sous-type solide et des meilleurs pronostics des sous-types non solide (Krasinskas et al. 2016; Valmary-Degano et al. 2017).

Les mésothéliomes sarcomatoïdes peuvent comporter des éléments hétérologues : ostéosarcome, chondro- et rhabdosarcome.

Les mésothéliomes desmoplastiques excessivement rares dans le péritoine sont caractérisés par la présence de cellules fusiformes, atypiques, se disposant dans un stroma abondant, dense, fibreux, représentant au moins 50%. Ce sous-type est généralement décrit dans les types sarcomatoïdes, même si d'exceptionnels types épithélioïdes peuvent présenter ce *pattern* (Husain et al. 2013).

Sur les très petites biopsies où il est difficile voire impossible de définir le type histologique, il est recommandé d'utiliser le terme « *mesothelioma not otherwise specified* »

5.2 - Les tumeurs mésothéliales dites *borderline*

- **mésotéliome papillaire bien différencié** : le plus souvent de découverte fortuite au cours d'une chirurgie programmée. Il peut être isolé ou diffus. Il faut inclure tout le prélèvement adressé ou échantillonner extensivement la lésion, afin d'affirmer l'absence d'un contingent infiltrant
- **mésotéliome péritonéal multikystique** : entité rare, caractérisée par des kystes de taille variable, regroupés en grappe, contenant un matériel clair et fluide, d'où l'importance des données macroscopiques per opératoires.

6) Grading

Le grading nucléaire a été étudié dans les mésothéliomes pleuraux et plusieurs études font état de sa valeur pronostique (Rosen et al. 2018; Kadota et al. 2011). La présence de nécrose est un critère entrant en compte dans le grading selon Rosen *et al.* et non dans celui de Kadota *et al.* Une seule étude a étudié, spécifiquement dans les mésothéliomes malins de type épithélioïde de localisation péritonéale, la valeur pronostique d'un grading histologique en utilisant le grading décrit par Kadota *et al.* (Valente et al. 2016). Une étude du groupe RENAP-PATH est en cours.

7) Compte mitotique et index de prolifération Ki-67

La valeur pronostique du compte mitotique et / ou de l'index de prolifération Ki-67 a été étudiée.

- **Le compte mitotique** a une valeur pronostique dans les mésothéliomes malins de type épithélioïde, avec un *cutt-off* à 5 mitoses pour 50 champs au fort grossissement. Un compte mitotique inférieur à 5 mitoses / 50 CFG est de meilleur pronostic (Krasinskas et al. 2016; Hartman et al. 2017; Kadota et al. 2011). Le compte mitotique est utilisé dans le *grading* histologique proposé par Kadota dans les mésothéliomes pleuraux.
- Il a aussi été noté une valeur pronostique de **l'index de prolifération avec l'anticorps Ki-67** dont le *cutt-off* varie selon les auteurs, par exemple de 25% (étude de 42 patients) ou 9% (117 patients) (Kusamura et al. 2016; Pillai et al. 2015).

8) Immunohistochimie à visée diagnostique

L'étude immunohistochimique doit toujours comporter un panel d'anticorps qui doit être choisi en fonction du sexe du patient, des diagnostics différentiels envisagés.

- Il doit inclure au moins deux des anticorps dits « positifs » parmi l'anti-calrétinine, l'anti-CK5/6 et l'anti-WT1 et deux des anticorps attendus « négatifs » comme par exemple les anticorps anti-EP4, anti-ACE, anti-CDX2, anti-récepteurs hormonaux (chez la femme) ou anti-TTF1 (si localisation pleurale associée) (Galateau-Salle et al. 2016).
- **Les diagnostics différentiels** seront discutés en fonction du type histologique épithélioïde ou sarcomatoïde présent. L'utilisation d'un seul anticorps n'est pas recommandée.

9) Biomarqueurs diagnostiques, pronostiques, ou prédictifs de la réponse au traitement (évalués par immunohistochimie ou biologie moléculaire)

- **P16** : délétion homozygote du locus 9p21 entraînant une délétion de *p16/CDKN2A* avec perte de l'expression de la protéine P16, Elle est explorée par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH). Elle est un bon marqueur de malignité avec cependant une faible sensibilité dans les mésothéliomes malins péritonéaux, de l'ordre de 25%
- **BAP1** : *BRCA associated protein-1*, il s'agit d'une perte d'expression (nucléaire) en immunohistochimie. Elle est de 50% dans les mésothéliomes malins de type épithélioïde, et très peu fréquente dans les mésothéliomes de type sarcomatoïde

Ces 2 marqueurs p16 et BAP1 ne sont utiles (spécificité 100%) qu'en cas de perte de P16 en FISH, et perte d'expression de BAP1 en immunohistochimie pour affirmer la malignité d'une prolifération mésothéliale.

- **ALK** : une expression de ALK par immunohistochimie vient d'être décrite dans 3% des cas de MMP (sur 88 patients) et un réarrangement de ALK par FISH, impliquant des partenaires différents de ceux décrits dans les carcinomes pulmonaires ou les lymphomes anaplasiques ont été retrouvés, comme *ATG16L1*, *STRN* ou *TPM1* (Hung et al. 2018).
- **Points de contrôle de la réponse immune (PD1, PDL1, CTLA4...)**
- Peu de publications ont étudié l'intérêt de décrire l'intensité de l'infiltrat immunitaire péri-tumoral ou l'expression de PD1, PDL1 ou CTLA4 par les cellules tumorales ou les cellules immunes, dans les MMP spécifiquement (Valmary-Degano et al. 2017) et les résultats demandent à être confirmés sur de plus grandes séries. Les essais cliniques avec immunothérapie débutent, avec des inclusions de mésothéliomes aussi bien pleuraux que péritonéaux (Fennell et al. 2018).
- **GLUT1** : l'expression de GLUT1 (*Glucose Transporter 1*) a été décrite comme ayant une valeur de mauvais pronostic sur une série de 28 cas de MMP (Hommell-Fontaine et al. 2013). Ces résultats demandent à être confirmés sur une plus grande série.

10) Grading de régression histologique

La réponse au traitement lors de prélèvements itératifs (au cours des PIPACs par exemple) peut être mentionnée, en évaluant l'intensité de la fibrose.

- Aucun grading n'a encore été validé ou recommandé.

11) Ganglions

Préciser le nombre de ganglions prélevés, leurs topographies.

Préciser le nombre de ganglion métastatique et leur topographie.

12) TNM

- TNM AJCC 8^{ème} édition 2017 qui concerne la plèvre (Amin et al. 2017)
- Des auteurs ont proposé un TNM adapté au péritoine avec le T correspondant au PCI (non adopté par l'UICC) (Yan et al. 2011)

13) Pathologies associées

- Les pathologies associées, observées doivent être signalées : endométriose, endosalpingiose, kystes péritonéaux.

Tableau 2
Stadification TNM AJCC 8^{ème} édition 2017 (concernant la plèvre)
(Amin et al. 2017)

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 localement avancée mais potentiellement résécable : 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 localement avancée non résécable : 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
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

Stades :

Stade IA	T1 N0 M0
Stade IB	T2 N0 M0, T3 N0 M0
Stade II	T1 N1 M0, T2 N1 M0
Stade IIIA	T3 N1 M0
Stade IIIB	Tous TN2, T4 N0 M0, T4 N1 M0
Stade IV	Tous T ou tous N M1

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

REFERENCE (niveau de recommandations grade B)

- Tous les mésothéliomes malins péritonéaux doivent faire l'objet d'une double lecture par les réseaux experts MESOPATH (recommandations INCa) et RENAPATH, ainsi qu'une déclaration auprès de l'ARS.

<http://www.renape-online.fr/fr/espace-professionnel/groupe-rena-path.html>

- Les formes « borderline » mésothéliomes papillaires bien différenciés et mésothéliomes multikystiques doivent être distinguées des formes malignes.
- Le sous-type histologique doit être précisé (épithélioïde, biphasique, sarcomatoïde) ainsi que le degré d'invasion, le grade nucléaire, la présence de nécrose, l'index mitotique, le Ki-67, et l'envahissement ganglionnaire.

15.7. SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE

15.7.1. Après chirurgie de cytoréduction complète

La surveillance par imagerie repose avant tout sur un examen post-opératoire de référence, effectué généralement 1 à 4 mois après l'intervention. Cet examen permet d'objectiver les changements liés à la chirurgie et ses éventuelles complications. La mise en évidence de ces anomalies, potentiellement confondantes avec des lésions péritonéales, permet de ne pas les interpréter à tort comme une récurrence précoce, à condition qu'elles restent stables lors du suivi voire s'améliorent.

Le rationnel du suivi en imagerie est le même que pour le bilan initial. Il repose sur le scanner, avec la même sémiologie, l'ascite pouvant être le premier signe d'une récurrence.

Les récurrences sont essentiellement intrapéritonéales mais Baratti et al. ont rapporté 18.4% de récurrences extra-péritonéales incluant la plèvre et les ganglions rétropéritonéaux justifiant d'inclure le thorax dans le champ du scanner de surveillance. (Baratti et al. 2009) Dans cette étude les courbes de survie atteignent un plateau après 7 ans justifiant une surveillance régulière au-delà de 5 ans (**accord d'experts**).

L'IRM sera utilisée plutôt comme une technique de seconde intention en cas de doute sur le scanner, pour permettre la détection plus précoce d'une récurrence. (Low et al. 2019)

Le dosage sérique du CA125, en plus d'un examen clinique, tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois jusqu'à la 5^{ème} année puis tous les ans semble adapté (**accord d'experts**). (Kepenekian et al. 2016) (Alexander et al. 2013; Baratti et al. 2013)

Une étude rétrospective récente en TEP-scanner au 18 Fluoro-Deoxy-Glucose (FDG) a démontré que pour le mésothéliome malin épithélioïde (n=14) que le SUV max des lésions était également statistiquement corrélé à la survie sans récurrence. (Dubreuil et al. 2017) Une autre étude rétrospective (60 patients) a montré que le TEP scanner avait de bonnes performances diagnostiques pour évaluer la réponse sous traitement ainsi que la récurrence (VPP=83%) et la survie sans récurrence (VPN=80%).(Domènech-Villardell et al. 2016) Bien qu'encourageants les résultats de cette étude doivent être corroborés par d'autres études, notamment prospectives, pour mieux définir le rôle de cette technique dans le suivi.

Cas particulier du mésothéliome multikystique

L'IRM semble une technique de choix pour le suivi du mésothéliome multikystique. Cette technique est non irradiante, particulièrement adaptée au suivi répété de sujets jeunes (majoritairement des femmes en âge de procréer), et à même de bien évaluer la récurrence de lésions kystiques à fort contraste lésionnel en IRM selon le même rationnel que pour le pseudomyxome (**accord d'experts**). (Low et al. 2013)

15.7.2. Après chimiothérapie/chirurgie incomplète

Bien que les critères RECIST 1.1 soient peu adaptés au suivi des métastases péritonéales, ils peuvent être utilisés. Les critères RECIST modifiés et validés pour le mésothéliome pleural n'ont pas encore été étudiés dans la forme péritonéale. (Armato & Nowak 2018)

REFERENCE (niveau de recommandation grade C)

La surveillance doit être poursuivie au moins 7 ans après le traitement curatif et comporter pendant les 2 premières années :

- examen clinique tous les 4 mois
- scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les 4 mois
- dosage de CA 125 tous les 4 mois

après les 2 premières années :

- examen clinique tous les 6 mois
- scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les ans
- dosage de CA 125 tous les 6 mois

OPTION

- IRM abdomino-pelvien pour le suivi du mésothéliome multikystique. de sujets jeunes (**accord d'experts**)

15.8. PRISE EN CHARGE MEDICO-SOCIALE

15.8.1. ALD

Les mésothéliomes péritonéaux ouvrent des droits à des prestations sociales.

Les patients atteints de mésothéliomes malins sont considérés par la Sécurité sociale comme en « affection de longue durée, ouvrant droit à exonération du ticket modérateur » pour les soins.

En tant que maladie favorisée par une exposition à l'amiante, les personnes atteintes par un mésothéliome, voire leurs ayants-droits dans certains cas, peuvent voir leur préjudice réparé dans le cadre de différentes réglementations sociales. Il s'agit de :

- la reconnaissance comme maladie professionnelle,
- l'indemnisation par le Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante,
- la « préretraite amiante ».

Le mésothéliome est dorénavant intégré aux tableaux énumérant les maladies professionnelles ouvrant droit à indemnisation :

- tableau 30 du régime général (salariés du secteur privé) en **chapitre 15.13.3. Annexe 3**
- tableau 47 du régime agricole (salariés et exploitants agricoles) en **chapitre 15.13.4. Annexe 4**

Ces tableaux sont consultables sur le site de l'Institut National de Recherche et Sécurité (INRS) : <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp.html>.

15.8.1.1. Demande

Les maladies professionnelles sont reconnues ici selon le principe de la présomption d'origine, c'est-à-dire que le lien entre la maladie (mésothéliome péritonéal) et la nuisance (exposition à l'amiante) est présumé exister et être établi dès lors que le patient est atteint de l'affection et a été exposé à la nuisance, selon les modalités spécifiées dans les tableaux mentionnés précédemment.

Le délai maximum pouvant s'être écoulé entre la fin de l'exposition et le début de la maladie (délai de prise en charge) est de 40 ans. Au-delà de ce délai, ou si les conditions d'exposition à la nuisance ne sont pas respectées, la présomption d'origine ne s'applique plus mais la maladie peut néanmoins être reconnue d'origine professionnelle si le comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles, composé de 3 médecins, établit un lien de causalité direct entre la maladie et le travail. Il est rare que ce comité n'établisse pas le lien dès lors qu'une exposition est retrouvée.

En pratique, le médecin (traitant, ou un spécialiste en charge du patient) établit un certificat médical initial de maladie professionnelle et le patient complète une déclaration de maladie professionnelle que lui adresse l'organisme de sécurité sociale (modèles des formulaires) :

- [Certificat médical initial de maladie professionnelle](#)
- [Formulaire de demande de reconnaissance de maladie professionnelle](#)

Le médecin conseil de la sécurité sociale vérifie que la maladie certifiée et déclarée figure bien au tableau des maladies professionnelles et demande les résultats du/des examen(s) attestant du diagnostic positif.

15.8.1.2. Prestations

La reconnaissance du caractère professionnel d'une maladie ouvre droit à différentes prestations pour la victime, sous forme d'une indemnisation de ses incapacités temporaire et permanente.

Indemnisation de l'incapacité temporaire : la victime bénéficie d'une indemnisation en nature destinée à prendre en charge les frais occasionnés par son état (prise en charge des frais médicaux, frais de transport éventuels...) et d'une indemnisation en espèces au titre d'indemnités journalières pendant son arrêt de travail et ce jusqu'à la

guérison ou la consolidation de son état.

Indemnisation de l'incapacité permanente : à compter de la consolidation de son état, la victime bénéficie, en fonction de son taux d'incapacité, soit d'un capital soit d'une rente. La consolidation correspond à la stabilisation de l'état du patient (lorsque les lésions se fixent et prennent un caractère permanent, sinon définitif, tel qu'un traitement n'est plus en principe nécessaire, et avec des séquelles entraînant une incapacité permanente).

En cas de tumeur maligne, particulièrement dans le cas du mésothéliome, l'état du patient n'est bien souvent jamais véritablement consolidé. Il convient cependant que le médecin en charge des soins établisse un certificat médical final de consolidation à un moment choisi par lui en fonction de la séquence de soins et de l'état de son patient, ce qui est officiellement admis par les organismes de sécurité sociale. La consolidation permet en effet à la sécurité sociale de déterminer un taux d'incapacité permanente partielle amenant à un taux de rente, que touchera dès lors le patient. Le taux indicatif prévu par le barème pour le mésothéliome péritonéal est de 100%. Les soins peuvent continuer à être pris en charge au titre des « soins post-consolidation ». Ce certificat final est rédigé sur un formulaire identique à celui du certificat initial précédemment établi, le médecin précisant la date de consolidation et cochant les cases « certificat final » et « consolidé avec séquelles ». Une réversion d'une fraction de la rente au conjoint survivant et aux enfants est possible sous certaines conditions.

Les indemnités versées par la caisse à la victime, tant au titre de l'indemnisation de l'incapacité temporaire qu'au titre de l'indemnisation de l'incapacité permanente, le coût des soins, sont pris en compte pour le calcul des cotisations dues par l'employeur au titre des accidents du travail et des maladies professionnelles. Ainsi, les dépenses afférentes à une maladie professionnelle ne sont pas supportées par le régime de l'assurance maladie.

Chez les fonctionnaires (de l'État, territoriaux et hospitaliers), une reconnaissance en maladie professionnelle est également possible. Elle suit une procédure différente, ne s'appuyant légalement pas sur la présomption d'origine. Le certificat médical initial est le même. La demande de maladie professionnelle est soumise à l'examen d'une « commission départementale de réforme » qui s'appuie souvent sur l'avis d'un médecin agréé. Cette commission donne un avis qui ne s'impose pas à l'administration.

Les artisans, commerçants et membres des professions libérales ne bénéficient en revanche pas d'une couverture pour les maladies professionnelles par leurs organismes de sécurité sociale, sauf dans le très rare cas de souscription d'un contrat individuel d'assurance couvrant ce risque par le patient.

Il existe dans la plupart des CHU des consultations de pathologie professionnelle. Elles peuvent apporter aux patients et aux médecins des conseils et aides pour les diagnostics et procédures concernant les maladies professionnelles.

REFERENCES

- L'un des médecins intervenant dans la prise en charge des patients atteints de mésothéliome péritonéal, salariés et anciens salariés exposés à l'amiante, doit les informer de leurs droits sociaux et doit établir un certificat médical initial de maladie professionnelle pour qu'ils puissent bénéficier d'une reconnaissance en maladie professionnelle et être indemnisés (**niveau de recommandation grade A**).
- Après reconnaissance du caractère professionnel de la maladie, il convient que le médecin fixe une date de consolidation et établisse un certificat médical final au cours de la séquence de soins (**niveau de recommandation grade C**).
- En cas de besoin, il est recommandé de demander l'avis d'un médecin spécialisé en maladie professionnelle (CHU), menant volontiers à l'organisation d'une consultation de pathologie professionnelle (**accord d'experts**).

15.8.2. Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante

Le Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA) est un établissement public créé en 2002 qui a pour mission de réparer les préjudices résultant directement d'une exposition à l'amiante sur le territoire de la République Française.

Les indemnisations versées par ce fonds complètent les indemnités versées par les organismes sociaux (les divers régimes de sécurité sociale) pour les personnes reconnues atteintes d'une maladie professionnelle liée à l'amiante, ou représentent le seul dédommagement possible pour les personnes dont la maladie n'a pas été reconnue exposition d'origine professionnelle (exposition à l'amiante d'origine environnementale, domestique ou professionnelle chez des personnes ne bénéficiant pas d'une couverture en maladie professionnelle comme les artisans).

Ce fonds garantit ainsi l'indemnisation de tous les porteurs d'un mésothéliome péritonéal, quel que soit leur statut social (salariés, fonctionnaires, artisans, inactifs) et l'origine, connue ou non, de leur exposition à l'amiante (professionnelle ou extra-professionnelle).

Certaines maladies valent réglementairement justification de l'exposition à l'amiante (arrêté du 5 mai 2002). Parmi ces maladies, figure le mésothéliome malin primitif du péritoine. En pratique, toute personne atteinte d'un mésothéliome pleural, péricardique ou péritonéal peut donc faire une demande et être indemnisée.

Le demandeur d'indemnisation peut être le patient lui-même ou ses ayants-droits.

Les [formulaires de demande](http://www.fiva.fr) sont disponibles sur le site du FIVA (www.fiva.fr). Il est nécessaire de communiquer au FIVA la preuve anatomo-pathologique du diagnostic de la maladie. La procédure est entièrement gratuite, assez simple et ne requiert aucune aide extérieure payante, qu'il s'agisse d'un avocat ou d'une association d'aide aux victimes.

De nouveau, une consultation spécialisée en maladie professionnelle, au sien d'un CHU, peut être une aide utile pour les procédures concernant le FIVA.

REFERENCES

- Il faut informer les patients atteints de mésothéliome péritonéal de l'existence du Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante, établir un certificat médical rédigé selon les recommandations du FIVA et aider les patients à la constitution de la partie médicale de leur dossier (**niveau de recommandation grade A**).
- En cas de besoin, il est recommandé de demander l'avis d'un médecin spécialiste via une consultation de pathologie professionnelle au sein d'un CHU (**accord d'experts**).

15.8.3. Préretraite amiante

Bien que de peu d'intérêt pratique compte-tenu du pronostic du mésothéliome péritonéal et de l'âge avancé de nombre de ces patients, il convient, pour être complet, de citer le dispositif de préretraite amiante. Il s'agit de la possibilité d'une cessation anticipée d'activité, accessible aux salariés exposés à l'amiante d'une part, sous certaines conditions, et aux victimes d'une maladie professionnelle liée à l'amiante d'autre part. Les modalités sont décrites sur le site du ministère chargé du travail.

De la même manière, une consultation auprès d'un médecin spécialisé en maladie professionnelle, disponible dans la plupart des CHU peut-être utile.

REFERENCES

- Il faut informer les patients atteints de mésothéliome péritonéal en cours d'activité professionnelle, suivant l'évolution de leur pathologie, de la possibilité d'une retraite anticipée (« préretraite amiante ») au titre de leur exposition à l'amiante (**accord d'experts**).
- En cas de besoin, il est recommandé de demander l'avis d'un médecin d'une consultation de pathologie professionnelle d'un CHU.

15.8.4. Maladie à déclaration obligatoire

La déclaration des mésothéliomes est obligatoire en France métropolitaine et ultramarine depuis le 16 janvier 2012 (décret n°2012-47). Elle concerne tous les médecins pathologistes et cliniciens (pneumologues, chirurgiens, oncologues, généralistes...) qui posent un diagnostic de mésothéliome, quelle que soit la localisation anatomique (plèvre, péritoine, péricarde, vaginale testiculaire...).

- **Cette déclaration obligatoire (DO) a deux objectifs :**
 - Renforcer la surveillance épidémiologique des mésothéliomes tous sites anatomiques, sur l'ensemble du territoire national (métropolitain et ultramarin) ;
 - Améliorer la connaissance des facteurs d'exposition professionnelle et environnementale, dans trois populations jugées par les experts comme insuffisamment connues : les personnes présentant un mésothéliome

hors plèvre, les hommes de moins de 50 ans et les femmes présentant un mésothéliome pleural.

- **Définition de cas** : Doit faire l'objet d'une notification, tout nouveau cas de mésothéliome malin de la plèvre, du péritoine, du péricarde, de la vaginale testiculaire et de siège autre ou non précisé, diagnostiqué depuis le 1^{er} janvier 2012 :
 - à partir d'un examen anatomo-pathologique (environ 94% des cas). Cet examen devra permettre de préciser le type histologique de la tumeur. Celui-ci sera codé selon la classification ICDO-3 (classification internationale des maladies en oncologie - 3e révision de l'OMS). La date du diagnostic et le numéro d'examen sont à préciser par le pathologiste déclarant ;
 - à partir d'une expertise clinique, en l'absence d'examen anatomo-pathologique ou de confirmation histologique, reposant sur la clinique, la radiologie, l'échographie. Le mode et la date de diagnostic sont à préciser par le clinicien déclarant.

- **Procédure** : Vous êtes médecin et avez diagnostiqué un cas de mésothéliome? La procédure de notification comprend deux étapes :
 - Renseigner les éléments du formulaire « [pathologiste](#) » ou « [clinicien](#) » selon votre spécialité ;
 - Transmettre rapidement le formulaire rempli, daté et signé par fax au médecin en charge des maladies à déclaration obligatoire au sein de l'Agence régionale de santé (ARS) de votre région d'exercice.

<http://www.renape-online.fr/fr/espace-professionnel/declaration-obligatoire-mesotheliome-peritoine.html>

En cas d'impossibilité d'envoi par fax, il est possible de scanner le formulaire et de l'adresser par mail au médecin en charge des maladies à déclaration obligatoire à l'ARS. L'envoi peut également se faire par voie postale sous pli confidentiel avec mention « secret médical ».

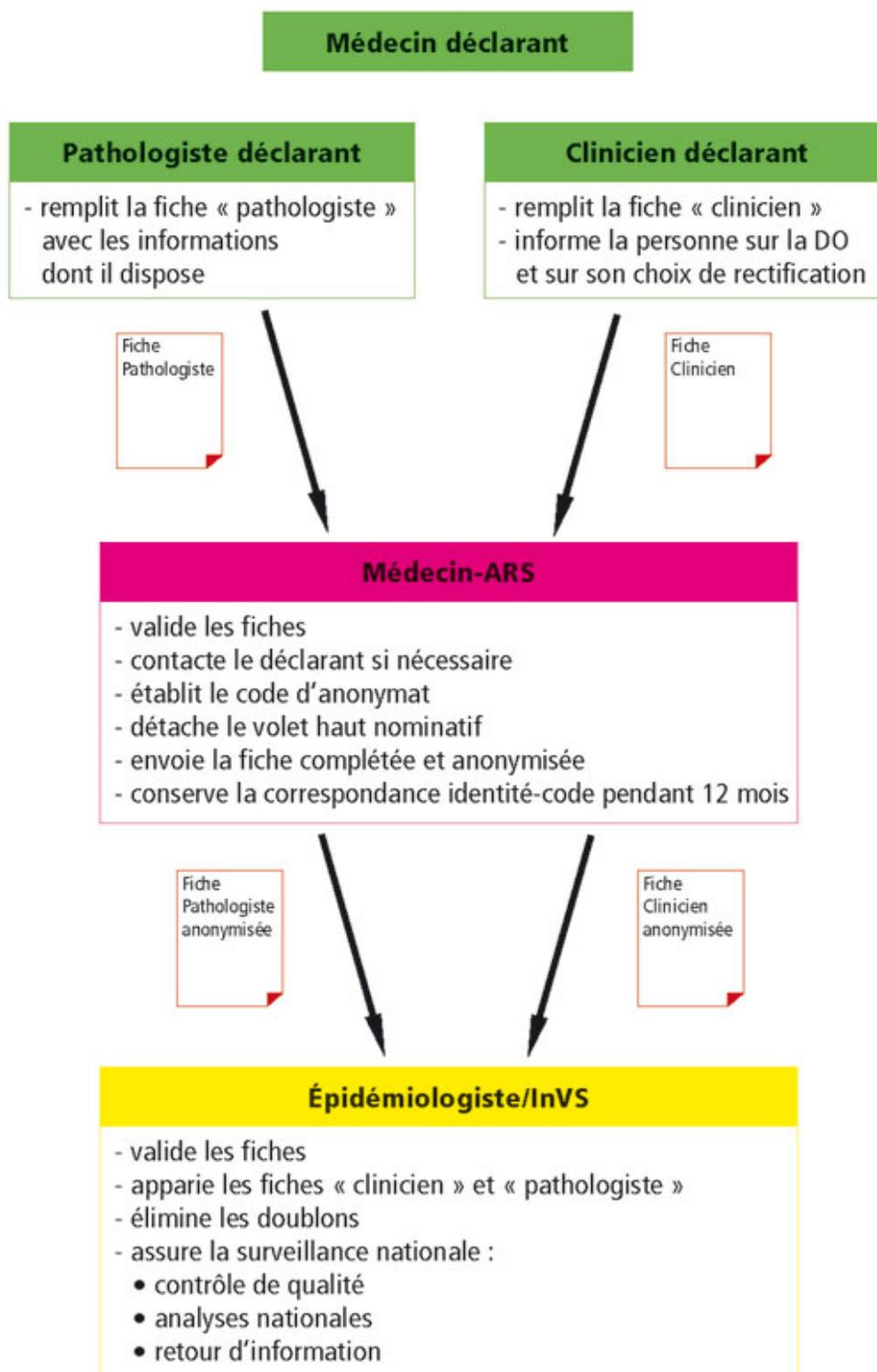
Le médecin de l'ARS traitera ensuite votre formulaire et l'adressera anonymisé à Santé publique France qui est chargée de la surveillance nationale des mésothéliomes.

REFERENCES (niveau de recommandation grade A)

- Le mésothéliome est le seul cancer à déclaration obligatoire. Tout nouveau cas de mésothéliome malin du péritoine diagnostiqué depuis le 1^{er} janvier 2012, doit être notifié par un clinicien et un anatomo-pathologiste.

<http://www.renape-online.fr/fr/espace-professionnel/declaration-obligatoire-mesotheliome-peritoine.html>

Figure 1
Schéma de notification



15.9. STANDARDS CHIRURGICAUX

Compte-rendu opératoire type.

15.9.1. En milieu chirurgical non spécialisé : cœlioscopie exploratrice

La cœlioscopie exploratrice doit permettre d'établir le diagnostic positif si besoin et surtout de déterminer la résécabilité. Les recommandations vis-à-vis de sa technique sont présentées au paragraphe 2.4. Son compte-rendu opératoire (CRO) doit donc comporter la description de (**accord d'experts**) :

- l'atteinte péritonéale région par région (aspect macro- ou micro-nodulaire, taille du plus gros nodule, lésions coalescentes)
- l'atteinte des séreuses du tube digestif, en particulier celle de l'intestin grêle
- du mésentère, en particulier l'existence d'une éventuelle rétraction mésentérique
- du score de Sugarbaker : Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI)
- l'ascite évaluée en mL
- l'atteinte de la coupole droite

Cela doit permettre au centre expert auquel le patient sera ensuite adressé d'optimiser la prise en charge. L'utilisation du logiciel PROMISE, mis au point par RENAPE, facilite l'établissement du PCI et permet la production d'un document le résumant. Son utilisation participe à standardiser l'évaluation du PCI, nécessairement sujette à une certaine subjectivité. (**cf chapitre 15.13.1. Annexe 1**) (Villeneuve et al. 2016)

Des photographies multiples (notamment de l'intestin grêle), voire un enregistrement vidéo de l'exploration coelioscopique, complètent utilement le compte-rendu opératoire.

Un accord d'expert avait fixé cinq items à renseigner obligatoirement. (Bereder et al. 2007)

REFERENCES (accord d'experts)

Au sein de centres non spécialisés le CRO doit comporter au minimum :

- Description de la carcinose région par région
- Présence ou non d'une ascite (évaluée en mL)
- Description de l'intestin grêle, du type d'atteinte, existence ou non d'une rétraction du mésentère
- Appréciation de l'atteinte de la coupole droite
- Apport de photographies ou de vidéo

15.9.2. En centre expert : laparotomie exploratrice pour chirurgie de cytoréduction et CHIP

La voie d'abord sera systématiquement une laparotomie médiane, initialement péri-ombilicale, puis xipho-pubienne après confirmation de l'absence de critères de non résécabilité. Le CRO comprendra obligatoirement, en plus de la description classique des procédures de résection viscérale, les éléments suivants :

REFERENCE (accord d'experts)

Au sein de centres spécialisés le CRO doit comporter :

- La description de l'exploration : adhésiolyse, ouverture de l'arrière cavité, des espaces péri-hépatiques. En cas d'interventions antérieures en lien avec la maladie péritonéale, l'exploration itérative systématique de tous les plans de dissections préalablement empruntés, l'exploration des anciens trajets de drainages, des anastomoses et des cicatrices,
- La description exhaustive de l'atteinte péritonéale avec calcul du PCI,
- La réalisation systématique d'une omentectomie emportant ou non l'arcade gastrique,
- L'atteinte de l'atmosphère péri-gastrique et la possibilité de conserver l'estomac avec un drainage veineux suffisant,
- L'atteinte du pédicule hépatique et l'existence d'une invasion glissonienne intra-parenchymateuse,
- Le degré d'atteinte de l'intestin grêle, du mésentère et sa rétraction éventuelle,
- La nécessité d'une colectomie partielle ou totale, suivant l'importance de l'atteinte colique et les possibilités de conservation adaptées à l'anatomie vasculaire,
- Une évaluation de l'atteinte pelvienne : nécessité d'une pelvectomie, hauteur d'une éventuelle anastomose rectale, indication d'ovariectomie bilatérale (en particulier chez la femme non ménopausée),
- L'existence de sutures viscérales non anastomotiques,
- Les péritonectomies pariétales et pelviennes,
- La nécessité d'une iléostomie de dérivation,
- La quantification de la maladie résiduelle après cytoréduction par le CC-score (cf. infra),
- Le protocole de CHIP utilisé : drogue, concentration, dose totale, température cible, durée d'exposition péritonéale, incidents éventuels.

Le *completeness of cytoreduction score* (CC-score), décrit par PH Sugabaker permet d'évaluer la maladie résiduelle en fonction de la taille du plus gros reliquat tumoral. (cf chapitre 15.13.2. Annexe 2)

- CC-0 : pas de maladie résiduelle,
- CC-1 : maladie résiduelle < 2,5mm,
- CC-2 : maladie résiduelle comprise entre 2,5 mm et 25 mm,
- CC-3 : maladie résiduelle > 25 mm (rarement utilisée) (Jacquet & Sugarbaker 1996; González-Moreno et al. 2008)

Dans le cas du MMP, les CC-0 et CC-1 sont considérées complètes et équivalentes en termes de pronostic.

REFERENCE (accord d'experts)

- **Le PCI** (*Peritoneal Cancer Index*) **et le CC-score** (*completeness of cytoreduction score*) doivent toujours être utilisés pour qualifier une carcinose péritonéale en laparoscopie comme en laparotomie.

- L'appréciation de la résecabilité est souvent difficile et requiert une expérience importante dans le traitement chirurgical des carcinoses péritonéales. Elle devra donc obligatoirement être évaluée dans un centre expert RENAPE. Elle ne se conçoit qu'après une exploration minutieuse et exhaustive de la cavité péritonéale et après avoir libéré l'ensemble des adhérences dues à d'éventuelles interventions antérieures. Cette exploration préliminaire à la décision peut parfois justifier à elle seule plusieurs heures de temps opératoire. Elle dépend fortement de l'état général du patient et de l'appréciation de son pronostic individuel. Les séquelles fonctionnelles résultant d'un sacrifice viscéral important devront prendre une place prépondérante dans l'élaboration de la décision de résection. Il est souvent justifié la réalisation d'exérèses multiviscérales et d'une manière générale de gestes lourds potentiellement pourvoyeurs de morbidité. L'évaluation ne peut être qu'individuelle, au cas par cas, évaluant au mieux le rapport risque-bénéfice pour chaque patient.
- Une obstruction biliaire, une occlusion intestinale, une atteinte rétropéritonéale avec retentissement sur l'arbre urinaire, sans constituer une contre-indication formelle, sont autant de signes qui diminuent notablement la probabilité de parvenir à une cytoréduction macroscopiquement complète.
- Lors de l'exploration chirurgicale, on s'attachera à rechercher des contre-indications ponctuelles mais aussi et surtout à évaluer si la somme des gestes de résection viscérale paraît compatible avec une prise de risque raisonnable et si d'éventuelles séquelles fonctionnelles demeurent humainement acceptables. Ainsi, les stomies définitives et les séquelles nutritionnelles majeures d'un grêle court, les exérèses viscérales mutilantes comme la gastrectomie totale ou la cystectomie totale devront être évitées.
- Sur l'intestin grêle ou le colon, une atteinte mésentérique peut être contournée en réalisant une « déperitonisation » spécifique avec conservation des vaisseaux ou une fulguration des lésions de carcinose. L'importance de la résection grêle doit être évaluée en fonction de la nécessité de réaliser d'autres gestes de résection

viscérale, en particulier une colectomie partielle ou totale ou une gastrectomie. Chaque fois qu'elle est techniquement possible, la préservation viscérale est privilégiée au détriment de l'exérèse dans la stratégie de résection de la carcinose péritonéale.

- La pelvectomie selon Hudson par voie extra-péritonéale permet très souvent la clairance complète du pelvis. La nécessité de réalisation de résection anastomose vésicale et urinaire devront être évalués en fonction des autres gestes de résection viscérale et péritonéale prévus. La cystectomie totale ne doit pas être réalisée compte tenu des séquelles fonctionnelles majeures qu'elle impose.

REFERENCES (accord d'experts)

- Pas de résection digestive avant exploration complète de la carcinose et estimation précise de la résécabilité globale
- Exploration systématique des zones sanctuaires de la carcinose.
- Vérification de la persistance d'au moins une voie de drainage veineux gastrique après clairance de la carcinose péri-gastrique et de l'arrière cavité des épiploons.
- Vérification et quantification de l'atteinte pleurale.
- La gastrectomie totale n'est pas recommandée.
- Chaque fois qu'elle est techniquement possible, la préservation viscérale est privilégiée.
- L'association colectomie totale – gastrectomie n'est pas recommandée
- La résection étendue du grêle pouvant donner lieu à des séquelles nutritionnelles majeures n'est pas recommandée.
- La cystectomie totale ne doit pas être réalisée

15.10. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES DE CHIMIOTHERAPIE

15.10.1. Chimiothérapie systémique

Cisplatine 75 mg/m² + pemetrexed 500 mg/m² + bevacizumab 15 mg/kg

- administrée toutes les 3 semaines
- avec une supplémentation en vitamine B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débiter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie.
- 6 cycles maximum suivis d'une maintenance par bevacizumab seul.

Cisplatine 75 mg/m² + pemetrexed 500 mg/m²

- administrée toutes les 3 semaines
- avec une supplémentation en vitamine B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débiter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie.
- 6 cycles maximum

Carboplatine AUC5 + pemetrexed 500 mg/m² + bevacizumab 15 mg/kg

- administrée toutes les 3 semaines
- avec une supplémentation en vitamine B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débiter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie.
- 6 cycles maximum

Carboplatine AUC5 + pemetrexed 500 mg/m²

- administrée toutes les 3 semaines
- avec une supplémentation en vitamine B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débiter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie.
- 6 cycles maximum

Pemetrexed 500 mg/m²

- administrée toutes les 3 semaines
- avec une supplémentation en vitamine B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débiter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie.
- 6 cycles maximum

Vinorelbine IV en monothérapie hebdomadaire (30 mg/m²)

Gemcitabine 1250 mg/m²

- administrée aux jours 1, 8, et 15 d'un cycle de 28 jours.

15.10.2. Chimiothérapie intrapéritonéale

CHIP

- association cisplatine (dose moyenne de 50mg/m²) et adriamycine (dose moyenne de 15mg/m²) à une température de 42°C et pour une durée de 90 min est le protocole le plus largement utilisé.

PIPAC

- toutes les 6 à 8 semaines pendant 30 minutes avec cisplatine (10.5 mg/m²) et doxorubicine (2.1 mg/m²).

Pemetrexed 500 mg/m² administré en intrapéritonéal

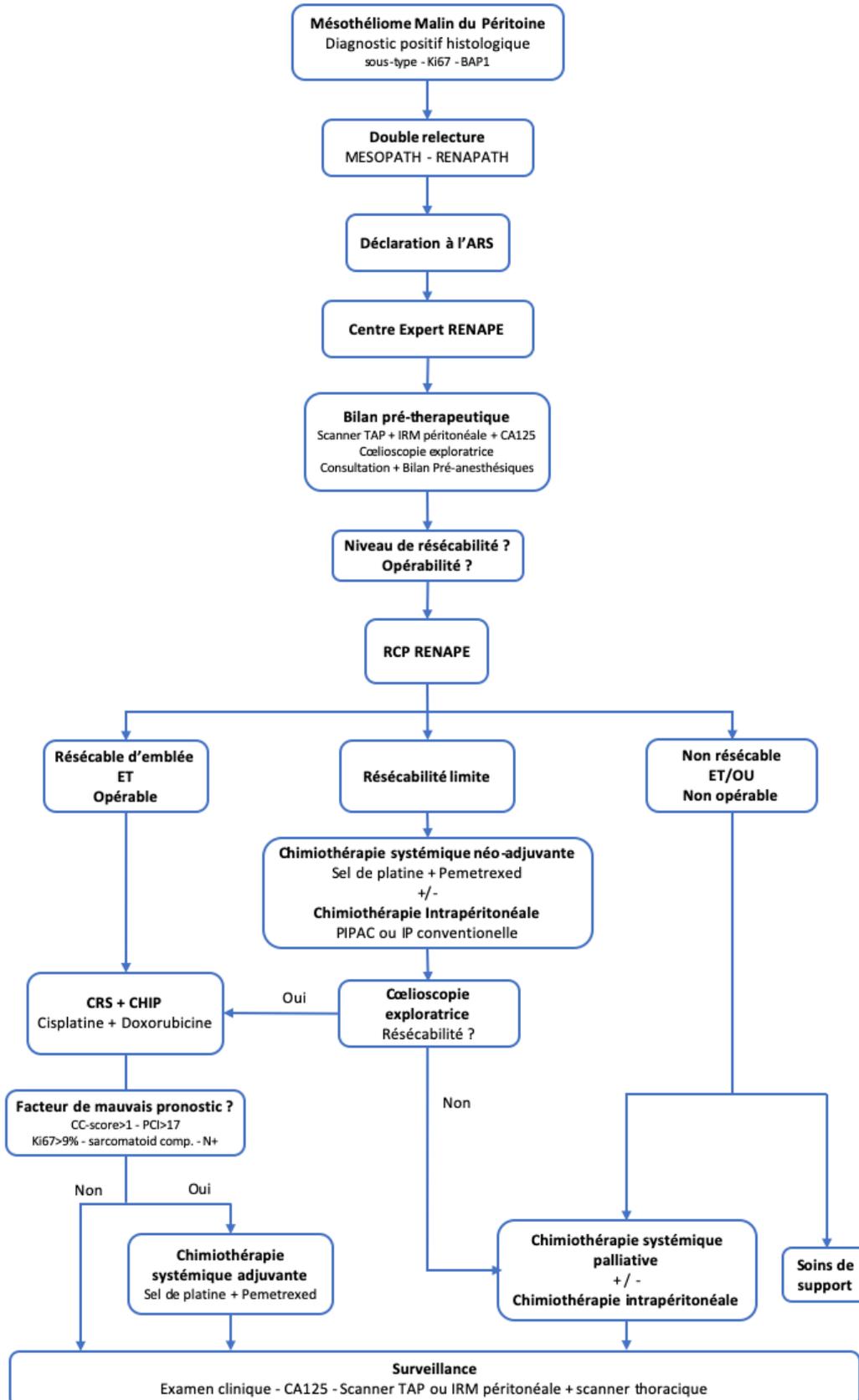
- toutes les 3 semaines
- en association au cisplatine IV 75 mg/m² ou carboplatine (AUC 5)
- avec 0.4 mg d'acide folinique par jour et une supplémentation en vitamine B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débiter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie.

Pemetrexed 500 mg/m² et oxaliplatine 100 mg/m²

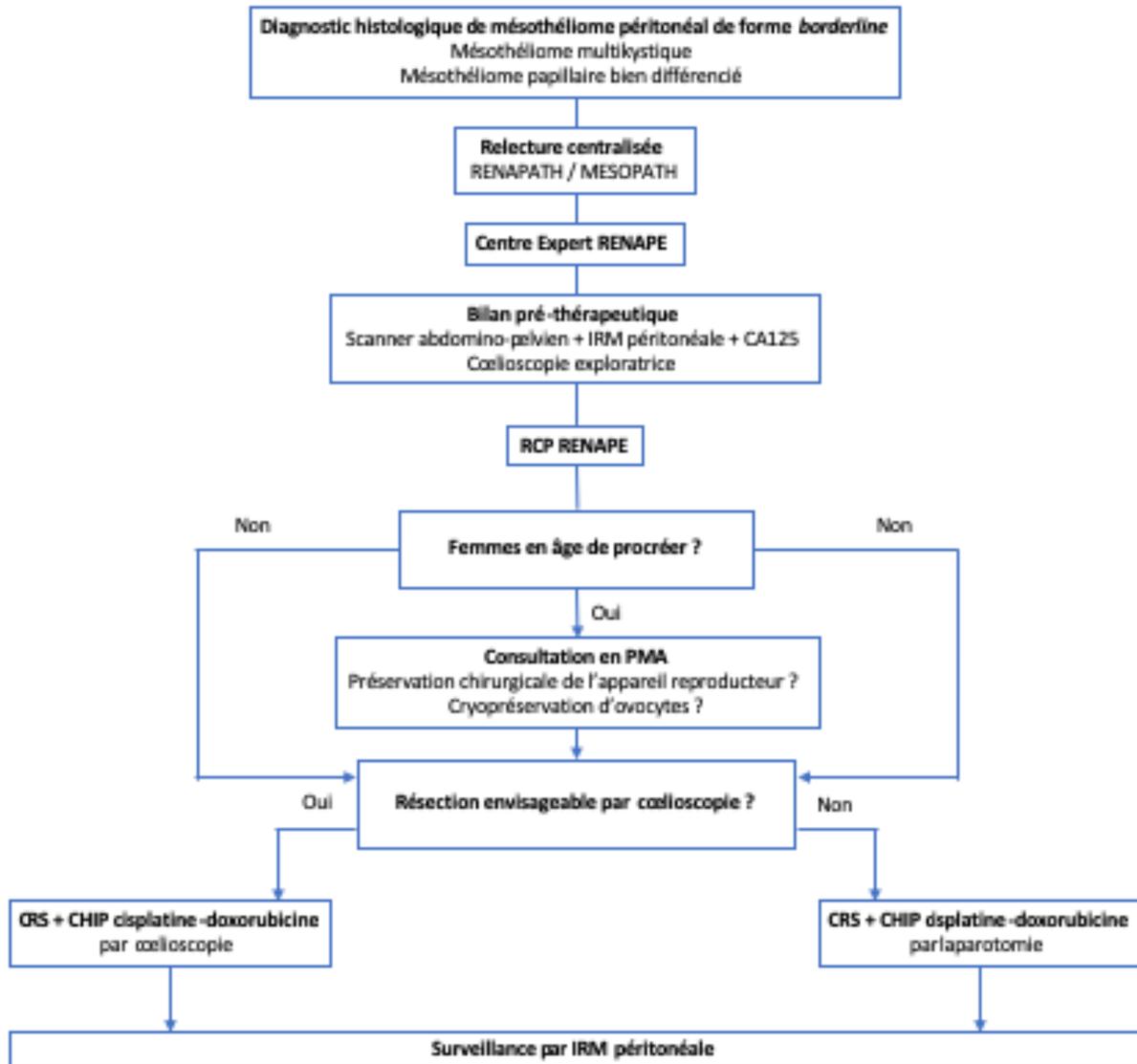
- tous les 15 jours
- en association à la gemcitabine IV 1000 mg/m²
- avec 0.4 mg d'acide folinique par jour et une supplémentation en vitamine B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débiter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie.

15.11. ALGORITHMES DECISIONNELS

15.11.1. ALGORITHME 1. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du mésothéliome malin du péritoine



15.11.2. ALGORITHME 2. Prise en charge des mésothéliomes multikystiques et papillaires bien différenciés du péritoine



15.12. BIBLIOGRAPHIE

1. Abdel-Rahman, M.H. et al., 2011. Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers. *Journal of medical genetics*, 48(12), pp.856–859.
2. Acherman, Y.I.Z. et al., 2003. Clinical presentation of peritoneal mesothelioma. *Tumori Journal*, 89(3), pp.269–273.
3. Alexander, H.R. et al., 2013. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery*, 153(6), pp.779–786.
4. Alexander, H.R., Li, C.Y. & Kennedy, T.J., 2018. Current Management and Future Opportunities for Peritoneal Metastases: Peritoneal Mesothelioma. *Annals of Surgical Oncology*, 1(1), pp.386–6.
5. Alley, E.W. et al., 2017. 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. *The Lancet. Oncology*, 18(5), pp.623–630.
6. Alyami, M. et al., 2017. Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 43(11), pp.2178–2183.
7. Alyami, M. et al., 2019. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *The Lancet. Oncology*, 20(7), pp.e368–e377.
8. Amin, M.B. et al., 2017. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(2), pp.93–99.
9. Arjona-Sánchez, Á. et al., 2018. Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy (HIPEC) by Minimally Invasive Approach, an Initial Experience. *World journal of surgery*, 7(1), p.99.
10. Armato, S.G. & Nowak, A.K., 2018. Revised Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for Assessment of Response in Malignant Pleural Mesothelioma (Version 1.1). *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 13(7), pp.1012–1021.
11. Attanoos, R.L. et al., 2018. Malignant Mesothelioma and Its Non-Asbestos Causes. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 142(6), pp.753–760.
12. Banaei, A. et al., 2000. Future trends in mortality of French men from mesothelioma. *Occupational and Environmental Medicine*, 57(7), pp.488–494.
13. Baratti, D. et al., 2007. Circulating CA125 in patients with peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Annals of Surgical Oncology*, 14(2), pp.500–508.
14. Baratti, D. et al., 2012. Cytoreductive surgery with selective versus complete

- parietal peritonectomy followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a controlled study. *Annals of Surgical Oncology*, 19(5), pp.1416–1424.
15. Baratti, D. et al., 2009. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Failure analysis following cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Annals of Surgical Oncology*, 16(2), pp.463–472.
 16. Baratti, D. et al., 2013. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 49(15), pp.3140–3148.
 17. Baratti, D. et al., 2010. Lymph node metastases in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Annals of Surgical Oncology*, 17(1), pp.45–53.
 18. Baratti, D., Kusamura, S. & Deraco, M., 2011. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: systematic review of clinical management and biological research. *Journal of Surgical Oncology*, 103(8), pp.822–831.
 19. Baumann, F. et al., 2015. Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival. *Carcinogenesis*, 36(1), pp.76–81.
 20. Bereder, J.M. et al., 2007. [Expert agreement on the minimal descriptive surgical report for peritoneal cancer]. *Journal de chirurgie*, 144(5), p.463.
 21. Boffetta, P., 2007. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Annals of Oncology*, 18(6), pp.985–990.
 22. Bonastre, J. et al., 2008. Cost-effectiveness of intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 11(3), pp.347–353.
 23. Bray, F. et al., 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), pp.394–424.
 24. Brigand, C. et al., 2006. Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: results of a prospective study. *Annals of Surgical Oncology*, 13(3), pp.405–412.
 25. Bruno, F. et al., 2018. Mesothelin and osteopontin as circulating markers of diffuse malignant peritoneal mesothelioma: A preliminary study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 44(6), pp.792–798.
 26. Butnor, K.J. et al., 2001. Well-differentiated papillary mesothelioma. *The American journal of surgical pathology*, 25(10), pp.1304–1309.
 27. Bürrig, K.F., Pfitzer, P. & Hort, W., 1990. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum: a borderline mesothelioma. Report of two cases and review of literature. *Virchows Archiv. A, Pathological anatomy and histopathology*, 417(5), pp.443–447.
 28. Carbone, M. et al., 2016. Consensus Report of the 2015 Weinman International Conference on Mesothelioma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung*

- Cancer*, 11(8), pp.1246–1262.
29. Carteni, G. et al., 2009. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer*, 64(2), pp.211–218.
 30. Castagneto, B. et al., 2008. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 19(2), pp.370–373.
 31. Ceresoli, G.L. et al., 2006. Phase II Study of Pemetrexed Plus Carboplatin in Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*, 24(9), pp.1443–1448.
 32. Cha, K.S. et al., 2018. Benign multicystic peritoneal mesothelioma treated with laparoendoscopic single site surgery: a case report and review of the literature. *Obstetrics & gynecology science*, 61(1), pp.170–174.
 33. Chandramohan, A. et al., 2017. Radiological predictors of complete cytoreduction in 59 patients with peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a UK referral centre. *The British journal of radiology*, 90(1079), p.20170361.
 34. Chorost, M.I. et al., 2001. The management of the unknown primary. *ACS*, 193(6), pp.666–677.
 35. Chua, T.C. et al., 2011. Multi-institutional experience of diffuse intra-abdominal multicystic peritoneal mesothelioma. *British Journal of Surgery*, 98(1), pp.60–64.
 36. Churg, A. et al., 2016. Dataset for Reporting of Malignant Mesothelioma of the Pleura or Peritoneum: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Archives of pathology & laboratory medicine*, 140(10), pp.1104–1110.
 37. Churg, A. et al., 2014. Well-differentiated papillary mesothelioma with invasive foci. *The American journal of surgical pathology*, 38(7), pp.990–998.
 38. Costanzo, L. et al., 2014. Malignant transformation of well-differentiated papillary mesothelioma 13 years after the diagnosis: a case report. *The clinical respiratory journal*, 8(1), pp.124–129.
 39. Denzer, U. et al., 2004. Minilaparoscopy in the diagnosis of peritoneal tumor spread: prospective controlled comparison with computed tomography. *Surgical endoscopy*, 18(7), pp.1067–1070.
 40. Deraco, M. et al., 2013. The role of perioperative systemic chemotherapy in diffuse malignant peritoneal mesothelioma patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*, 20(4), pp.1093–1100.
 41. DeStephano, D.B. et al., 1985. Primitive cystic hepatic neoplasm of infancy with mesothelial differentiation: report of a case. *Pediatric pathology*, 4(3-4), pp.291–302.
 42. Dohan, A. et al., 2017. Evaluation of the peritoneal carcinomatosis index with CT and MRI. *British Journal of Surgery*, 104(9), pp.1244–1249.
 43. Domènech-Vilardell, A. et al., 2016. Clinical utility of 18F-FDG positron emission tomography in malignant peritoneal mesothelioma. *The quarterly*

journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of, 60(1), pp.54–61.

44. Dubreuil, J. et al., 2017. The role of 18F-FDG-PET/ceCT in peritoneal mesothelioma. *Nuclear medicine communications*, 38(4), pp.312–318.
45. Elias, D. et al., 2007. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Annals of Surgical Oncology*, 14(6), pp.1818–1824.
46. Elias, D. et al., 2010. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 36(5), pp.456–462.
47. Elias, D., Glehen, O. & Gilly, F., *Carcinomes péritonéales d'origine digestive et primitive* Arnette edn, ed.,
48. Elias, D.M. & Ouellet, J.F., 2001. Intraperitoneal chemohyperthermia: rationale, technique, indications, and results. *Surgical oncology clinics of North America*, 10(4), pp.915–33– xi.
49. Esquivel, J. et al., 2008. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *Journal of Surgical Oncology*, 98(4), pp.263–267.
50. European Partnership Action Against Cancer consensus group et al., 2014. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 50(3), pp.475–480.
51. Feldman, A.L. et al., 2003. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 21(24), pp.4560–4567.
52. Fennell, D.A. et al., 2018. CONFIRM: a double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial investigating the effect of nivolumab in patients with relapsed mesothelioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 19(1), pp.233–10.
53. Galateau-Salle, F. et al., 2016. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 11(2), pp.142–154.
54. Garofalo, A. & Valle, M., 2009. Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 15(3), pp.190–195.
55. Garofalo, A. et al., 2006. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 32(6), pp.682–685.
56. Gatta, G. et al., 2011. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 47(17), pp.2493–2511.

57. Giger-Pabst, U. et al., 2018. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for the treatment of malignant mesothelioma. *BMC cancer*, 18(1), p.442.
58. Glehen, O., Mohamed, F. & Gilly, F.N., 2004. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *The Lancet. Oncology*, 5(4), pp.219–228.
59. Goldblum, J. & Hart, W.R., 1995. Localized and diffuse mesotheliomas of the genital tract and peritoneum in women. A clinicopathologic study of nineteen true mesothelial neoplasms, other than adenomatoid tumors, multicystic mesotheliomas, and localized fibrous tumors. *The American journal of surgical pathology*, 19(10), pp.1124–1137.
60. González-Moreno, S. et al., 2002. Malignant transformation of “benign” cystic mesothelioma of the peritoneum. *Journal of Surgical Oncology*, 79(4), pp.243–251.
61. González-Moreno, S. et al., 2008. Postoperative residual disease evaluation in the locoregional treatment of peritoneal surface malignancy. *Journal of Surgical Oncology*, 98(4), pp.237–241.
62. Graziosi, L. et al., 2009. [Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic perfusion in palliation of malignant ascites. Case report]. *Il Giornale di chirurgia*, 30(5), pp.237–239.
63. Hartman, D.J. et al., 2017. Reproducibility for histologic parameters in peritoneal mesothelioma. *Human pathology*, 67, pp.54–59.
64. Hassan, R. et al., 2019. Efficacy and Safety of Avelumab Treatment in Patients With Advanced Unresectable Mesothelioma: Phase 1b Results From the JAVELIN Solid Tumor Trial. *JAMA oncology*, 5(3), pp.351–357.
65. Hassan, R. et al., 2014. Phase II clinical trial of amatuximab, a chimeric antimesothelin antibody with pemetrexed and cisplatin in advanced unresectable pleural mesothelioma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 20(23), pp.5927–5936.
66. Helm, J.H. et al., 2014. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology*.
67. Henderson, D.W. et al., 2013. Challenges and controversies in the diagnosis of mesothelioma: Part 1. Cytology-only diagnosis, biopsies, immunohistochemistry, discrimination between mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia, and biomarkers. *Journal of clinical pathology*, 66(10), pp.847–853.
68. Hommell-Fontaine, J. et al., 2013. Malignant peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is GLUT1 expression a major prognostic factor? A preliminary study. *Annals of Surgical Oncology*, 20(12), pp.3892–3898.
69. Hung, Y.P. et al., 2018. Identification of ALK Rearrangements in Malignant Peritoneal Mesothelioma. *JAMA oncology*, 4(2), pp.235–238.
70. Husain, A.N. et al., 2013. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the

- International Mesothelioma Interest Group. In Archives of pathology & laboratory medicine. pp. 647–667.
71. Ithemelandu, C., Bijelic, L. & Sugarbaker, P.H., 2014. Iterative Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Recurrent or Progressive Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma: Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcome. *Annals of Surgical Oncology*, pp.1–6.
 72. Iversen, L.H., Rasmussen, P.C. & Laurberg, S., 2013. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *British Journal of Surgery*, 100(2), pp.285–292.
 73. Jacquet, P. & Sugarbaker, P.H., 1996. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer treatment and research*, 82, pp.359–374.
 74. Jänne, P.A. et al., 2005. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. *Clinical lung cancer*, 7(1), pp.40–46.
 75. Järvinen, P., Järvinen, H.J. & Lepistö, A., 2010. Survival of patients with pseudomyxoma peritonei treated by serial debulking. *Colorectal Disease*, 12(9), pp.868–872.
 76. Jouvin, I. et al., 2014. Intra-abdominal benign multicystic peritoneal mesothelioma. *Journal of visceral surgery*, 151(2), pp.155–157.
 77. Kadota, K. et al., 2011. A nuclear grading system is a strong predictor of survival in epitheloid diffuse malignant pleural mesothelioma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 25(2), pp.260–271.
 78. Katirtzoglou, N. et al., 2010. Carboplatin plus pemetrexed as first-line treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Clinical lung cancer*, 11(1), pp.30–35.
 79. Kato, K. et al., 2016. Computed Tomographic Features of Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Anticancer research*, 36(3), pp.1067–1072.
 80. Kepenekian, V. et al., 2016. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Evaluation of systemic chemotherapy with comprehensive treatment through the RENAPE Database: Multi-Institutional Retrospective Study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 65, pp.69–79.
 81. Kim, J., Bhagwandin, S. & Labow, D.M., 2017. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Annals of translational medicine*, 5(11), p.236.
 82. Kindler, H.L., 2013. Peritoneal mesothelioma: the site of origin matters. *American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO. American Society of Clinical Oncology. Meeting*, 33, pp.182–188.
 83. Kindler, H.L. et al., 2001. Gemcitabine for malignant mesothelioma: A phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B. *Lung Cancer*, 31(2-3), pp.311–317.
 84. Kindler, H.L. et al., 2012. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(20),

pp.2509–2515.

85. Kittaneh, M. & Berkelhammer, C., 2018. Detecting germline BAP1 mutations in patients with peritoneal mesothelioma: benefits to patient and family members. *Journal of translational medicine*, 16(1), p.194.
86. Krasinskas, A.M. et al., 2016. Prognostic significance of morphological growth patterns and mitotic index of epithelioid malignant peritoneal mesothelioma. *Histopathology*, 68(5), pp.729–737.
87. Kusamura, S. et al., 2016. The Role of Ki-67 and Pre-cytoreduction Parameters in Selecting Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma (DMPM) Patients for Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Annals of Surgical Oncology*, 23(5), pp.1468–1473.
88. Kusamura, S. et al., 2020. Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *European Journal of Surgical Oncology*,. Mar 12. pii: S0748-7983(20)30113-X. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.011. [Epub ahead of print]
89. Laghi, A. et al., 2017. Diagnostic performance of computed tomography and magnetic resonance imaging for detecting peritoneal metastases: systematic review and meta-analysis. *La Radiologia medica*, 122(1), pp.1–15.
90. Laterza, B. et al., 2009. Role of explorative laparoscopy to evaluate optimal candidates for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal mesothelioma. *In vivo (Athens, Greece)*, 23(1), pp.187–190.
91. Le Roy, F. et al., 2017. Conversion to Complete Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma After Bidirectional Chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*, 24(12), pp.3640–3646.
92. Le Stang, N. et al., 2019. Incidence and survival of peritoneal malignant mesothelioma between 1989 and 2015: A population-based study. *Cancer epidemiology*, 60, pp.106–111.
93. Lee, C.E. & Agrawal, A., 2017. Remote Recurrence of Benign Multicystic Peritoneal Mesothelioma. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 39(11), pp.1042–1045.
94. Levy, A.D. et al., 2008. From the archives of the AFIP: primary peritoneal tumors: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 28(2), pp.583–607– quiz 621–2.
95. Liang, Y.-F. et al., 2016. CT differentiation of diffuse malignant peritoneal mesothelioma and peritoneal carcinomatosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 31(4), pp.709–715.
96. Lovell, F.A. & Cranston, P.E., 1990. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum. *AJR. American journal of roentgenology*, 155(6), pp.1245–1246.
97. Low, R.N., Barone, R.M. & Lee, M.J., 2013. Surveillance MR imaging is superior to serum tumor markers for detecting early tumor recurrence in patients with appendiceal cancer treated with surgical cytoreduction and HIPEC. *Annals of Surgical Oncology*, 20(4), pp.1074–1081.

98. Low, R.N., Barone, R.M. & Lucero, J., 2014. Comparison of MRI and CT for Predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) Preoperatively in Patients Being Considered for Cytoreductive Surgical Procedures. *Annals of Surgical Oncology*.
99. Low, R.N., Barone, R.M. & Rousset, P., 2019. Peritoneal MRI in patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: History, clinical applications, and implementation. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*.
100. Lurvink, R.J. et al., 2019. The Delphi and GRADE methodology used in the PSOGI 2018 consensus statement on Pseudomyxoma Peritonei and Peritoneal Mesothelioma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*.
101. Maio, M. et al., 2017. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet. Oncology*, 18(9), pp.1261–1273.
102. Malgras, B. et al., 2018. Impact of Combination Chemotherapy in Peritoneal Mesothelioma Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): The RENAPE Study. *Annals of Surgical Oncology*, 25(11), pp.3271–3279.
103. Manzini, V. de P. et al., 2010. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 21(2), pp.348–353.
104. Marinaccio, A. et al., 2018. The epidemiology of malignant mesothelioma in women: gender differences and modalities of asbestos exposure. *Occupational and Environmental Medicine*, 75(4), pp.254–262.
105. Mercier, F. et al., 2019. An update of peritonectomy procedures used in cytoreductive surgery for peritoneal malignancy. *International Journal of Hyperthermia*, 36(1), pp.744–752.
106. Mino, J.S. et al., 2014. Diffuse malignant epithelioid mesothelioma in a background of benign multicystic peritoneal mesothelioma: a case report and review of the literature. *BMJ case reports*, 2014.
107. Mirarabshahii, P. et al., 2012. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma--an update on treatment. *Cancer Treatment Reviews*, 38(6), pp.605–612.
108. Mohamed, F. & Moran, B.J., 2009. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: the importance of a learning curve. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 15(3), pp.196–199.
109. Moolgavkar, S.H., Meza, R. & Turim, J., 2009. Pleural and peritoneal mesotheliomas in SEER: age effects and temporal trends, 1973-2005. *Cancer causes & control : CCC*, 20(6), pp.935–944.
110. Moran, B.J., Mukherjee, A. & Sexton, R., 2006. Operability and early outcome in 100 consecutive laparotomies for peritoneal malignancy. *British Journal of Surgery*, 93(1), pp.100–104.
111. Munkholm-Larsen, S., Cao, C.Q. & Yan, T.D., 2009. Malignant peritoneal mesothelioma. *World journal of gastrointestinal surgery*, 1(1), pp.38–48.

112. Naffouje, S.A., Tulla, K.A. & Salti, G.I., 2018. The impact of chemotherapy and its timing on survival in malignant peritoneal mesothelioma treated with complete debulking. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 35(5), p.69.
113. Najah, H. et al., 2019. The role of single-incision laparoscopic peritoneal exploration in the management of patients with peritoneal metastases. *Surgical endoscopy*, 21, pp.3737–10.
114. Nunez, M.F. et al., 2015. Port-site metastases is an independent prognostic factor in patients with peritoneal carcinomatosis. *Annals of Surgical Oncology*, 22(4), pp.1267–1273.
115. Park, J.Y. et al., 2008. Peritoneal mesotheliomas: clinicopathologic features, CT findings, and differential diagnosis. *AJR. American journal of roentgenology*, 191(3), pp.814–825.
116. Passot, G. et al., 2017. A Perioperative Clinical Pathway Can Dramatically Reduce Failure-to-rescue Rates After Cytoreductive Surgery for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Study of 666 Consecutive Cytoreductions. *Annals of surgery*, 265(4), pp.806–813.
117. Passot, G. et al., 2018. Multicentre study of laparoscopic or open assessment of the peritoneal cancer index (BIG-RENAPE). *British Journal of Surgery*, 105(6), pp.663–667.
118. Passot, G., Kim, B.J., et al., 2016. Digital Glissonectomy: A Safe Perihepatic Peritonectomy. *Annals of Surgical Oncology*, 23(12), pp.3978–3985.
119. Passot, G., Vaudoyer, D., et al., 2016. What made hyperthermic intraperitoneal chemotherapy an effective curative treatment for peritoneal surface malignancy: A 25-year experience with 1,125 procedures. *Journal of Surgical Oncology*, 113(7), pp.796–803.
120. Patriti, A. et al., 2008. Successful palliation of malignant ascites from peritoneal mesothelioma by laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*, 18(4), pp.426–428.
121. Pillai, K. et al., 2015. Prognostic significance of Ki67 expression in malignant peritoneal mesothelioma. *American journal of clinical oncology*, 38(4), pp.388–394.
122. Portilla, A.G. et al., 2008. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy. *Journal of Surgical Oncology*, 98(4), pp.228–231.
123. Rai, K. et al., 2016. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. *Clinical Genetics*, 89(3), pp.285–294.
124. Rana, S.S. et al., 2011. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of peritoneal nodules in patients with ascites of unknown cause. *Endoscopy*, 43(11), pp.1010–1013.
125. Robinson, B.W.S. & Lake, R.A., 2005. Advances in malignant mesothelioma. *The New England journal of medicine*, 353(15), pp.1591–1603.
126. Rosen, L.E. et al., 2018. Nuclear grade and necrosis predict prognosis in malignant epithelioid pleural mesothelioma: a multi-institutional study. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian*

- Academy of Pathology, Inc*, 31(4), pp.598–606.
127. Santangelo, G. et al., 2016. Malignant transformation in non-recurrent peritoneal cystic mesothelioma Our experience and review of the literature. *Annali italiani di chirurgia*, 87(ePub).
 128. Schaub, N.P. et al., 2013. A novel nomogram for peritoneal mesothelioma predicts survival. *Annals of Surgical Oncology*, 20(2), pp.555–561.
 129. Sebbag, G. et al., 2000. Results of treatment of 33 patients with peritoneal mesothelioma. *British Journal of Surgery*, 87(11), pp.1587–1593.
 130. Seshadri, R.A. & Hemanth Raj E, 2016. Diagnostic Laparoscopy in the Pre-operative Assessment of Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and HIPEC for Peritoneal Surface Malignancies. *Indian journal of surgical oncology*, 7(2), pp.230–235.
 131. Sethna, K. et al., 2003. Peritoneal cystic mesothelioma: a case series. *Tumori Journal*, 89(1), pp.31–35.
 132. Sgarbura, O. et al., 2019. MESOTIP: Phase II multicenter randomized trial evaluating the association of PIPAC and systemic chemotherapy vs. systemic chemotherapy alone as 1st-line treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Pleura and peritoneum*, 4(2), p.20190010.
 133. Simon, G.R. et al., 2008. Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma: final report of a phase II trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(21), pp.3567–3572.
 134. Smeenk, R.M., Verwaal, V.J. & Zoetmulder, F.A.N., 2007. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *British Journal of Surgery*, 94(11), pp.1408–1414.
 135. Soura, E. et al., 2016. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Emerging melanoma cancer complexes and genetic counseling. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(3), pp.411–20– quiz 421–2.
 136. Star, P. et al., 2018. Germline BAP1-positive patients: the dilemmas of cancer surveillance and a proposed interdisciplinary consensus monitoring strategy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 92, pp.48–53.
 137. Steele, J.P. et al., 2000. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*, 18(23), pp.3912–3917.
 138. Sugarbaker, P.H. & Chang, D., 2017. Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 43(7), pp.1228–1235.
 139. Sugarbaker, P.H. et al., 2003. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Surgical oncology clinics of North America*, 12(3), pp.605–21– xi.
 140. Sugarbaker, P.H. et al., 2017. Concerning CT features used to select patients for treatment of peritoneal metastases, a pictorial essay. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic*

- Oncology, North American Hyperthermia Group*, 33(5), pp.497–504.
141. Sugarbaker, P.H. et al., 2006. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Annals of Surgical Oncology*, 13(5), pp.635–644.
 142. Swanwick, M. et al., 1999. Pseudomyxoma peritonei--a palliative approach. *Palliative medicine*, 13(5), pp.444–444.
 143. Tan, G.H.C. et al., 2018. Diagnostic and therapeutic laparoscopy in assessment and management of patients with appendiceal neoplasms. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 34(3), pp.336–340.
 144. the RENAPE Network et al., 2019. Well-Differentiated Papillary Mesothelioma of the Peritoneum: A Retrospective Study from the RENAPE Observational Registry. *Annals of Surgical Oncology*, 26(3), pp.852–860.
 145. Torii, I. et al., 2010. Well-differentiated papillary mesothelioma with invasion to the chest wall. *Lung Cancer*, 67(2), pp.244–247.
 146. Travis, W.D. et al., 2015. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(9), pp.1240–1242.
 147. Valente, K. et al., 2016. A Histomorphologic Grading System That Predicts Overall Survival in Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma With Epithelioid Subtype. *The American journal of surgical pathology*, 40(9), pp.1243–1248.
 148. Valmary-Degano, S. et al., 2017. Immunohistochemical evaluation of two antibodies against PD-L1 and prognostic significance of PD-L1 expression in epithelioid peritoneal malignant mesothelioma: A RENAPE study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 43(10), pp.1915–1923.
 149. van Meerbeeck, J.P. et al., 1999. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer*, 85(12), pp.2577–2582.
 150. van Ruth, S. et al., 2002. Peritoneal benign cystic mesothelioma: a case report and review of the literature. *European Journal of Surgical Oncology*, 28(2), pp.192–195.
 151. Van' T Sant, I. et al., 2019. Diffusion-weighted MRI assessment of the peritoneal cancer index before cytoreductive surgery. *British Journal of Surgery*, 106(4), pp.491–498.
 152. Villeneuve, L. et al., 2016. A new internet tool to report peritoneal malignancy extent. PeRitOneal Malignancy Stage Evaluation (PROMISE) application. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 42(6), pp.877–882.
 153. Villeneuve, L. et al., 2017. The RENAPE observational registry: rationale and framework of the rare peritoneal tumors French patient registry. *Orphanet*

journal of rare diseases, 12(1), pp.37–9.

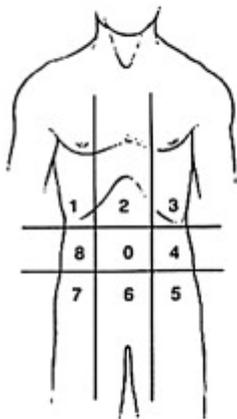
154. Vogelzang, N.J. et al., 2003. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*, 21(14), pp.2636–2644.
155. Walsh, J. et al., 2010. What are the current barriers to effective cancer care coordination? A qualitative study. *BMC health services research*, 10, p.132.
156. Wang, A. et al., 2016. Gene of the month: BAP1. *Journal of clinical pathology*, 69(9), pp.750–753.
157. Wong, J. et al., 2014. Repeat cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy may offer survival benefit for intraperitoneal mesothelioma: a single institution experience. *Annals of Surgical Oncology*, 21(5), pp.1480–1486.
158. Wong, W.L. et al., 2004. Best cases from the AFIP: multicystic mesothelioma. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 24(1), pp.247–250.
159. Yan, T.D. et al., 2005. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*, 103(4), pp.839–849.
160. Yan, T.D. et al., 2011. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database*. *Cancer*, 117(9), pp.1855–1863.
161. Yan, T.D. et al., 2009. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(36), pp.6237–6242.
162. Yan, T.D. et al., 2007. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma--a prospective study of 70 consecutive cases. *Annals of Surgical Oncology*, 14(2), pp.515–525.
163. Yan, T.D. et al., 2008. Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Expert consensus statement. *Journal of Surgical Oncology*, 98(4), pp.224–227.
164. Yan, T.D., Popa, E., et al., 2006. Sex difference in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *British Journal of Surgery*, 93(12), pp.1536–1542.
165. Yan, T.D., Yoo, D. & Sugarbaker, P.H., 2006. Significance of lymph node metastasis in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *European Journal of Surgical Oncology*, 32(9), pp.948–953.
166. Yano, H. et al., 2009. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 35(9), pp.980–985.
167. Yilmaz, M. & Christofori, G., 2009. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion. *Cancer metastasis reviews*, 28(1-2), pp.15–33.
168. Zalcman, G. et al., 2016. Bevacizumab for newly diagnosed pleural

mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 387(10026), pp.1405–1414.

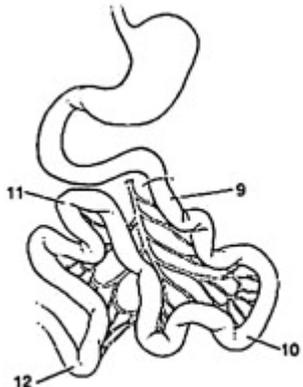
15.13. ANNEXES

15.13.1. ANNEXE 1 - PCI (*Peritoneal Cancer Index*)

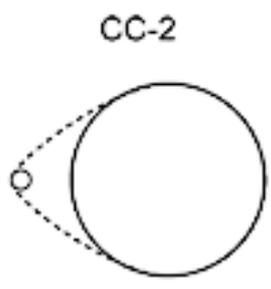
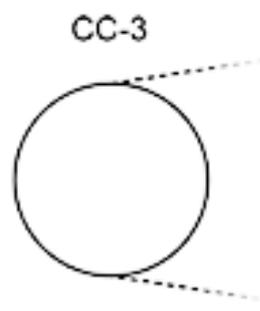
Peritoneal Cancer Index de Sugarbaker (PCI) ou Index péritonéal

	<u>Régions</u>	<u>Taille des lésions</u>	<u>Score en fonction de la taille</u>		
	0	Centrale	_____	LS 0	Pas de lésion
	1	Hypocondre droit	_____	LS 1	Lésion < 0.5 cm
	2	Epigastre	_____	LS 2	Lésion > 0.5 cm
	3	Hypocondre gauche	_____	LS 3	Lésion > 5 cm
	4	Flanc gauche	_____		
	5	Fosse iliaque gauche	_____		
	6	Pelvis	_____		
	7	Fosse iliaque droite	_____		
	8	Flanc droit	_____		
	9	Jéjunum proximal	_____		
	10	Jéjunum distal	_____		
	11	Iléon proximal	_____		
12	Iléon distal	_____			

PCI



15.13.2. ANNEXE 2 - CC-score (*completeness of cytoreduction score*)

CC-0	CC-1	CC-2	CC-3
			
No disease	< 0.25cm	0.25cm - 2.5cm	> 2.5cm

15.13.3. ANNEXE 3 - Tableau maladie professionnelle liée à l'amiante - Régime général (source INRS)



Tableau n°30 du régime général

Régime général tableau 30

Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante

Tableaux équivalents : RA 47

Date de création : Décret du 31/08/1950 | Dernière mise à jour : Décret du 14/04/2000

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGÉ	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES <i>CETTE LISTE EST COMMUNE À L'ENSEMBLE DES AFFECTIONS DÉSIGNÉES AUX PARAGRAPHE A,B,C,D ET E</i>
A. Asbestose : fibrose pulmonaire diagnostiquée sur des signes radiologiques spécifiques, qu'il y ait ou non des modifications des explorations fonctionnelles respiratoires. Complications : insuffisance respiratoire aiguë, insuffisance ventriculaire droite.	35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 2 ans)	Travaux exposant à l'inhalation de poussières d'amiante, notamment : - extraction, manipulation et traitement de minerais et roches amiantifères. Manipulation et utilisation de l'amiante brut dans les opérations de fabrication suivantes : - amiante-ciment ; amiante-plastique ; amiante-textile ; amiante-caoutchouc ; carton, papier et feutre d'amiante enduit ; feuilles et joints en amiante ; garnitures de friction contenant de l'amiante ; produits moulés ou en matériaux à base d'amiante et isolants ;
B. Lésions pleurales bénignes avec ou sans modifications des explorations fonctionnelles respiratoires : - plaques calcifiées ou non péricardiques ou pleurales, unilatérales ou bilatérales, lorsqu'elles sont confirmées par un examen tomодensitométrique ; - pleurésie exsudative ;	40 ans	Travaux de cardage, filage, tissage d'amiante et confection de produits contenant de l'amiante. Application, destruction et élimination de produits à base d'amiante : - amiante projeté ; calorifugeage au moyen de produits contenant de l'amiante ; démolition d'appareils et de matériaux contenant de l'amiante, déflocage. Travaux de pose et de dépose de calorifugeage contenant de l'amiante.
- épaissement de la plèvre viscérale, soit diffus soit localisé lorsqu'il est associé à des bandes parenchymateuses ou à une atélectasie par enroulement. Ces anomalies devront être confirmées par un examen tomодensitométrique.	35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	Travaux d'équipement, d'entretien ou de maintenance effectués sur des matériels ou dans des locaux et annexes revêtus ou contenant des matériaux à base d'amiante. Conduite de four.
C. Dégénérescence maligne broncho-pulmonaire compliquant les lésions parenchymateuses et pleurales bénignes ci-dessus mentionnées.	35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	Travaux nécessitant le port habituel de vêtements contenant de l'amiante.
D. Mésothéliome malin primitif de la plèvre, du péritoine, du péricarde.	40 ans	
E. Autres tumeurs pleurales primitives.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	
* L'indemnisation de certaines maladies consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante remonte en réalité au 3 août 1945, avec la création du tableau intitulé "Maladies consécutives à l'inhalation de poussières siliceuses et amiantifères".		

15.13.4. ANNEXE 4 - Tableau maladie professionnelle liée à l'amiante - Régime agricole (source INRS)



Tableau n°47 du régime agricole

Régime agricole tableau 47

Affections consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante

Tableaux équivalents : RG 30

Date de création : Décret du 08/08/1986 | Dernière mise à jour : Décret du 19/07/2007

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
A. - Asbestose : fibrose pulmonaire confirmée par examen tomodensitométrique (1), qu'il y ait ou non des modifications des explorations fonctionnelles respiratoires.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 2 ans)	Travaux exposant à l'inhalation de poussières d'amiante notamment : Travaux d'équipement, d'entretien ou de maintenance effectués sur des matériels ou dans des locaux et annexes revêtus ou contenant des matériaux à base d'amiante.
B. - Lésions pleurales bénignes avec ou sans modifications des explorations fonctionnelles respiratoires : - plaques calcifiées ou non, péricardiques ou pleurales, unilatérales ou bilatérales, lorsqu'elles sont confirmées par un examen tomodensitométrique ; - pleurésie exsudative ;	40 ans	Application, destruction et élimination de produits à base d'amiante : - amiante projeté ; - calorifugeage au moyen de produits contenant de l'amiante ; - démolition d'appareils et de matériaux contenant de l'amiante, déflocage.
- épaissement de la plèvre viscérale, soit diffus, soit localisé, caractérisé par l'existence au contact de l'épaississement, soit de bandes parenchymateuses, soit d'une atelectasie par enroulement. Ces anomalies devront être confirmées par un examen tomodensitométrique.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	Travaux de pose et de dépose de calorifugeage contenant de l'amiante.
C. - Cancer broncho-pulmonaire primitif associé aux lésions parenchymateuses et pleurales bénignes ci-dessus mentionnées.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	
D - Mésothéliome malin primitif de la plèvre, du péritoine, du péricarde.	40 ans	
E - Autres tumeurs pleurales primitives.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	
(1) Scanner.		

