

Mésothéliome malin : étude clinique et thérapeutique

C. BOUTIN (1), I. MONNET (2), P. RUFFIE (3), P. ASTOUL (1)

(1) Service de pneumologie, Hôpital de la Conception, 147, boulevard Baille, 13385 Marseille Cedex 5.

(2) Service de pneumologie Hôpital Intercommunal, 40, av. de Verdun 94010 Créteil.

(3) Service de cancérologie, Institut Gustave Roussy, 94805 Villejuif.

SUMMARY

Malignant mesothelioma: clinical and therapeutic study

Like lung cancer, mesothelioma is difficult to diagnose early. Nevertheless disease stage is the determinant factor for outcome of treatment. Effective diagnostic examinations must be undertaken promptly. Thoracoscopy is one of the best diagnostic procedures provided that it is skillfully performed to prevent complications such as development of subcutaneous nodules along the pathway of the trocar. Several arguments have been proposed against routine screening including low incidence of the disease, poor sensitivity and specificity of screening techniques, and lack of effective therapy documented by phase III study. However there are a number of arguments in favor of screening. The high-risk population is well defined. Although no control study is cur-

rently available, promising new results have been observed in limited forms, i.e., 62 % response rate at stage IA with 39 % survival at 5 years in patients presenting epithelial forms without lymph node involvement treated by pleuro-pneumectomy, chemotherapy, and radiotherapy. Screening is necessary to recruit more early-stage patients for further clinical trials to improve therapeutic techniques. Poor outcome of treatment could be due to delayed diagnosis. Early diagnosis is also needed to allow compensation of occupational disease to begin while the patient is still alive.

Key-words : Mesothelioma. Screening. Thoracoscopy. Treatment.

RÉSUMÉ

Le mésothéliome, comme le cancer du poumon, est une maladie au diagnostic difficile à un stade précoce. Pourtant le résultat thérapeutique dépend de la précocité du diagnostic. Il faut donc s'efforcer de mettre en œuvre rapidement les moyens de diagnostic efficaces, au premier rang desquels on peut placer la thoroscopie (qui doit être la moins agressive possible pour ne pas entraîner de nodules de perméation sur le trajet des trocards).

En ce qui concerne le dépistage, il existe des arguments « contre » : incidence faible de la maladie, moyens de dépistage peu sensibles et peu spécifiques et absence de traitement efficace démontré par une étude de phase III. Il existe des arguments « pour » : population à haut risque bien ciblée, résultats intéressants des nouvelles approches thérapeutiques dans les formes limitées (62 % de réponses dans les stades IA avec l'interféron,

39 % de survie à 5 ans chez les patients présentant une forme épithéliale sans envahissement ganglionnaire traitées par pleuro-pneumectomie, chimiothérapie, radiothérapie) même si pour l'instant il n'existe aucun essai contrôlé. Seul ce dépistage permettrait de diagnostiquer des formes débutantes qui pourraient entrer dans des essais cliniques, et ainsi faire progresser les résultats thérapeutiques ; en effet il est possible que les échecs thérapeutiques rencontrés avec cette tumeur soient imputables au retard diagnostique habituel. Par ailleurs un diagnostic plus précoce permettrait une reconnaissance de maladie professionnelle avec réparation du vivant du patient.

Mots-clés : Mésothéliome. Dépistage. Thoracoscopie. Traitement.

Introduction

Le mésothéliome malin de la plèvre (MMP), dû à l'amiante dans 70 % environ des cas, pose au clinicien le problème d'un diagnostic le plus rapide possible afin de faire un traitement à un stade précoce. Comme pour le cancer du sein, du col utérin, du poumon, et bien d'autres cancers, le stade précoce est le meilleur indice pronostique, avec la différence que seuls 15 % des malades atteints de mésothéliome sont diagnostiqués précocement [1].

En matière de mésothéliome, peut-on parler de dépistage au sens propre du terme ? Il n'existe, dans la littérature médicale, aucun travail ayant montré que le dépistage du MMP était possible. Les études de cohorte sont inexistantes et on ne peut donc se fonder sur les travaux antérieurs.

Sur le plan de la santé publique, un dépistage est envisageable si :

- la maladie à dépister a une incidence élevée,
- une population à risque est individualisable,
- existe une maladie pré-néoplasique,
- les moyens de dépistage sont peu coûteux, peu invasifs et performants,
- un traitement curatif est disponible.

Dans le cadre du mésothéliome pleural :

— L'incidence actuelle du mésothéliome dans la population générale est faible (950 cas annuels en France), mais en augmentation dans les prochaines années, *a priori* jusqu'aux années 2010-2020 [2]. Cependant même si son taux annuel doublait, il s'agirait toujours d'une tumeur peu fréquente.

— La population à risque est probablement très importante car l'exposition à de faibles doses d'amiante peut être à l'origine de mésothéliomes. La relation dose-réponse du mésothéliome par rapport à l'amiante est difficile à déterminer, mais l'étude cas-témoin récente des mésothéliomes pleuraux dans 5 régions de France a montré qu'il existait une relation dose-réponse quasi linéaire pour les mésothéliomes d'origine professionnelle depuis les fortes doses d'exposition à l'amiante jusqu'aux niveaux les plus faibles estimés à 0,5 fibre/ml/année [3]. Les pays fortement industrialisés (USA, Europe) sont actuellement très concernés par un tel risque car bien que les concentrations mesurées dans l'atmosphère des locaux floqués soient en général faibles, de l'ordre de 1 à 5 fibres/litre, elles peuvent occasionnellement atteindre ou même dépasser 25 à 50 fibres/litre d'air quand les revêtements sont en mauvais état donnant lieu à des interventions intempestives.

— Il n'y a pas de maladie pré-néoplasique précédent l'apparition du mésothéliome, en particulier il n'y a pas de continuum « plaques pleurales-mésothéliome », les deux

tiers environ des mésothéliomes ne présentant pas de plaques pleurales. Quant au problème de l'hyperplasie mésothéliale atypique, elle pose un problème de diagnostic anatomopathologique difficile : est-elle réactionnelle ? Représente-t-elle un état pré-néoplasique ou voire même s'agit-il d'un mésothéliome pré-invasif ? L'apport de l'immuno-histochimie est limité, à part le marquage par l'EMA (Epithéliale Membrane Antigène) en faveur du diagnostic de malignité [4]. Le problème est d'ailleurs le même pour la différenciation entre une fibrose pleurale diffuse asbestosique et un mésothéliome malin desmoplastique. Mais, là aussi, intervient le problème de diagnostic différentiel relevant de l'expertise anatomopathologique.

— Les moyens de dépistage : aucun des moyens de diagnostic à notre disposition n'a été validé dans le cadre d'un dépistage. Le rapport coût-efficacité serait probablement très élevé, les dangers d'examens radiologiques répétés ne sont pas négligeables. La fréquence rare du mésothéliome induirait inmanquablement la découverte d'un grand nombre de faux positifs sans rapport avec la maladie recherchée.

— Enfin, il n'existe pas encore de traitement de référence mais uniquement des approches novatrices qui demandent confirmation car on ne sait pas encore adapter dans tous les cas le traitement au stade, comme cela se fait couramment pour le cancer du poumon. Cependant plusieurs protocoles de traitement sont proposés pour les stades précoces : immunothérapie, chirurgie, ou pour les stades plus avancés : polychimiothérapie, ou traitements multimodaux qui entrent dans le cadre de protocoles de phase II ou III.

Le dépistage étant à l'heure actuelle impossible, il importe donc de se placer dans une optique de diagnostic précoce et de faire le point actuel sur la question.

Étude clinique

L'âge moyen des malades est voisin de 60 ans [5] ; de très rares mésothéliomes ont été publiés avant 30 ans. La prédominance masculine est forte, les antécédents de contact avec l'amiante semblent beaucoup plus rares chez la femme, ce qui est un argument indirect pour une origine professionnelle. Au début (*tableau 1*), les signes fonctionnels ou généraux peuvent manquer : la pleurésie n'a pas de particularité, souvent sans masse tumorale radiologiquement visible (à l'inverse de ce qu'il est habituel de lire dans les manuels). La pesanteur ou la douleur locale, modérée au début, est le signe d'appel le plus fréquent. Rien n'évoquant le mésothéliome, il faut donc, si l'on est en présence d'un patient à risque, y penser par principe et ne pas se contenter d'examens cytologiques ou histologiques initiaux. Sur une série de 188 patients [6], 90 % des

TABLEAU I. — *Symptômes au moment du diagnostic.*

	Stade IA	Stade IB	p
	26 patients	39 patients	
Toux et/ou dyspnée	10 (38,5 %)	17 (43,59 %)	NS
Douleur	7 (27%)	21 (53 %)	p < 0,05
Altération de l'état général	4 (15%)	19 (43 %)	p < 0,05
Perte de poids	4 (15 %)	25 (55%)	p < 0,02

malades avaient une pleurésie chronique, 2 % une pleurésie purulente, 1 % un pneumothorax spontané, et 6 % des images pleurales nodulaires tumorales sans liquide. Dans 1 % des cas, le diagnostic a été fait par hasard lors d'une radiographie systématique sans rapport avec une symptomatologie thoracique. La radiographie thoracique est un élément important du diagnostic ainsi que le scanner thoracique qui permet d'analyser les culs-de-sac costo-diaphragmatiques, la plèvre médiastinale, ainsi que de détecter la présence d'adénomégalies médiastinales. Cependant, la tomographie thoracique est un examen coûteux et irradiant pour le malade, et sa réalisation ne peut se concevoir dans le cadre de la surveillance systématique des sujets exposés. L'échographie pleurale, de réalisation plus simple, moins coûteuse et inoffensive pour le malade doit être validée sur le plan de la sensibilité et de la spécificité mais donne des résultats utiles notamment dans le diagnostic des épanchements liquidiens de faible abondance.

L'état général initialement est bien conservé, fatigue, inappétence, amaigrissement n'arrivant que plus tard.

La pleurésie elle-même n'évoque rien de particulier ; elle peut être massive d'emblée mais, plus souvent, elle est minime ou d'importance moyenne. Il n'est même pas rare qu'après une ponction initiale, elle ne se reproduise plus pendant des semaines ou des mois, faisant ainsi errer le diagnostic étiologique précis.

Il s'agit au début d'une pleurésie à liquide clair, non sanglant, de formule cellulaire mixte avec un nombre assez élevé de cellules mésothéliales. Le liquide n'est pas très inflammatoire (20 à 25 g/l de protéines). Parfois il est visqueux (10 % des cas). Le dosage de l'acide hyaluronique n'étant ni sensible ni spécifique (il peut être élevé dans les épanchements infectieux, parapneumoniques, ou purulents) n'a pas de valeur pratique car les résultats dépendent beaucoup de la technique de dosage [7]. De plus l'examen est coûteux. Le dosage des marqueurs sériques du cancer n'a aucun intérêt pratique dans le diagnostic car on admet généralement que les valeurs observées sont proportionnelles à la masse tumorale : le diagnostic précoce est donc impossible avec ces marqueurs.

En présence de liquide le scanner est peu spécifique car ce liquide masque les lésions pleurales. Il l'est davantage si l'on évacue complètement la pleurésie. Les images tomographiques, après évacuation du liquide, sont variées. Seulement un tiers des patients présentent des plaques pleurales fibrohyalines ou calcifiées. L'épanchement pleural, au début peu abondant, ne peut être distingué des pleurésies d'autres causes. L'atteinte médiastinale est plus spécifique, mais plus tardive : épaississement irrégulier et nodulaire de la plèvre médiastinale, du péricarde, du hile et de ses ganglions. L'atteinte médiastinale est un élément important du pronostic car elle se voit dans les mésothéliomes avancés et s'accompagne d'un mauvais pronostic.

La supériorité de la thoracoscopie sur le scanner est de reconnaître précisément l'atteinte de la plèvre pariétale et viscérale au début de la maladie et de pouvoir obtenir un diagnostic de certitude précoce. Inversement, le scanner est plus performant pour reconnaître l'atteinte de la plèvre médiastinale et surtout pour suivre l'évolution de la maladie. Les deux examens sont donc complémentaires pour la classification et le pronostic des malades. La résonance magnétique, avec les appareils les plus modernes, semble plus intéressante pour l'étude du diaphragme et de la jonction thoraco-abdominale. Dans le cas d'une éventuelle indication opératoire, le scanner avec reconstruction sagittale ou tridimensionnelle permettrait d'apprécier le degré d'envahissement diaphragmatique et vasculaire thoracique inférieur. Le reste du bilan est succinct et la recherche de métastases à distance est inutile au début.

Etude diagnostique

CYTOLOGIE ET BIOPSIE À L'AIGUILLE

La sensibilité diagnostique de la cytologie et de la biopsie à l'aiguille sont dans notre série de 24 et de 26 % [6]. Il est admis en effet que la cytologie et la biopsie à l'aiguille permettent parfois un diagnostic de malignité, mais rarement celui de mésothéliome. La biopsie par thoracoscopie réalisée si une biopsie pleurale et une cytologie pleurale sont négatives, permet d'augmenter le rendement diagnostique. Par contre, à des stades avancés la cytologie peut être positive dans 60 % [8] des cas, mais son utilité pratique est alors bien faible. Il en est de même pour la biopsie à l'aiguille [9].

APPORT DE LA THORACOSCOPIE

Elle est indiquée dans tous les cas où un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques fait évoquer le diagnostic de mésothéliome : pratiquement chez tout sujet de 55-60 ans antérieurement exposé à l'amiante et présentant du liquide dans la plèvre ou une image de la plèvre parié-

taie (irrégulière plus ou moins nodulaire et bosselée) dans la région thoracique postérieure et inférieure [10].

Tous les aspects endoscopiques ont été décrits au chapitre « endoscopie » de ce symposium ; nous rappelons ici brièvement les points importants :

Macroscopiquement, il faut rechercher la présence de nodules ou masses, allant de quelques millimètres à 1 cm de diamètre et au-delà selon le stade. Chez la plupart des malades, nodules et masses sont associés à des épaissements de la plèvre pouvant atteindre plusieurs millimètres d'épaisseur. A la biopsie la section est franche, à l'emporte-pièce, et il n'y a pas ou peu de saignement. La réalisation de lectures extemporanées est inutile car difficile et trompeuse.

Dans 10 à 15 % des cas, les lésions observées en thoracoscopie ne présentent aucune spécificité macroscopique : aspect d'inflammation banale de la cavité pleurale avec parfois lymphangite, ou aspect d'épaississement irrégulier siégeant particulièrement dans la région postérieure et inférieure de la plèvre pariétale, là où les formations lymphatiques sont les plus nombreuses. Dans ces cas, on doit faire de nombreuses biopsies car la non-spécificité des lésions ne doit pas pousser à l'abandon : moins les lésions sont spécifiques, plus il faut faire de biopsies (jusqu'à 15 ou 20). Au total, la thoracoscopie peut être positive dans 98 % des cas.

Actuellement la thoracoscopie est l'examen de référence qui permet d'effectuer le diagnostic et d'apprécier l'extension de la maladie dans la majorité des cas : on peut dire que toute pleurésie exsudative dans un contexte d'exposition antérieure à l'amiante doit conduire rapidement à la thoracoscopie.

Un élément important du diagnostic est l'appréciation de l'atteinte de la plèvre viscérale et du poumon qui est bien visible en thoracoscopie : la plèvre viscérale est toujours beaucoup moins atteinte que la plèvre pariétale. Les nodules sont moins nombreux et plus petits aux stades les plus précoces ; dans de nombreux cas, la plèvre viscérale paraît macroscopiquement indemne, et cette intégrité de la plèvre viscérale a été confirmée par les biopsies systématiques.

Classification et pronostic du mésothéliome

CLASSIFICATION

Parmi plusieurs classifications proposées depuis celle de Butchard [11], la plus récente est la classification TNM de l'IMIG (International Mesothelioma Interest Group) [12] qui décrit tous les stades depuis l'atteinte isolée de la plèvre pariétale ou diaphragmatique jusqu'au mésothéliome avancé (*tableau II*).

On peut cependant faire les remarques suivantes.

TABEAU II. — *Classification TNM du mésothéliome.*

T1a	Tumeur limitée à la plèvre pariétale, diaphragmatique ou médiastinale
b	T1a + quelques nodules sur la plèvre viscérale
T2	Atteinte de toutes les surfaces pleurales avec, en plus : — atteinte du muscle diaphragme, — et/ou tumeurs confluentes sur la plèvre viscérale et les scissures ou pénétration dans le parenchyme pulmonaire
T3	Tumeur encore réséquable : T2 + au moins : — atteinte du fascia endothoracique, — extension à la graisse médiastinale, — nodule solidaire ou réséquable de la paroi thoracique, — atteinte superficielle du péricarde
T4	Tumeur non réséquable. Atteinte diffuse de la plèvre avec, en plus : — extension diffuse ou multifocale à la paroi avec ou sans atteinte de la côte, — extension de la tumeur au péritoine à travers le diaphragme, — atteinte de la plèvre controlatérale, — atteinte de l'un ou de plusieurs organes du médiastin, — atteinte du rachis, — atteinte transmurale du péricarde avec ou sans liquide
N	Comme pour le cancer du poumon
M0	Pas de métastases
M1	Métastase
Stades	
Stade I	
Ia	T1aN0M0
Ib	T1bN0M0
Stade II	T2N0M0
Stade III	T3N0M0 N1M0 N2M0
Stade IV	T4 N3 ou M1

Pour distinguer T1 et T2 la thoracoscopie est indispensable.

La distinction entre T2 et T3 est surtout une distinction chirurgicale : elle ne saurait être faite correctement qu'à thorax ouvert, or quelques chirurgiens seulement opèrent les mésothéliomes dans le cadre d'études protocolaires strictes.

La distinction entre le stade II et le stade III relève de la même remarque ; de plus il n'y a pas une grande différence de survie entre ces deux stades.

TABLEAU III. — *Mésothéliome : facteurs de bon pronostic en analyse multifactorielle.*

Références	Chahinian [15]	Alberts [23]	Antmen [24]	Calavrezos [20]	Ruffié [26]	Boutin [14]	Fusco [24]	Van Yelder [16]	Tammi-lehto [19]	De Pangher [54]	Hern-don [1]	Curran [21]	Spirtas [22]
Année	1982	1988	1988	1988	1989	1993	1993	1994	1992	1993	1998	1998	1988
Patients	69	262	136	93	118	180	113	167	98	80	337	204	1 475
M.S. (mois)*	13	9,6	15	7	9	8,1	10	9	9	13	7,2	12,6	7
Sexe (F)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	NS	—	S	S
Age < 65 ans	S	NS	NS	S	NS	NS	NS	S	NS	S	S	NS	S
Absence exp. ant.	NS	NS	NS	NS	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Tabac (0)	—	NS	NS	—	NS	—	—	—	NS	—	—	—	—
Délai Dg > 6 M	NS	S	S	—	NS	NS	NS	NS	S	—	—	—	—
PS < 2**	S	S	S	S	—	—	—	—	S	NS	S	S	—
Perte poids 0	—	—	—	—	NS	S	—	—	—	NS	NS	—	—
Douleur 0	—	NS	S	S	NS	—	NS	—	NS	NS	NS	—	—
Epancht pleural	—	—	—	—	NS	—	—	—	—	NS	S	—	—
Plaquettes Nles	S	—	—	—	S	—	NS	—	—	NS	S	NS	—
Épithélial	S	NS	S	S	NS	S	S	S	S	S	S	S	NS
Stade < II	—	S	NS	S	S	S	—	S	S	S	S	NS	S
Traitement	S	S	—	S	—	—	—	—	NS	NS	—	—	S

* MS = médiane de survie.

** PS = performance status.

S : significatif; NS : non significatif.

Inclure dans le même stade III les patients N0 et N1 n'est pas très logique et semble être contredit par les travaux de Sugarbaker [13] où l'atteinte ganglionnaire est un élément très péjoratif. De plus on peut se demander s'il y a beaucoup de malades au stade III qui sont NOM0 : une tumeur évoluée T3 envahit pratiquement toujours les ganglions médiastinaux ou la chaîne médiastinale antérieure.

C'est donc une classification essentiellement chirurgicale et pour le pneumologue, il est bien difficile de bien distinguer le stade II et III.

Compte tenu de ces remarques l'intérêt de cette classification est avant tout de proposer un dénominateur commun aux cliniciens et de rendre ainsi les études comparables. Elle demandera certainement à être affinée, mais constitue une bonne base de départ.

PRONOSTIC

Selon plusieurs études portant sur de longues séries, un meilleur pronostic est lié à trois facteurs essentiels (tableau III) :

a) Le stade

Un des éléments fondamentaux du pronostic au stade I est l'absence d'envahissement de la plèvre viscérale : en effet, initialement, le mésothéliome se développe (comme les plaques pleurales asbestosiques bénignes) au niveau de la plèvre pariétale ou diaphragmatique (exceptionnellement

au niveau de la plèvre médiastinale). La survie spontanée est alors beaucoup plus longue (28 mois) que lorsque le poumon est envahi (10 mois) [14].

Il est retrouvé comme élément pronostique dans huit études sur dix.

b) Le type histologique épithélial

— Sur le plan clinique, la forme épithéliale a une évolution plus insidieuse avec épanchement pleural et extension loco-régionale, alors que la forme sarcomateuse a une évolution plus rapide avec douleur, masse tumorale sans épanchement pleural et une plus grande fréquence des métastases [15].

— La survie médiane d'une forme épithéliale (10 à 17 mois) est 2 à 3 fois supérieure à celle d'une forme sarcomateuse (4 à 7 mois), les formes mixtes ayant un pronostic intermédiaire. Mais il est possible que la taille du prélèvement influence le typage histologique avec plus de formes mixtes en cas de larges biopsies [16].

— D'autres facteurs histologiques, tels que la ploïdie ou l'index de prolifération cellulaire (phase S), ont été étudiés. Seul ce dernier a été retrouvé comme facteur pronostique en analyse multivariée dans l'étude de Tammi-lehto [17]. Une polysomie partielle du chromosome 7 est inversement corrélée à la survie en analyse univariée [18, 19].

c) *Caractéristiques cliniques*

Un âge jeune (< 65 ans pour trois études et < 50 ans pour une étude) [20] est un facteur de bon pronostic. Le meilleur pronostic associé au sexe féminin n'est retrouvé que dans une étude [21]. Seule l'étude de Spirtas *et al.* [22], reprenant les données épidémiologiques de 1 638 mésothéliomes à partir de neuf registres régionaux représentant 10 % de la population américaine, a retrouvé une interaction de l'âge avec le sexe féminin ; mais cette série comprenait un grand nombre de mésothéliomes péritonéaux (15 %) et la relecture histologique n'y a pas été possible.

Un délai diagnostique de plus de 6 mois par rapport au début des symptômes, traduisant probablement une évolution plus lente, est un facteur de bon pronostic retrouvé dans trois études [23, 25].

La douleur, qui traduit probablement un stade plus avancé, est un facteur de mauvais pronostic dans deux études [24, 20], tandis que la dyspnée ou la présence d'un épanchement pleural n'influe pas sur le pronostic.

La conservation de l'état général (PS < 2), l'absence d'amaigrissement sont un bon facteur pronostique [25] mais il est vraisemblable qu'ils sont liés au stade de la maladie.

L'exposition à l'amiante en tant que facteur de mauvais pronostic a été retrouvé dans une seule étude [26]. Toutefois, l'identification de cette exposition dépend de la population étudiée ainsi que des méthodes d'investigation utilisées, passant de 58 % pour un interrogatoire simple à 90 % pour un interrogatoire par un enquêteur spécialisé avec questionnaire (3), ou encore complété par une étude du contenu en fibres et du type de fibres dans le poumon [27]. Ces éléments rendent actuellement difficile l'interprétation de la valeur pronostique de l'exposition à l'amiante.

Évolution du mésothéliome

La maladie a une évolution exclusivement locale pendant longtemps, mais, ensuite, il y a envahissement du poumon, rétraction de plus en plus importante de l'hémi-thorax, atteinte du diaphragme et du foie et, finalement, infiltration du péritoine soit à travers le diaphragme soit par les orifices postérieurs avec souvent ascite secondaire.

L'évolution vers le fascia endothoracique (T2) et les espaces intercostaux (T3) est fréquente, et se voit particulièrement après toute effraction médicale (ponction, biopsie) ou chirurgicale. Cet ensemenement cancéreux du trajet, qui peut être très douloureux, se voit dans 30 à 40 % des cas.

Les métastases à distance, osseuses, sous-cutanées, cérébrales, sont rares, de même que l'extension à la

plèvre et au poumon controlatéral. Ces métastases sont nettement plus fréquentes après chirurgie, car la manipulation des tissus tumoraux et la libération de cellules isolées permet le passage vasculaire ou lymphatique à partir du champ opératoire (le chirurgien doit veiller à laver très soigneusement la cavité thoracique après ablation du poumon) [28].

Enfin, comme nous l'avons déjà dit, une particularité de la pleurésie initiale du mésothéliome est de disparaître spontanément dans un tiers des cas, alors que la maladie continue d'évoluer à bas bruit [10]. C'est ainsi que l'on peut faire à tort le diagnostic de pleurésie asbestosique dite bénigne et voir, plusieurs mois ou une année après, se développer un mésothéliome. Les auteurs sont d'accord pour être très prudents dans le diagnostic de bénignité chez des sujets de 50 à 60 ans antérieurement exposés à l'amiante.

Au total, la survie moyenne, à partir du diagnostic, est voisine de 1 an. Des cas de survie spontanée beaucoup plus longue ont été observés [29] : un malade de notre série a vécu 17 ans, pratiquement sans traitement. Le taux de survie à 5 ans est inférieur à 5 %. Un point très important est de savoir si cette survie peut être améliorée par un traitement multimodal précoce [30] comportant soit une intervention chirurgicale radicale [31] et un traitement médical, soit un traitement endopleural par cytokine suivi ou non de chirurgie [32, 33]. Seules des études prospectives randomisées pourront répondre à cette question [34, 35]. Remarquons, cependant, que c'est le même genre de questions qu'on se posait à propos du cancer du poumon au début de la chirurgie thoracique : la survie globale à 5 ans est passée de 5 % il y a 40 ans à 10 ou 12 % de nos jours, mais les cas favorables sont quasi exclusivement ceux qui sont diagnostiqués et traités à un stade précoce : pourquoi n'en serait-il pas de même dans le mésothéliome ?

LE TRAITEMENT

Les données précédentes à propos de l'évolution de mésothéliome constituent la base du traitement. Dans une série de patients traités par cytokine [32] le pronostic dépend avant tout de la précocité de traitement.

Inversement de nombreux pneumologues ou chirurgiens n'envisagent qu'un traitement palliatif. De nos jours, il n'y a donc pas encore de consensus en matière de traitement [35].

MÉTHODES DE TRAITEMENT

Chirurgie

La chirurgie à visée curatrice enlève l'ensemble de la tumeur au prix d'une pleuro-pneumonectomie, souvent élargie au diaphragme, au péricarde, à certaines extensions

pariétales. La survie des patients en est-elle améliorée ? Wörn [36] a opéré 248 cas : la survie après chirurgie palliative ou curatrice est identique. Dans la série de Probst [37] portant sur 111 patients, la médiane de survie après pleuro-pneumectomie élargie était plus élevée qu'avec les autres méthodes chirurgicales, mais n'était que de 10,2 mois. Le taux élevé de mortalité opératoire implique une sélection rigoureuse des patients (âge inférieur à 60 ans, stade initial, type épithélial). Ces conditions étant réunies, 11 % des patients seulement sont en vie à 5 ans. En réalité l'exérèse totale de la tumeur est rarement possible en dehors des cas initiaux d'où ces résultats décevants. A noter cependant que, dans certains cas où il n'y a pas d'envahissement ganglionnaire médiastinal, la chirurgie peut s'avérer utile [31-36] mais ces cas semblent rares, et les chirurgiens sont rarement satisfaits du résultat carcinologique de l'exérèse.

La pleurectomie en cas de tumeur au stade I a donné de bons résultats [28]. Insistons sur la nécessité de confier les malades à un chirurgien véritablement motivé par ce genre de chirurgie difficile et qui en ait la plus grande expérience (sous peine d'une mortalité qui est de 3 à 5 % entre des mains expertes [31] mais peut aussi atteindre 30 % [11]).

Aisner [38] a rapporté les résultats colligés de la littérature à propos de 327 patients à partir de neuf séries avec 5 % de mortalité pour une survie médiane de 13,4 mois. La chirurgie radicale peut encore se discuter chez des patients sélectionnés (24 % des patients éligibles dans la série du Lung Cancer Study Group : âgés de moins de 60 ans, stade I, type épithélial sans envahissement ganglionnaire [39]) ;

Etant donné la fréquence de l'envahissement au niveau des recoups chirurgicales (70 % des cas), la pleuropneumectomie élargie ne peut se concevoir sans traitement adjuvant. Depuis la série de Butchart de 1978 [11], sept autres séries ont été comptabilisées par Aisner [38], comprenant 214 patients avec une mortalité diminuée autour de 6 % et une survie médiane variant de 10 à 21 mois.

Les publications de Sugarbaker [31] et de Rush [28] plaident pour une pleuro pneumectomie élargie suivie de radiothérapie et de chimiothérapie. Lorsqu'il n'y a pas d'envahissement ganglionnaire, la survie à 5 ans est voisine de 45 % (remarquons, que ces cas correspondent aux stades précoces).

Radiothérapie

Les résultats sont décevants. Une des difficultés est d'apprécier le volume cible, très large et cylindrique, incluant diaphragme, médiastin et paroi ; le poumon est alors toujours atteint. La deuxième difficulté est celle de la tolérance fonctionnelle pour le poumon d'une dose voisine de 45-50 grays. Les nouveaux modes de calcul de doses

périphériques et tangentielles au poumon permettent théoriquement de préserver celui-ci tout en délivrant de fortes doses sur la plèvre, mais la maîtrise en est certainement difficile et le résultat très incertain.

La radiothérapie palliative de la douleur a aussi été essayée ; elle est peu efficace lorsque la douleur est due à l'extension directe de la tumeur à la paroi ou aux côtes ; son action sur la tumeur est décevante [40].

Par contre la radiothérapie locale préventive des nodules de perméation a fait preuve de son efficacité : 10 à 12 jours après la thoracoscopie, lorsque l'incision cutanée est cicatrisée, une électrothérapie de 12,5 à 15 Mev est réalisée, qui pénètre en moyenne de 3 cm, en délivrant 21 grays en 48 heures (3 séances de 7 grays). Les champs sont de 4 à 12 cm de côté, sur les cicatrices des incisions et du drainage et celle des ponctions antérieures. Une plaque de paraffine de 1 cm d'épaisseur peut ramener à la peau l'isodose de référence 90 %. Dans une étude randomisée chez 40 patients [41] atteints de mésothéliome, 20 malades irradiés n'ont pas eu de nodule de perméation ; sur les 20 malades non traités, 8 (40 %) ont eu des nodules sur le trajet du drain ou sur le trajet des ponctions. Cette radiothérapie préventive doit être systématiquement réalisée si l'on veut éviter l'apparition de nodules de perméation sur le trajet d'une ponction ou d'un drain irradié.

Le mécanisme d'action de cette radiothérapie préventive n'est pas connu : destruction de rares cellules tumorales présentes sur les trajets de ponction ou de drain, modification du tissu conjonctif due à la radiothérapie. On peut logiquement faire l'hypothèse que la radiothérapie après chirurgie curatrice agit selon les mêmes mécanismes.

Chimiothérapie

Elle est dans l'ensemble décevante [35] avec, dans les meilleurs cas, un taux de réponses objectives de 20-30 % mais sans véritable impact sur la survie. La doxorubicine et les autres anthracyclines ont une bonne réputation, mais celle-ci paraît en grande partie usurpée, le taux de réponse étant le plus souvent voisin de 15 %.

Une étude de Chahinian [42] comparant cisplatine-mitomycine contre doxorubicine-cisplatine a donné l'avantage au premier protocole en terme de réponse sans toutefois modifier la survie. Le protocole a été utilisé ensuite par plusieurs auteurs. On a rapporté 66 % de réponses après fortes doses de méthotrexate et d'acide folinique [43].

Nous avons testé une association comportant cisplatine, mitomycine, 5-fluoro-uracile et étoposide (P.M.F.E.) qui semble donner des résultats car cette quadruple association permet d'obtenir environ 36 % de réponses [44].

Signalons aussi l'utilité de la hyaluronidase intrapleurale associée à une chimiothérapie avec un taux de réponse de 44 %.

Traitements intrapleuraux

Les cytokines, en particulier les interférons (α et β), ont démontré une activité antiproliférative sur certaines lignées cellulaires de mésothéliome. Cette activité n'est pas retrouvée sur d'autres lignées [46]. Des études portent actuellement sur les mécanismes de réponse différentielle de ces lignées aux cytokines [47].

Les interférons n'ont qu'une activité modeste par voie systémique (3RO sur 25 patients dans l'étude de phase II de Christmas [48]).

Des essais encourageants ont été entrepris, surtout en intrapleurale avec interféron et l'interleukine 2 [49] essai de phase I.

La plèvre constitue la paroi d'un réservoir où sont concentrées les drogues injectées localement. Mais l'intervention chirurgicale enlève cette paroi et le réservoir n'étant plus étanche, les concentrations pleurales sont beaucoup plus faibles [33]. Les traitements intra-pleuraux néo-adjuvants pourraient donc être plus efficaces qu'en post-opératoire [50].

L'immunothérapie intrapleurale est une arme nouvelle. Cette voie d'administration permet d'une part de limiter les effets secondaires, et d'autre part, d'amener la molécule directement au site tumoral. Deux cytokines, l'interleukine-2 (IL2) et l'interféron, (IFN α), ont été testées dans le mésothéliome avec un résultat non négligeable.

Partant de l'efficacité de l'immunothérapie, des associations chimiothérapiques et immunothérapie active systémique ont été testées. Des données expérimentales sur lignées de mésothéliome malins et sur souris nude suggèrent une synergie entre l'interféron et les cytostatiques, en particulier le cisplatine [51] ; ces données sont confirmées par des essais cliniques [52, 53].

L'association cisplatine hebdomadaire à forte dose (60 mg/m²/sem) et interféron sous-cutané 3 millions d'unités/jour pendant 4 jours encadrant le cisplatine chez 23 patients ayant un mésothéliome de stade avancé a amené un taux encourageant de 37 % de réponses, au prix d'une importante toxicité digestive et générale. L'augmentation des doses d'interféron n'a pas augmenté le taux de réponses [52].

Les facteurs prédictifs d'un bon résultat des traitements intrapleuraux paraissent être [32] :

- le stade de la maladie au moment du traitement ;
- la taille de la tumeur : le résultat est bon si les nodules ont moins de 5 mm de diamètre ; les patients avec des lésions plus volumineuses n'ont pas eu de résultat ; dans le cancer ovarien la même observation a été faite ;
- le type histologique épithélial du mésothéliome (chez 2 de nos patients porteurs d'un mésothéliome fibrosarcomateux l'échec a été rapidement patent) ;
- l'absence de perte de poids au moment du diagnostic.

Étude synthétique

INTÉRÊT DU TRAITEMENT MULTIMODAL

Aucune thérapeutique administrée isolément, n'a donné de résultat satisfaisant dans l'ensemble des cas de mésothéliomes. C'est pourquoi depuis le travail princeps d'Antman [30] des traitements à modalités multiples sont proposés, associant par exemple chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Il n'est pas encore sûr cependant que ces traitements lourds améliorent la survie des malades, sauf à un stade précoce sur une tumeur encore localisée et avant envahissement des ganglions médiastinaux [31-39].

Le point crucial de la prise en charge est le diagnostic précoce.

Dans les zones industrielles ou géographiquement exposées, le seul moyen de faire un diagnostic précoce est de penser de façon systématique au mésothéliome chez un sujet exposé 30 ans auparavant, même (et peut-être surtout) s'il ne présente pas de plaques pleurales fibrocytaires ou calcifiées associées, chez qui on découvre une pleurésie.

Au stade I la maladie est intrapleurale, il semble donc que l'on puisse proposer un traitement intrapleurale de type néo-adjuvant. Les protocoles thérapeutiques sont encore à l'étude : les dosages pharmacologiques ont montré des concentrations intrapleurales pouvant être très supérieures aux concentrations sériques [33] si une drogue est active, elle devrait agir par voie intrapleurale.

Ce traitement pourrait être suivi de chirurgie : pleurectomie ou pleuro-pneumectomie élargies. Cette alternative doit être étudiée de manière protocolaire. La radiothérapie complémentaire semble également indiquée, ne serait-ce qu'à titre préventif de toute dissémination pariétale ou métastatique comme nous l'avons montré sur le trajet des ponctions. Remarquons toutefois qu'on ne peut faire de radiothérapie intensive après une simple pleurectomie sans provoquer des lésions pulmonaires radiques très gênantes pour le malade.

Aux stades II et III, en cas d'opérabilité il pourrait être indiqué de faire : pleuro-pneumectomie élargie suivie de chimiothérapie et de radiothérapie [31]. Il faut bien reconnaître cependant qu'à ces stades il n'existe pas d'étude comparative randomisée et prospective montrant la supériorité de cette stratégie sur un traitement purement médical comportant chimiothérapie intrapleurale et/ou systémique, talcage si nécessaire, et radiothérapie éventuelle. Deux études de phase II ont été publiées selon les modalités suivantes :

- une pleuro-pneumectomie élargie suivie d'une chimiothérapie systémique par adriamycine, cyclophosphamide et cisplatine, puis d'une irradiation de l'hémithorax jusqu'à 55 grays [31]. Cent vingt patients ont été inclus dans cette étude, la mortalité opératoire est de 5 %. La sur-

vie médiane est de 21 mois, et la survie à 2 ans de 45 %. Les facteurs de bon pronostic sont l'absence d'envahissement ganglionnaire et l'histologie épithéliale, avec une survie à 74 et 39 % à 2 et 5 ans dans ce groupe. L'envahissement des recoupes chirurgicales qui existe dans 56 % des cas n'affecte pas le pronostic.

Une pleurectomie/décortication suivie d'une chimiothérapie intrapleurale puis systémique par cisplatine/mitomycine [28]. Vingt-huit patients ont été inclus dans cette étude, la mortalité opératoire est de 3,5 %. La survie médiane est de 17 mois et la survie à 2 ans de 40 %.

Ce type d'approche est possiblement intéressant pour des patients sélectionnés : bon état général, histologie épithéliale, absence d'envahissement ganglionnaire et transdiaphragmatique. Seul un essai randomisé comparant un traitement combiné à une chimiothérapie « standard » permettra de définir la place de cette approche.

Au stade IV, seul un traitement palliatif, très conservateur et anti-douleur est indiqué.

Références

- HERNDON JE, GREEN MR, CHAHINIAN AP : Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the cancer and leukemia group B (CALGB). *Proc ASCO* 1996 ; abstract N° 1413.
- INSERM. EXPERTISE COLLECTIVE INSERM : Effets sur la santé des principaux types d'expositions à l'amiante. 1^{re} partie : rapport de synthèse. Editions Inserm, Paris, 1996.
- IWATSUBO Y, PAIRON JC, BOUTIN C *et al.* : Pleural Mesothelioma : Dose-Response Relation at low Levels of Asbestos Exposure in French Population-based Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 1998 ; Vol 148 N° 2:133-42.
- GALATEAU-SALLE F : Détection de séquence de virus SV-40 like par PCR : étude réalisée à partir de 151 prélèvements pleuro-pulmonaires et autres pathologies. Rencontres SPLF, Deauville 1996 ; Abstract.
- CHAILLEUX E, DABOIS G, PIOCHE D *et al.* : Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma. A study of 167 patients. *Chest* Jan 1988;93:159-62.
- BOUTIN C, REY F : Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma. A prospective study of 188 consecutive patients. Part I : Diagnosis. *Cancer* 1993;72:389-93.
- MARTENSSON G, THYLEN A, LINDQVIST U, HJERPE A : The sensitivity of hyaluronan analysis of pleural fluid from patients with malignant mesothelioma and a comparison of different methods. *Cancer*, Mar 1994 ; Vol 93 N° 5:1406-10.
- ZENG L, FLEURY-Feith J, MONNET I, BOUTIN C, BIGNON J, JAURAND MC : Immunocytochemical characterization of cell lines from human malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 1994;25:227-34.
- RENSHAW AA, DEAN BR, ANTMAN KH, SUGARBAKER DJ, CIBAS ES : The role of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 1997;111/1:106-9.
- BOUTIN C, SCHLESSER M, FRENAY C, ASTOUL Ph : Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998;12:972-81.
- BUTCHART EG, ASHCROFT T, BARNESLEY WC, HOLDEN MP : Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax* 1976;31:15-24.
- RUSH VW : A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Group. *Lung Cancer* 1996;14:1-12.
- SUGARBAKER DJ, STRAUSS GM, LYNCH T *et al.* : Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993 ; Vol 11 N° 26:1172-8.
- BOUTIN C, REY F, GOUVERNET J, VIALLAT JR, ASTOUL PH, LEDORAY V : Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma : A prospective Study of 188 consecutive patients. Part 2 : prognosis and staging. *Cancer* July 1993;72 (2) : 393-404.
- CHAHINIAN APH, PAJAK TF, HOLLAND JF, NORTON L, AMBINDER RM, MANDEL EM : Diffuse malignant mesothelioma (prospective evaluation of 69 patients). *Ann Intern Med* 1982;96:746-55.
- VAN GELDER T, HOOGSTEDEN HC, VANDENBROUCKE JP, VANDER KWAST TH, PLANTYDYDT H : The influence of the diagnostic technique on the histopathological diagnosis in malignant mesothelioma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;418:315-7.
- TAMMILEHTO L : Malignant mesothelioma : prognostic factors in a prospective study of the 98 patients. *Lung Cancer* 1992;8:175-84.
- TIAINEN M, TAMMILEHTO L, RAUTONEN J, TUOMI T, MATTSON K, KNUUTILA S : Chromosomal abnormalities and their correlations with asbestos exposure and survival in patients with mesothelioma. *Br J Cancer* 1989;60:618-26.
- TIAINEN M, RAUTONEN J, TAMMILEHTO S, MATTSON K, KNUUTILA S : Chromosome number correlates with survival in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 1992;62:21-4.
- CALAVREZOS A, KOSCHEL G, HUSSELMANN H *et al.* : Malignant mesothelioma of the pleura. A prospective therapeutic study of 132 patients from 1981-1985. *Klin Wochenschr* 1988;66:607-13.
- CURRAN D, SAHMOUD T, THERASSE P, VAN MEERBEECK J, POSTMUS PE, GIACCONE G : Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma : the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998;16:145-52.
- SPIRTAS R, CONNELLY RR, TUCKER MA : Survival patterns for malignant mesothelioma : the SEER experience. *Int J Cancer* 1988;41:525-30.
- ALBERTS AS, FALKSON G, GOEDHALS L, VOROBIOF DA, VANDER MERWE CA : Malignant pleural mesothelioma : a disease unaffected by current therapeutic maneuvers. *J Clin Oncol* 1988;6:527-35.
- FUSCO V, ARDIZZONI A, MERLO F *et al.* : Malignant pleural mesothelioma. Multivariate analysis of prognostic factors on 113 patients. *Anticancer Res* 1993;13:683-9.
- HERNDON JE, GREEN MR, CHAHINIAN AP *et al.* : Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the cancer and leukemia group B. *Chest* 1998;113:723-31.
- RUFFIE P, FELD R, MINKIN S *et al.* : Diffuse Malignant Mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec : a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989;7:1157-68.
- TAMMILEHTO L, TUOMI T, TIAINEN M *et al.* : Malignant Mesothelioma : clinical characteristics, asbestos mineralogy

- and chromosomal abnormalities of 41 patients. *Eur J Cancer* 1992;28A:1373-9.
28. RUSCH VW, VENKATRAMAN E : The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ; Vol 111 N° 4:815-26.
 29. LAW MR, GREGOR A, HODSON ME, BLOOM HJ, TURNER WARWICK M : Malignant mesothelioma of the pleura : a study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax* 1984;39:255-9.
 30. ANTMAN K, BLUM RH, GREENBERGER JS, FLOWERDEW G, SKARIN AT, CANELLOS GP : Multimodality therapy for malignant mesothelioma based on a study of natural history. *Am J Med* 1980;68:356-62.
 31. SUGARBAKER DJ, NORBERTO JJ : Multimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1998;113:61S-65S.
 32. BOUTIN C, NUSSBAUM E, MONNET I *et al.* : Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1994;74:2460-7.
 33. ASTOUL PH, BERTAULT-PERES P, DURAND A, BOUTIN C : Cintétique de l'IL-2 après administration pleurale dans le traitement des pleurésies néoplasiques. *Rev Mal Resp* 1994;11:29-35.
 34. PATZ EF JR, RUSCH VW, HEELAN R : The proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma : application to imaging. *Am J Roentgenol* 1996;166:323-7.
 35. RUFFIE P, LEHMANN M, GALATEAU-SALLE F, LAGRANGE JL, PAIRON JC : Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de mésothéliome malin de la plèvre. *Bull Cancer* 1998;85:545-61.
 36. WÖRN H : Chances and results of surgery of malignant mesothelioma of the pleura. *Thorax-Chirurgie* 1974;22:391-3.
 37. PROBST G, BUELZEBRUCK H, BAUER HG, BRANSCHIED D, VOGT-MOYKOPF I : The role of pleuropneumectomy in the treatment of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. In : Deslauriers J, Lacquet LK. *Surgical management of pleura diseases*. Vol 6 C.V. Moosby Compagny 1990: 344-50.
 38. AISNER J : Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995;107 (suppl 6) : 332S-44S.
 39. RUSCH VW, PIANTADOSI S, HOLMES EC : The role of extrapleural pneumectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:1-9.
 40. LINDEN JC, MERCKE C, ALBRECHTSSON U, JOHANSSON L, EWERS SB : Effect of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas : a nonrandomized phase II study. *Eur Respir J* 1996;9:2565-72.
 41. BOUTIN C, REY F, VIALLAT JR : Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995;108:754-8.
 42. CHAHINIAN AP, ANTMAN K, GOUTSOU M *et al.* : Randomized phase II trial of cisplatin with mitomycin or doxorubicin for malignant mesothelioma by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1993;11:1559-65.
 43. SOLHEIM OP, SAETER G, FINNANGER AM, STENWIG AE : High dose methotrexate in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura. A phase II study. *Br J Cancer* 1992;6:956-60.
 44. KASSEYET S, BOUTIN C, ASTOUL PH, SELLIER P, NUSSBAUM E : Chimiothérapie du mésothéliome pleural malin (MPM). Résultat d'un essai de phase II d'une polychimiothérapie PMFE. *Rev Mal Resp* 1995;12 suppl R75.
 45. BREAU JL, BOAZIZ C, MORERE JF, SADOUN D, ISRAEL L : Chemotherapy with cisplatin, adriamycin, bleomycin and mitomycin C, combined with systemic and intrapleural hyaluronidase in Stage II and III pleural mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993;3:223-5.
 46. ZENG L, BUARD A, MONNET I *et al.* : In vitro effects of recombinant human interferon gamma on human mesothelioma cell lines. *Int J Cancer* 1993;55:515-20.
 47. PHAN-BICH L, BUARD A, PETIT JF *et al.* : Differential responsiveness of human and rat mesothelioma cell lines to recombinant interferon-gamma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:178-86.
 48. CHRISTMAS TI, MANNINGS LS, GARLEPP MJ, MUSK AW, ROBINSON B : Effect of interferon-alpha 2a on malignant mesothelioma. *J Interferon Res* 1993;13:9-12.
 49. ASTOUL PH, VIALLAT JR, LAURENT JC, BRANDELY M, BOUTIN C : Intrapleural recombinant IL2 in passive immunotherapy for malignant pleural effusions. *Chest* 1993;103:209-13.
 50. RUSCH VW, SALTZ L, VENKATRAMAN E *et al.* : A phase II trial of pleurectomy decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 1994;12:1156-63.
 51. SKLARIN NT, CHAHINIAN AP, FEUER EJ, LAHMAN LA, SZRAJER L, HOLLAND JF : Augmentation of activity of cis-diamminedichloroplatinum (II) and mitomycin C by interferon in human malignant mesothelioma xenografts in nude mice. *Cancer Res* 1988;48:64-7.
 52. TRANDAFIR L, BOREL C, RUFFIE P : Combined systemic CDDP - Interferon in advanced pleural malignant mesothelioma. *Proc ASCO* 1995;13:1384.
 53. TANSAN S, EMRI S, SELCUK T *et al.* : Treatment of malignant pleural mesothelioma with cisplatin, mitomycin C and alpha interferon. *Oncology* 1994;51:348-51.
 54. DE PANGHER MANZINI V, BROLLO A, FRANCESCHI S *et al.* : Pronostic factors of malignant mesothélioma of the pleura. *Cancer* 1993;72(2) : 410-7.