

### **3. Quel bilan pré-thérapeutique faut-il proposer à un patient porteur d'un mésothéliome pleural malin (MPM) ?**

J. Margery<sup>1</sup>, F. Le Pimpec-Barthes<sup>2</sup>, G. Bonardel<sup>3</sup>, K. Kerrou<sup>4</sup>, J. Rousset<sup>5</sup>, S. Trögrlic<sup>6</sup>, J.-L. Michaud<sup>7</sup>

#### **Question 1 – Quel bilan pré-thérapeutique faut-il proposer à un patient porteur d'un mésothéliome pleural malin ?**

Dans le mésothéliome pleural malin (MPM), le bilan pré-thérapeutique ne fait l'objet d'aucun consensus international. Les recommandations disponibles les plus récentes émanent de l'IASLC en 2005 [1] qui distinguent 3 situations :

- le bilan minimal pour tous les patients (examen clinique, cliché thoracique, biologie standard) ;
- le bilan de niveau 2 pour les patients candidats à une prise en charge active (scanner thoracique, explorations fonctionnelles respiratoires et si besoin : imagerie osseuse et/ou cérébrale) ;
- puis le bilan de niveau 3 réservé aux patients potentiellement candidats à une pleuropneumectomie élargie.

En situation de routine dans les centres français, au terme d'une prise en charge initiée par un scanner thoracique, le diagnostic de MPM est assuré par l'obtention d'une preuve histologique par voie trans-thoracique (en cas de « forme sèche » : sans composante liquidienne) ou intra-pleurale par vidéo-thoracoscopie chirurgicale ou pleuroscopie médicale (cas le plus fréquent de la pleurésie inaugurale). Il apparaît clairement que l'exhaustivité des examens complémentaires varie avec le projet thérapeutique envisagé sur les données du scanner thoracique et de l'examen de la cavité pleurale. Parce qu'un certain nombre d'options thérapeutiques ne sont pas encore formellement validées, et notamment la pleuropneumectomie élargie, il n'existe pas de standard thérapeutique dans le MPM ; la définition précise d'un bilan pré-thérapeutique s'en trouve compliquée. En pratique, le bilan est minimaliste en cas de traitement médical strict (abstention, chimiothérapie, radiothérapie prophylactique ou antalgique) et il peut être complété en fonction du contexte clinique (suspicion de dissémination métastatique à distance). La nature du bilan est bien différente si une chirurgie d'exérèse radicale est envisagée. Le bilan initial est alors complété par des examens d'imagerie et des procédures invasives dans le but de

<sup>1</sup> Pneumologie, HIA Legouest, Metz.

<sup>2</sup> Chirurgie Thoracique, HEGP, Paris.

<sup>3</sup> Médecine Nucléaire, HIA Val de Grâce, Paris.

<sup>4</sup> Médecine Nucléaire, Hôpital Tenon, Paris.

<sup>5</sup> Radiologie, HIA Clermont-Tonnerre, Brest.

<sup>6</sup> Radiologie, CHU Nantes.

<sup>7</sup> Chirurgie Thoracique, CHU Nantes.

préciser l'opérabilité du patient (cardio-respiratoire) et surtout la résecabilité de la tumeur au niveau loco-régional (paroi, diaphragme, extension médiastinale ganglionnaire), en s'assurant de l'absence de métastases à distance.

### Étape 1 – la stadification intra-pleurale

Qu'il soit chirurgical (vidéo-thoroscopie) ou médical (pleuroscopie), l'examen de la cavité pleurale fait partie intégrante de l'exploration d'une pleurésie suspecte de néoplasie. Elle doit faire l'objet d'une procédure rigoureuse et complète, traduite dans un compte rendu incluant un maximum d'informations. Ce document doit être d'autant plus complet qu'il existe une possibilité de traitement chirurgical radical. Son importance est capitale pour le diagnostic et le bilan tumoral intra thoracique.

En cas de pleurésie suspecte de MPM, il est préférable que l'examen de la cavité pleurale soit réalisée par un opérateur expérimenté (chirurgien spécialisé ou pleuroscopiste confirmé), capable de réaliser des biopsies pleurales de qualité (siège et volume des prélèvements) et d'effectuer une exploration pertinente susceptible d'orienter efficacement la prise en charge du patient.

Le siège des orifices doit être choisi selon un hypothétique trajet de thoracotomie élargie, si l'on a l'arrière pensée d'une possible pleuropneumectomie élargie. Le nombre des abords doit être limité au strict minimum. Il est recommandé de réaliser un premier trajet qui permet les constatations intra thoraciques initiales et si nécessaire d'en rajouter un second voire un troisième (si une biopsie pulmonaire par Wedge résection est réalisable). Si la plèvre viscérale est épaissie avec un aspect figé du poumon, il est recommandé de ne faire que des biopsies de la plèvre pariétale par un thoracoscopes contre-coudés possédant un canal opérateur introduit par un seul orifice de thoracoscopie.

L'inspection exhaustive des différents compartiments de la plèvre est nécessaire et elle doit faire l'objet d'un compte rendu précis, tenant compte de l'aspect macroscopique et de la topographie de la tumeur : plèvre pariétale de la paroi osseuse, plèvre médiastine, pédicule phrénique, graisse juxta péricardique, plèvre diaphragmatique (en particulier au niveau des cul-de-sac et du centre phrénique), plèvre viscérale (taches éparées ou épaississement diffus), aspect encoconné du poumon incapable de se réexpandre.

Il n'est pas recommandé de réaliser un staging ganglionnaire médiastinal lors de cette pleuroscopie initiale en raison du risque d'ensemencement de la graisse médiastinale et de la nécessité de multiplier les abords thoraciques à risque de dissémination pariétale. Cependant, s'il existe un ganglion manifestement tumoral dans les chaînes médiastinales ou pariétales, une biopsie peut être faite pour obtenir une confirmation de la dissémination métastatique.

Les biopsies pleurales sont de bonne qualité si elles sont réalisées en profondeur car c'est l'invasion du tissu adipeux sous-pleural pariétal (ou l'envahissement du poumon) qui signe le caractère main d'une prolifération mésothéliale.

En pratique, si l'aspect est franchement tumoral, il n'est pas nécessaire d'aller jusqu'à la graisse sous pleurale et des biopsies à la pince suffisent. Les biopsies sont alors effectuées au niveau des zones les plus pathologiques en essayant de limiter le nombre de prélèvements à un périmètre circonscrit clairement identifié sur le compte rendu opératoire. Si la plèvre est mince et uniforme, il faut faire un prélèvement d'un lambeau pleural (environ 2 x 2 cm) qui sera détaché selon le même procédé qu'une pleurectomie. Il est nécessaire de prélever dans 3 sites systématiques : région supérieure, moyenne et inférieure [2, 3]. Si la plèvre est mince et présente de légères atypies superficielles dans plusieurs sites à distance les uns des autres, il faut prélever dans les différents sites.

Le talcage ne doit pas être systématique mais réalisé en fonction des possibilités thérapeutiques à venir. Si le sujet est très âgé et qu'aucun traitement actif est envisagé, il faut réaliser un talcage à condition que le poumon soit capable de se réexpandre correctement. Le talc apparaît comme l'agent de symphyse le plus efficace [4]. S'il s'agit d'un stade manifestement débutant et qu'une thérapeutique intra pleurale est envisageable, il ne faut pas talquer d'emblée (4 à 8 grammes en spray). S'il s'agit d'un stade pouvant relever d'une pleuropneumectomie élargie, il est possible de talquer en prenant en compte qu'un traitement intra-pleural est alors impossible et que l'histologie peut être méconnue si les biopsies initiales sont insuffisantes.

Le drainage doit être fait par un des orifices de la vidéo-thoroscopie à l'aide d'un drain souple et mis en déclive sans aspiration. Il faut ensuite privilégier la kinésithérapie respiratoire afin de réexpandre le poumon et obtenir un drainage correct du liquide pleural.

L'irradiation des orifices de la thoracoscopie doit être systématique dans le mois qui suit l'intervention. En cas de pleuropneumectomie élargie ultérieure, il est souhaitable de réaliser une excision pariétale de ces abords.

### Étape 2 – la stadification locorégionale (paroi, diaphragme, médiastin)

L'examen des coupes dites en « fenêtre médiastinale » du scanner thoracique permet d'évaluer l'atteinte des différents secteurs du compartiment pleural : plèvre médiastinale, diaphragmatique, pariétale, scissurale. Examen de première intention du fait de sa disponibilité, le scanner présente des insuffisances dans l'analyse de la zone diaphragmatique du fait de la courbure de cette surface, mais aussi dans le diagnostic de l'envahissement pariétal ou médiastinal postérieur. Surtout, le scanner thoracique ne permet pas de formellement distinguer une atteinte viscérale et une atteinte pariétale. Le scanner ne permet pas non plus de déterminer formellement la stadification ganglionnaire médiastinale, même s'il en est l'examen de base.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du thorax permet une meilleure identification de l'envahissement du fascia endothoracique et du diaphragme mais n'offre pas d'avantage dans l'analyse de la plèvre viscérale, du poumon, de la zone au-delà du fascia endothoracique, de la graisse médiasti-

nale et du péricarde [5]. L'IRM apporte un bénéfice par rapport au scanner thoracique et améliore la sélection des candidats à la pleuropneumectomie en réfutant entre 22,3 % [6] à 34,6 % [7] des indications opératoires initialement retenues. L'IRM s'est révélée supérieure au scanner dans l'évaluation de l'invasion trans-diaphragmatique du péritoine, mais il s'agit d'une étude dont la portée est limitée par les performances des scanners disponibles à l'époque, avec des coupes de 10 mm, soit dix fois supérieure à celles réalisées en 2006 [8].

Le dépistage d'une atteinte transdiaphragmatique est proposé dès qu'un traitement actif est pressenti [9]. Mais comme les examens non invasifs (échographie abdominale, scanner thoraco-abdomino-pelvien, IRM diaphragmatique) sont peu sensibles, certains auteurs ont proposé la réalisation systématique d'une coelioscopie afin d'éviter une pleuropneumectomie futile si la dissémination péritonéale était confirmée [2, 10].

Les métastases ganglionnaires médiastinales et pariétales sont fréquentes dans le mésothéliome, retrouvées en moyenne chez 30 % des patients opérés [extrêmes entre 28 % et 53 % [11, 12, 13]. Leur dépistage pré-opératoire repose habituellement sur l'analyse du scanner mais l'exactitude du scanner est en moyenne de 50 % [5]. L'IRM n'apporte aucun bénéfice supplémentaire avec une exactitude aussi médiocre [5]. Les performances de la tomographie par émission de positrons (TEP) seule [14] ou couplée au scanner [15] doivent faire encore l'objet d'évaluations. La TEP pourrait se montrer moins performante dans l'identification d'un envahissement médiastinal ganglionnaire que dans la détection de métastases à distance [14]. La TEP pourrait être une alternative dans l'exploration des sites ganglionnaires inaccessibles à la médiastinoscopie.

La médiastinoscopie axiale (par voie sus-sternale) n'est habituellement réalisée que chez les patients candidats à une pleuropneumectomie, et en fonction des habitudes de l'équipe chirurgicale. Elle permet un accès limité aux ganglions para trachéaux : à gauche, les sites 2L et 4L de la classification internationale [16] ; à droite, les sites 2R et 4R ; au centre le site 7 des ganglions inter trachéo-bronchiques débordant en pré carénaire.

Cette intervention ne permet pas d'accéder aux ganglions pariétaux situés le long de la chaîne mammaire interne et en péri diaphragmatique (topographie particulière retrouvée en cas de mésothéliome à la différence du cancer bronchique ou ceux situés en dehors du plan vasculaire aorto-carotidien [5-6].

L'analyse de la taille des ganglions par scanner est insuffisante pour affirmer l'envahissement tumoral. Dans l'étude de Pilling 2004 [17], la taille moyenne des ganglions indemnes de prolifération tumorale était de 16,9 mm alors qu'elle était de 15,2 mm pour ceux ayant des métastases ganglionnaires. Sur l'ensemble des adénopathies d'une taille supérieure à 15 mm, 80 % était indemne de prolifération tumorale. Or, l'étude du statut ganglionnaire apparaît fondamentale avant d'envisager une chirurgie radicale compte tenu du mauvais pronostic des patients classés N2 et N3 en raison d'une espérance de vie limitée [12]. Pilling recommande donc la réalisation systématique d'une médiastinoscopie et justifie cette

vérification histologique par le fait que chez 88 % des patients ayant une dissémination médiastinale, ces adénopathies étaient accessibles à des prélèvements par médiastinoscopie [17]. Dans la série de Schouwink ayant comparé la médiastinoscopie au scanner, la médiastinoscopie améliore l'exactitude de l'extension ganglionnaire (93 % versus 67 %) [11].

L'indication d'une médiastinoscopie systématique est certainement à nuancer avec l'apport des imageries comme la TEP. Comme dans le cancer bronchique non à petites cellules, l'absence de fixation médiastinale en TEP peut inciter à écarter la médiastinoscopie ; en cas de fixation suspecte, une vérification histologique semble en revanche indispensable. La réalisation systématique d'une médiastinoscopie doit être également replacée dans le contexte d'une chirurgie lourde au bénéfice incertain en termes de survie, qui peut justifier une procédure invasive supplémentaire exposant à une morbidité bien inférieure à la pleuropneumectomie. L'objectif est alors d'optimiser la sélection des meilleures indications d'une chirurgie où le risque d'une migration de stade en post-opératoire est un facteur pronostique défavorable (cTNM sous-estimé par l'imagerie).

D'autres techniques invasives d'investigation du médiastin, parfois écho-guidées, sont décrites dans la littérature et leur bénéfice réel doit être également évalué : la ponction trans-carénaire, la ponction trans-trachéale, voire la ponction trans-œsophagienne.

### Étape 3 – la recherche de métastases à distance

La réalisation d'une imagerie cérébrale ou osseuse n'est jamais systématique dans les grandes séries chirurgicales. Le scanner cérébral (voire l'IRM) et la scintigraphie osseuse ne sont justifiés que devant une symptomatologie clinique suggestive [18].

Dans la détection de la diffusion métastatique à distance, la rentabilité de la TEP est supérieure à celle du bilan fondé sur l'imagerie conventionnelle. La TEP révèle 10 % de métastases supplémentaires [14].

La réalisation d'une vidéo-thoroscopie controlatérale est proposée avant une pleuropneumectomie par certaines équipes en cas d'épanchement pleural controlatéral ou d'anomalies pleurales suspectes en scanner ou en TEP [2, 18].

#### Recommandations pour la pratique

##### 1. Quel bilan pré-thérapeutique faut-il recommander pour tout nouveau patient porteur d'un mésothéliome pleural malin lors de la prise en charge initiale

Il est recommandé de réaliser un bilan minimal comprenant : un examen clinique, une radiographie de thorax, une TDM thoraco-abdominale avec injection de produit de contraste (après évacuation du liquide pleural), une thoroscopie avec un compte rendu standardisé, l'examen anatomo-pathologique statuant sur le type histologique (A).

À visée de recherche, il est souhaitable d'inclure dans le bilan biologique les marqueurs pronostiques en cours d'évaluation (peptides solubles apparentés à la mésothéline (SMRP), ostéopontine...) (B).

**2. Quel bilan complémentaire non invasif doit être réalisé si une indication de pleuropneumectomie élargie (PPE) est envisagée ?**

Il est recommandé de compléter le bilan pré-thérapeutique par une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) du thorax (facultative), une tomographie par émission de positrons couplée à la TDM (TEP-TDM), des explorations fonctionnelles respiratoires, une scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion et une échographie cardiaque (B).

**3. Quelles procédures invasives complémentaires peuvent être discutées en pré-opératoire lorsqu'une indication de PPE est envisagée ?**

La thoracoscopie controlatérale et la laparoscopie ne sont pas recommandées systématiquement. L'envahissement ganglionnaire extrapleurale contre-indiquant la PPE, on recommande la réalisation d'une médiastinoscopie si les examens par TDM et /ou par TEP sont évocateurs d'une extension ganglionnaire médiastinale (avis d'experts).

La morbi-mortalité d'investigations maximalistes (médiastinoscopie-thoracoscopie bilatérale-laparoscopie) est certes très inférieure à celle d'une pleuropneumectomie élargie, mais expose à un risque élevé d'ensemencement tumoral proportionnel au nombre des abords chirurgicaux. Nous ne recommandons donc pas la réalisation d'un « package » d'explorations invasives avant une pleuropneumectomie élargie.

**4. Lors de la thoracoscopie, le talcage doit-il être systématique ?**

Il n'est pas recommandé de réaliser systématiquement un talcage lors de la thoracoscopie diagnostique mais plutôt d'envisager cette option en fonction du projet thérapeutique proposé au patient :

- Si le sujet est très âgé et/ou qu'aucun traitement actif n'est envisagé, il faut réaliser un talcage de la plèvre ;
- S'il s'agit d'un stade pouvant relever d'une PPE, il est possible de talquer si l'opérateur a la certitude d'avoir obtenu des prélèvements assurant le diagnostic histologique. Ainsi, il est recommandé de ne pas talquer si l'aspect macroscopique de la plèvre n'est pas évocateur d'une lésion maligne pour pouvoir réaliser une seconde exploration si nécessaire et sans être gêné par la symphyse pleurale (avis d'experts).

**Question 2 – Comment évaluer le pronostic d'un patient porteur d'un MPM ? Quel est l'intérêt des facteurs pronostiques en pratique clinique ?**

Dans la majorité des cas de MPM, le pronostic est sombre. Sans traitement, la survie médiane varie de 4 à 12 mois et la survie à 5 ans est inférieure à 5 % [19, 20]. Cependant, des survies spontanées au-delà d'un an sont également décrites [21]. Cette variabilité évolutive interindividuelle rend compte

de facteurs pronostiques indépendants, dont certains caractérisent le patient et d'autres sa tumeur.

L'extension loco-régionale de la maladie conditionne le pronostic avec un bénéfice significatif en termes de survie en cas de forme précoce (stade Ia) identifiée par la thoracoscopie [22] ou d'envahissement ganglionnaire médiastinal inférieur à N2 [12]. À côté de ces critères T et N, la plupart des facteurs pronostiques sont soit cliniques (sexe, *performance status*, poids et âge), soit biologiques (histologie, hémogramme, syndrome inflammatoire). Dans le travail du CALGB portant sur 337 patients, les facteurs de mauvais pronostic associaient : un mauvais état général, l'existence de douleurs thoraciques, la présence d'un épanchement pleural, un amaigrissement important, une augmentation des LDH sériques, une hyperleucocytose, une anémie, un âge lors du diagnostic supérieur à 75 ans, un sous-type histologique non épithélioïde [20]. L'EORTC a analysé un effectif de 204 sujets porteurs d'un MPM [19]. Dans ce travail, les facteurs de mauvais pronostic significatifs en analyse multivariée étaient : un PS entre 1 et 2, une leucocytose supérieure à 8 300 éléments/mm<sup>3</sup>, un taux d'hémoglobine abaissé d'un point sous la normale, un diagnostic incertain de MPM et un sous-type histologique sarcomatoïde [19]. Curran et coll. ont établi que la survie médiane était égale à 5,5 mois quand entre 3 et 5 facteurs défavorables étaient réunis [19]. La valeur du score pronostique de l'EORTC a été également soulignée dans 2 études monocentriques rassemblant 145 et 142 patients [23, 24].

D'autres facteurs pronostiques ont été rapportés mais ne sont pas validés en pratique courante. La survie serait raccourcie d'un facteur 3 en cas de tumeur hypermétabolique en TEP avec un SUV seuil égal à 4 [14]. D'autres paramètres sont du domaine de la recherche fondamentale et émergent à mesure que s'améliore l'identification des mécanismes de la cancérogenèse du MPM [25].

Il n'est pas recommandé d'utiliser les facteurs pronostiques décrits ci-dessus, non évalués prospectivement, à l'échelon individuel en pratique quotidienne. En revanche, il est recommandé d'utiliser ces facteurs pronostiques en recherche clinique car ils peuvent contribuer au classement des patients en groupes homogènes et faciliter la comparaison des résultats d'études différentes (B).

D'autres facteurs biologiques sont à évaluer comme les peptides solubles apparentés à la mésothéline (SMRP) [26] et l'ostéopontine [27].

**Question 3 – Comment déterminer le stade du MPM ? Quelles sont les limites et inconvénients des classifications actuellement disponibles ?**

Depuis 1976 et les travaux de Butchart [28], plusieurs classifications ont été successivement proposées dans le MPM.

Pour la plupart, elles reflètent les possibilités de résection tumorale alors même que la place de la chirurgie élargie dans le MPM n'est pas encore validée [29]. Cherchant à promouvoir l'usage du TNM dans la stadification du MPM, certaines équipes ont élaboré des classifications fondées sur l'extension tumorale et ganglionnaire [30].

Depuis 1995, la classification la plus utilisée est celle de l'*International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) fondée sur le TNM [31, 32] (tableau I). La détermination du T prend en compte les atteintes locorégionales (paroi, diaphragme) et les formes précoces (stades Ia de la maladie) identifiées par Boutin [22]. Le classement N est identique à celui utilisé dans le cancer bronchique malgré les particularités connues dans le drainage lymphatique du MPM (sites mammaires internes, sous-pleuraux).

La classifications IMIG individualise 4 stades, dont seuls les 2 premiers sont chirurgicaux [31]. Elle apparaît peu pratique dans la prise en charge strictement médicale du MPM car elle nécessite implicitement une thoracoscopie (identification des stades Ia) voire une chirurgie d'exérèse (distinction des formes T1b et T2 ; identification de l'envahissement du fascia endothoracique dans les formes T3). Par ailleurs, cette classification largement utilisée nécessite encore d'être validée par des études prospectives sur des populations importantes.

Elle reste cependant la plus intéressante car son élaboration est le fruit d'une collaboration multicentrique regroupant un effectif important de patients. Certains experts internationaux recommandent la mise sur pied d'une nouvelle classification toujours fondée sur le TNM, à l'instar des travaux lancés dans le cancer bronchique (IASLC Staging revision project) [1].

**Bien qu'elle ne soit applicable que chez les patients opérés, il est recommandé d'utiliser la classification IMIG, en attendant l'établissement d'un nouveau système de classification plus adapté au mésothéliome pleural (B).**

**Tableau I.**

Classification TNM des tumeurs pleurales.  
(*International Mesothelioma Interest Group* – IMIG) [31].

---

<b>T1a</b>	Tumeur localisée à la plèvre pariétale ± diaphragme.
<b>T1b</b>	Atteinte de la plèvre viscérale.
<b>T2</b>	Atteinte de la plèvre médiastinale, du muscle diaphragmatique, du parenchyme pulmonaire.
<b>T3</b>	Tumeur localement avancée potentiellement résécable (fascia endothoracique, graisse médiastinale, paroi thoracique (localisée, précardiaque).
<b>T4</b>	Tumeur localement avancée, non résécable : atteinte diffuse de la paroi thoracique, transdiaphragmatique, péritoine, plèvre controlatérale, organes du médiastin, rachis, myocarde.
<b>N1</b>	Envahissement ganglionnaire hilair homolatéral.
<b>N2</b>	Envahissement ganglionnaire médiastinal.
<b>N3</b>	Envahissement ganglionnaire hilair controlatéral, sus-claviculaire.

---

**Références**

- 1 Van Meerbeeck JP, Boyer M : Consensus report: pretreatment minimal staging and treatment of potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 49 : S123-7.
- 2 Alvarez JM, Ha T, Musk W, Robins P, Price R, Byrne MJ : Importance of mediastinoscopy, bilateral thoracoscopy, and laparoscopy in correct staging of malignant mesothelioma before extrapleural pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 ; 130 : 905-6.
- 3 Bueno R, Reblando J, Glickman J, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Sugarbaker DJ : Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not the subtype in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2004 ; 78 : 1774-6.
- 4 Shaw P, Agarwal R : Pleurodesis for malignant pleural effusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; : CD002916.
- 5 Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, Panicek DM, Caravelli JF, Eisen C : Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *Am J Roentgenol* 1999 ; 172 : 1039-47.
- 6 Stewart D, Waller D, Edwards J, Jeyapalan K, Entwisle J : Is there role for pre-operative contrast-enhanced magnetic resonance imaging for radical surgery in malignant pleural mesothelioma? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003 ; 24 : 1019-24.
- 7 Entwisle J : The use of magnetic resonance imaging in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2004 ; 45 : S69-71.
- 8 Knuutila A, Halme M, Kivisaari L, Kivisaari A, Salo J, Mattson K : The clinical importance of magnetic resonance imaging versus computed tomography in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 1998 ; 22 : 215-25.
- 9 Ruffie P, Lehmann M, Galateau-Salle F, Lagrange JL, Pignon JC : French National Federation of Cancer (FNCLCC). Malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2001 ; 84 : 49-50.
- 10 Conlon KC, Rusch VW, Gillern S : Laparoscopy: an important tool in the staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 1996 ; 3 : 489-94.
- 11 Schouwink JH, Kool LS, Rutgers EJ et coll. : The value of chest computed tomography and cervical mediastinoscopy in the preoperative assessment of patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 : 1715-9.
- 12 Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et coll. : Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 ; 117 : 54-63.
- 13 Rusch VW, Venkatraman ES : Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999 ; 68 : 1799-804.
- 14 Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Larson SM, Rusch VW : Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 126 : 11-16.
- 15 Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et coll. : Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2500-7.
- 16 Mountain CF : Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997 ; 111 : 1710-7.
- 17 Pilling J, Stewart DJ, Martin-Ucar AE, Muller S, O'Byrne KJ, Waller DA : The case for routine cervical mediastinoscopy prior to radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 ; 25 : 497-501.

- 18 Maggi G, Casadio C, Cianci R, Rena O, Ruffini E : trimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 ; 19 : 346-50.
- 19 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.
- 20 Herndon JE, Green M, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ : Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998 ; 113 : 723-31.
- 21 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.
- 22 Boutin C, Rey F, Gouvernet J, Viallat JR, Astoul P, Ledoray V : Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer* 1993 ; 72 : 394-404.
- 23 Fennell DA, Parmar A, Shamash J, Evans MT, Sheaff Mt, Sylvester R, et coll. : Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 184-9.
- 24 Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN et coll. : Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000 ; 55 : 731-5.
- 25 Kumar P, Kratzke RA : Molecular prognostic markers in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 49 (Suppl 1) : S53-60.
- 26 Robinson BW, Creany JJ, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, et coll. : Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003 ; 362 : 1612-6.
- 27 Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, Carbone M, et coll. : Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1564-73.
- 28 Butchart EG, Aschcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma. Experience with 29 patients. *Thorax* 1976 ; 31 : 15-24.
- 29 Sugerbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, Richards W, Mentzer SJ, Lee TH, et coll. : Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1172-8.
- 30 Chahinian AP : Therapeutic modalities in malignant pleural mesothelioma. In: Chretien J, Hirsch A, eds. Diseases on the pleura. New York: Masson; 1983. p.224-36.
- 31 Rusch VW : A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995 ; 108 : 1122-8.
- 32 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.