

# ACTUALITES DANS LE TRAITEMENT DU MESOTHELIOME PLEURAL MALIN

**Pr. Arnaud SCHERPEREEL**

Pneumologie et Oncologie Thoracique

Hôpital Calmette - CHRU de Lille

et Unité INSERM 1019 – Institut Pasteur de Lille

**1<sup>er</sup> séminaire inter-régional (Grand-Est)  
de prise en charge du cancer du poumon :  
Actualités et mise à jour des référentiels**

**Beaune, le 8 Avril 2011**





## Conflits d'intérêt potentiels à déclarer

---

- Pas de conflits d'intérêt personnels
- Subventions pour déplacement en congrès :  
*Boehringer-Ingelheim, Roche*
- Financements Recherche de notre unité :  
*Janssen-Cilag, Roche, Amgen, Cis-Bio International*

# Quelles bases de réflexion pour le traitement du MPM ? Quoi de neuf depuis ?

---



Recommandations des experts SPLF en 2005  
pour la prise en charge du MPM

Scherpereel et al, *Rev. Mal. Respir.* 2006



Recommandations européennes pour le  
management du MPM par les experts  
européens ERS/ESTS

Scherpereel et al, *ERJ* 2010



# Classification du MPM

---

- En l'absence d'un système de classification uniforme, robuste et validé, les experts ERS/ESTS ont recommandé d'utiliser la ***classification la plus récente basée sur le TNM*** (IMIG 1995) [... nouvelle classification TNM IASLC-IMIG en attente (2012 ??)]
- et proposé une évaluation ***pré-thérapeutique en trois étapes***, basé sur une observation empirique, une bonne pratique clinique et le fait que le but du traitement diffère selon les patients (1C)



# Quelle stadification pour le MPM ? (1)

Etape 1 : paramètres pour tous les patients lors de la présentation/ du diagnostic		
Paramètres	Incluant	tests de confirmation
Démographiques	Sexe et age	
Histoire clinique	Performance status, comorbidités, présence / absence de douleurs thoraciques, dyspnée, variations poids ou du Body Mass Index (BMI)	À adapter
Examen clinique	Rétraction hémithoracique, nodules cutanés...	À adapter
Examens radiologiques	Radio de thorax face, profil	Radio de thorax : in-/expiration, pré-/post drainage du liquide pleural
Tests sanguins	Hémoglobine, leucocytes, plaquettes, biochimie de base	

## Quelle stadification pour le MPM ? (2)

**Etape 2: examens réalisés chez les patients bénéficiant probablement de n'importe quelle sorte de traitement actif**

<b>Investigations</b>	<b>Incluant</b>	<b>tests de confirmation</b>
<b>Lésion primitive</b>	<b>Biopsie adéquate pour confirmation histologique</b>	
<b>Scanner du Thorax et de l'abdomen supérieur</b>	<b>Spiralé avec produit de contraste, après évacuation/drainage de liquide pleural si nécessaire (post-talcage)</b>	
Tests de la fonction pulmonaire	Capacité Vitale Forcée (CVF), VEMS-1	
Scintigraphie osseuse	Pas en routine, à envisager seulement en cas de suspicion clinique	Scanner/IRM pour confirmation en cas de doute
Scanner/IRM cerveau		

# Quelle stadification pour le MPM ? (3)

## Etape 3: examens envisagés chez les patients candidats à la chirurgie ou à un traitement multimodal

Territoire	Examen	Commentaire	tests de confirmation
Tumeur primitive	Biopsie adéquate pour préciser le sous-type histologique		
Diaphragme	CT ou IRM		
Extra-thoracique pour exclure des métastases "occultes" (M1)	FDG-PET/CT		Biopsie des lésions extra-thoraciques suspectées
	Laparoscopie	En fonction de la pratique Institutionnelle	
Mediastin afin d'exclure les stades T4 et N2/3	Médiastinoscopie		
	VATS, VATS controlatérale		
	IRM thoracique avec Gadolinium		
	E(B)US-FNA	En évaluation	



# Traitement du MPM: introduction

---

- o Le MPM présente une grande résistance à la **chimiothérapie**
- o Les cellules tumorales sont sensibles à la **radiothérapie** mais le MPM pose un problème balistique
- o La **chirurgie** du MPM est très discutée et très peu de patients sont candidats pour une chirurgie radicale
- o De nouveaux outils et stratégies thérapeutiques comme les traitements ciblés, les thérapies génique ou cellulaire, et le traitement multimodal sont encore **en cours d'évaluation**

# Chimiothérapie du MPM

## État des lieux : Quelle association ?

---

- o L'association cisplatine-pemetrexed est recommandée en **1ère ligne de chimiothérapie** du MPM (A)

[Carbo-pem autorisé] (Vogelzang et al, *JCO* 2003)

- o à priori à débiter avant l'apparition de signes cliniques
- o Alternative : inclure en essai clinique (MAPS+++...)

### Randomisation

Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>

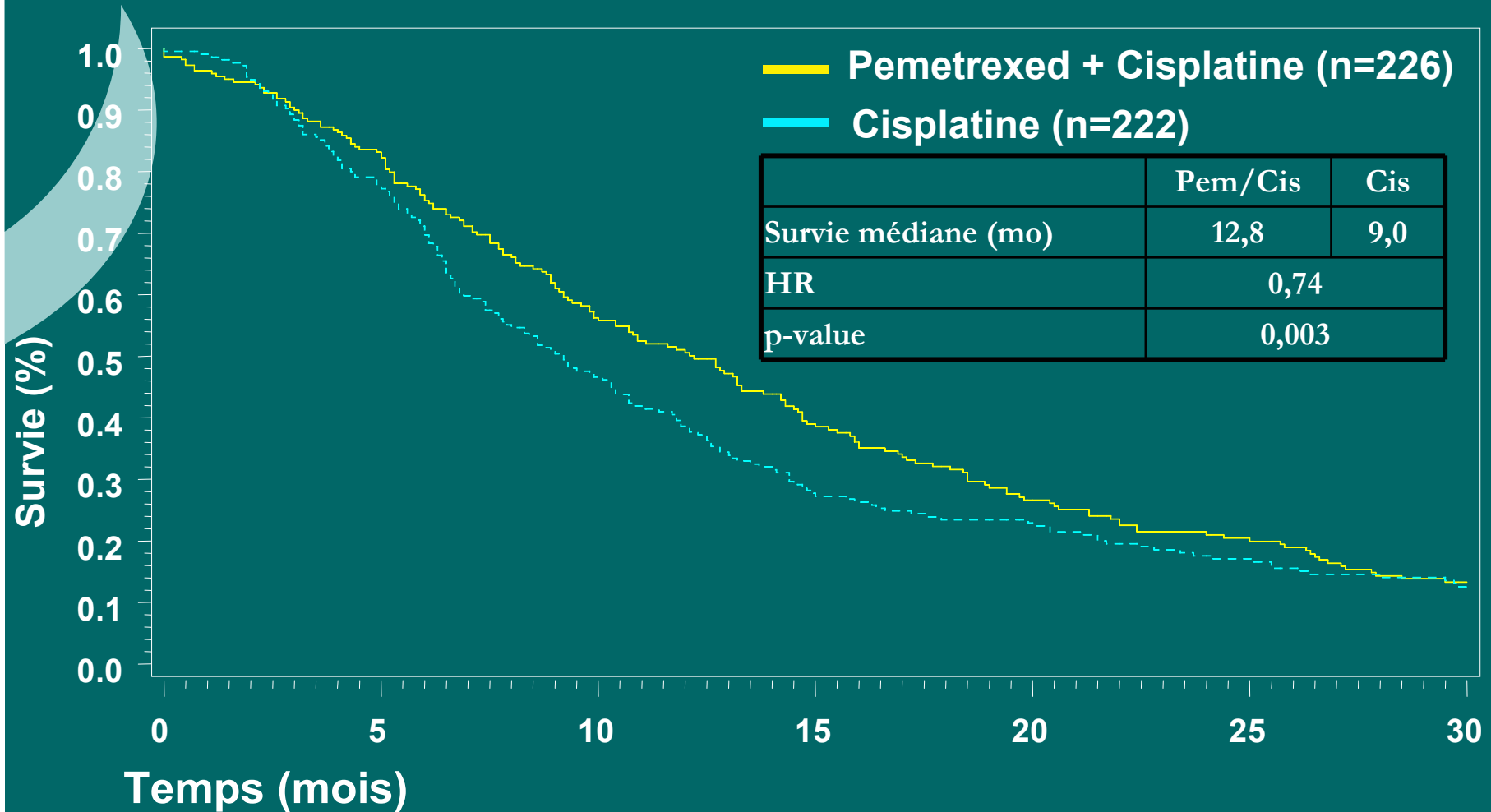
Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>  
Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>

**(Pem + supplémentation vit B12 et folates)**

# Cisplatine et Pemetrexed : un standard pour la 1<sup>ère</sup> ligne de CT du MPM (Vogelzang et al, JCO 2003)

	Cisplatine	Cisplatine/Pem	P
N patients	222	226	
Taux de réponse (ORR)	16,7%	41,3%	< 0,001
Survie médiane	9,3 mois	12,1 mois	0,02
Survie à 1 an	38%	50,3%	
Médiane TTP	3,9 mois	5,7 mois	0,001

# Étude de Phase III de 1ère ligne dans le MPM évaluant Pemetrexed + Cisplatine vs. Cisplatine





# Chimiothérapie du MPM :

## Quelle chimio en 2<sup>ème</sup> ligne ou + ?

---

o Après échec d'une 1<sup>ère</sup> CT, aucune étude randomisée n'a démontré le bénéfice sur la survie ou la qualité de vie d'une CT de 2<sup>nde</sup> ligne

o **“ Patients demonstrating prolonged symptomatic and objective response with first line chemotherapy may be treated again with the same regimen (pemetrexed) in the event of recurrence ”**      [+platine?]      Jassem et al, JCO 2008

⇒ Inclure les patients en bon EG en **essai clinique** (A)

## Chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne du MPM (ERJ 2010)

<u>Traitement</u>	<u>n pts évaluables</u>	<u>Histologie Epithélioïde/autre</u>	<u>RR (%)</u>	<u>Médiane survie (mois)</u>	<u>QOL</u>
Doxorubicin (9)	11	3/8	9	4,5	No
ZD0473 (8)	43	-	0	6,7	Yes
Oxaliplatine/Raltitrexed (10)	14	8/6	0	3,2	No
Doxorubicin (11) Cyclophosphamide	6 5	-	0	-	No
Pemetrexed (13) Pemetrexed/Carboplatin	28 11	22/6 11/0	21 18	9.8 8.6	No
Pemetrexed (18) versus Best Supportive Care	123 120	90/33 86/34	18.7 % 1.7%	8.4 9.7	Yes
CDDP/Irinotecan/MMC (12)	10	8/2	20	7.3	Yes
Erlotinib/Bevacizumab (154)	24	16/8	0	5.8	No
Belinostat (155)	13	7/6	0	5	No
Vinorelbine (156)	63	39/24	16	9.6	No



# Chirurgie du MPM

---

- **Pleurectomie** : geste de résection NON carcinologiquement valable à l'exception du stade T1a (IMIG)  
⇒ à ne pas la réaliser dans les autres stades (avis d'experts)
- **Pleurectomie-décortication (P/D, « debulking surgery »)** : NON carcinologique (résection macroscopique significative mais incomplète de la tumeur), cette intervention n'est pas recommandée (avis d'experts SPLF)
- "P/D is **not recommended** except in case of failure of chemical pleurodesis. In these occasional patients, P/D can be considered to obtain symptom control" (2C; ERS/ESTS)
- "For P/D, a video assisted thoracoscopic surgery (**VATS**) approach is to be preferred to open thoracotomy" (1C)



## Chirurgie du MPM (2)

---

- **Pleuro-pneumonectomie élargie (PPE)** : résection monobloc y compris de la coupole diaphragmatique pour des raisons carcinologiques
- Seule chirurgie recommandée (hors stade T1a) car seule à pouvoir être considérée comme carcinologiquement valable pour des patients sélectionnés, dans le cadre d'essais cliniques randomisés (avis d'experts SPLF)
- "Extra-pleural pneumonectomy (EPP) should be proposed in clinical trials, in specialized centers, as a part of multimodal treatment" (ERS/ESTS)

# Radiothérapie (RT) du MPM (1)

---

## *1. Place de la RT « palliative » à visée antalgique ?*

- recommandée en cas d'infiltration pariétale douloureuse par le MPM ou de nodules de perméation (B)

## *2. Rôle de la RT dans la prévention desensemencements pariétaux le long des trajets de drainage ?*

- Prévenir la survenue de nodule de perméation le long des trajets de drains ou de ponction pleurale par **RT 3 x 7 Gy en 3 j** consécutifs, dans les 4 sem après drainage ou thoracoscopie (A)



- **Indication discutée après 2 articles** (O'Rourke et al, *Radiother Oncol.* 2007; Cochrane Overview)  
→ **“pas de recommandation européenne”**
- **Pour limiter ce risque, limiter les ponctions pleurales** si suspicion de MPM et marquer systématiquement le(s) point(s) de ponction pour RT précoce, lorsque le diagnostic est confirmé



## Radiothérapie (RT) du MPM (2)

---

### *3. Quelle place pour la RT post-opératoire ?*

- Données de la littérature limitées  $\Rightarrow$  Pas de RT étendue post-opératoire après pleurectomie et/ou décortication (C)
- RT should not be performed after pleurectomy or **P/D** (1A)
- RT adjuvante *post-PPE* : dose  $\geq 50$  Gy recommandée (C) mais technique d'irradiation complexe  $\Rightarrow$  à ne réaliser que dans des centres spécialisés (avis d'experts); idem pour ERS/ESTS

### *4. Quelle place pour l'irradiation conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) dans le MPM après PPE ?*

- intérêt ? études complémentaires nécessaires  $\Rightarrow$  à ne pas utiliser en dehors de protocoles de recherche (avis d'experts)
- **Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) : promising but** not recommended outside of clinical trials (pneumonitis!)



# Monitoring du MPM

---

- L'état général (Performance Status) du patient et le sous-type histologique sont actuellement les seuls **facteurs pronostiques importants en clinique** dans la prise en charge du MPM (2A)
- Les autres **paramètres pronostiques potentiels** devraient être enregistrés à l'inclusion des patients en essais cliniques (2A) [age, stade, symptômes, hémogramme - cf CALGB/EORTC]
- **TEP et marqueurs sanguins** : prometteurs mais non validés en routine (sauf dosage mésothéline sanguine aux USA)

**Grigoriu et al, AJCCRM 2009, Wheatley-Price et al, JCO 2010**

# Nouveautés dans le Traitement du MPM

---

## Traitement multimodal



IMIG 10<sup>th</sup> Meeting  
Kyoto, Japan – September 2010



# Traitement multimodal : Quoi de neuf ?

---

- **Recommandations** : traitement multimodal non validé en routine mais **en évaluation** dans des centres multidisciplinaires expérimentés (essais +++)
- **Tendances IMIG 2010** : désintérêt pour la PPE...  
...peut-être le retour de la P/D + CT (RT ? non validée) :  
essais en cours (+CT/RT, + biothérapies...)
  - CT+PPE+RT : étude Ph II EORTC 08031 (Van Schil et al, *ERJ* 2010) : SG 18,4M; SSP 13,9M mais « succès du ttt » seulement pour 42% des patients...
  - ...et performances au moins similaires de certaines CT pour les mêmes stades (Hillerdal et al, *JTO* 2009) !

# Nouveautés dans le MPM issues de la Recherche Translationnelle

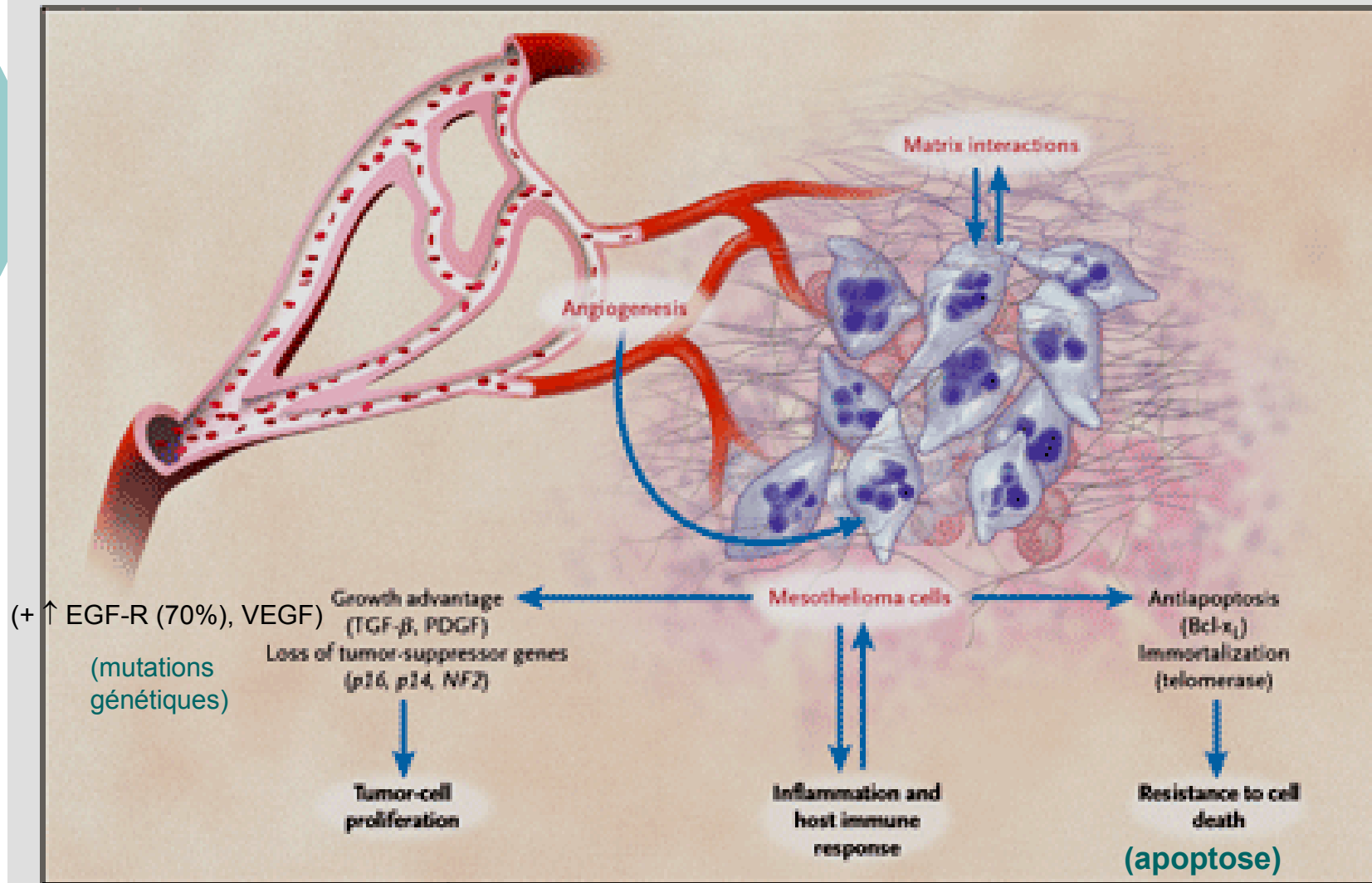
---

1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie



IMIG 10<sup>th</sup> Meeting  
Kyoto, Japan – September 2010

# MPM : caractéristiques physiopathologiques



Robinson and Lake. NEJM 2005; 353 (15): 1591.

Échappement des cellules cancéreuses à l'immunité cellulaire anti-tumorale ?

(Atanackovic et al, Clin Cancer Res 2004)

# Inhibiteurs de l'Angiogenèse dans le MPM : testés seuls ou en association

---

## Agent utilisé seul :

- SU5416
- Thalidomide
- Tetrathiomolybdate (TM)...

## Avec chimiothérapie :

- Gemcitabine/Cisplatine+ Thalidomide (essai NVALT)
- Gemci ou Pemetrexed /Cispl ou Carbo ± Bevacizumab

## Ciblant plusieurs voies :

- Agent seul : PTK 787
- BAY 43-9006...
- 2 drogues : Bevacizumab + Erlotinib: Bôf!  
(Jackman et al, *Cancer* 2008)

## Post-traitement :

- Alimta → Thalidomide
- Chirurgie → TM



# Autres agents en développement

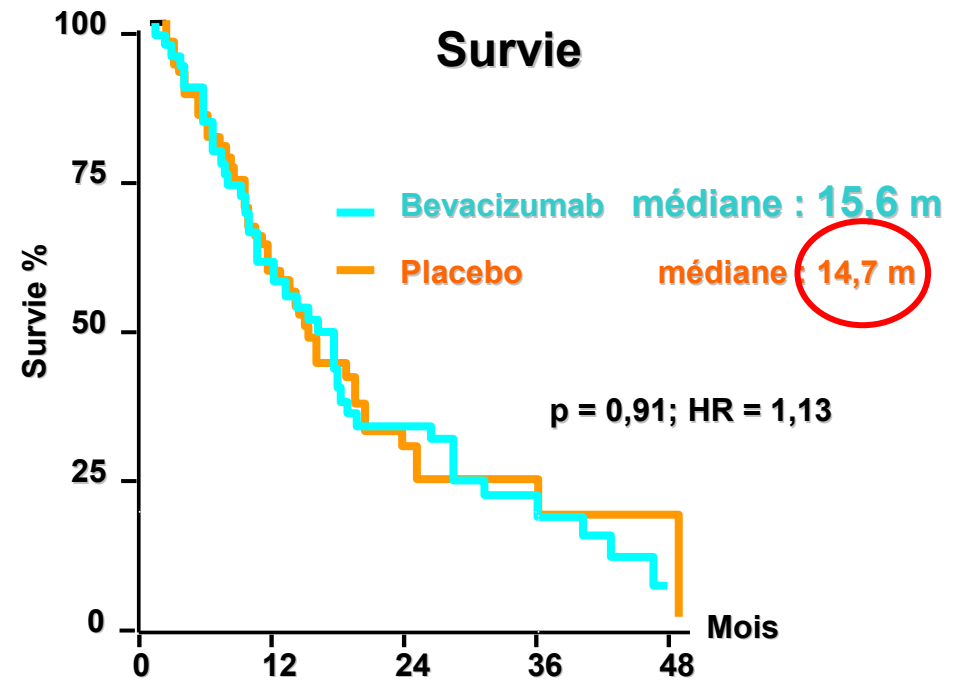
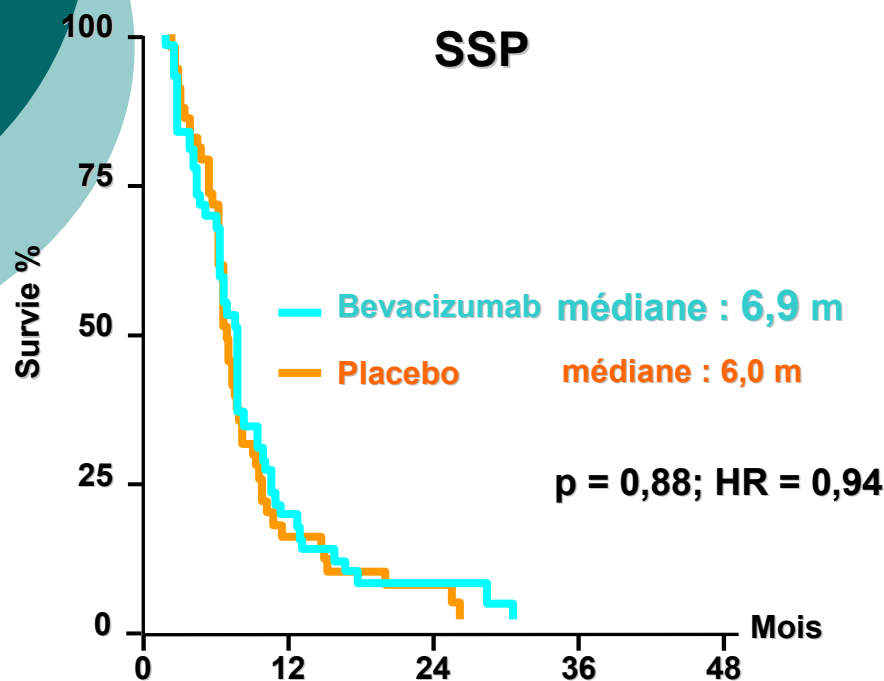
---

- Sunitinib : inhibiteur de k<sup>ases</sup> des VEGF-R1-3, PDGF-R $\beta$  et c-kit
  - Phase II en 1ère ligne (22 MPM inopérables) (Nowak et al, ASCO 2008, abstr 8063): RO 15%; SD 55%; médiane TTP= 3,5 M et OS= 5,9 M
  - Phase II en 2ème ligne (Nowak et al, IMIG 2010) : RP 12%; SD 65%; médiane TTP= 3,5 M et OS= 7 M
- GW786034 (Pazopanib) : inhibiteur des kinases du VEGF-R 1, 2 et 3, et du PDGF-R
  - Étude de phase II (NCCTG) en cours
- Imatinib mesylate (Gleevec®) : malgré phases II en monothérapie décevantes (RR 0%), 2 essais en cours :
  - MD Anderson Cancer center : + Cisplatine/Pem en 1<sup>ère</sup> ligne
  - Phases I (Gruppo Italiano Mesotelioma) + Gemci en 2<sup>nde</sup> ligne

# Essai CT (Cispl-Gemci) ± Bevacizumab (Acm anti-VEGF) :

**objectif stat initial atteint : SSP médiane = 6,9 mois ... mais pas de différence significative en terme de survie**

WCLC 2007 - D'après H. Kindler, abstract C5-06 actualisé



## Possible influence d'une CT de 2ème ligne : Pemetrexed ?!!

(Pem : 12,1% de réponse et 46% de stabilité chez les patients prétraités par CT; 54% de survivants à 1 an et TTP médian de 4,9 mois)

# Protocole IFCT 07-01: M.A.P.S

## Mesothelioma Avastin cisplatin Pemetrexed Study Phase 2-3

---

- **Mésothéliomes** histologiquement prouvés (Thoracoscopie ++)
- PS = 0-2
- Pas de CI cardiovasculaires
- CT-naïfs

**R**

Pemetrexed-CDDP x 6  
Pas de cross-over

J1=J22

Pemetrexed-CDDP-Bevacizumab x 6  
Bevacizumab jusqu'à progression

Stratification: centre, histo (épith vs sarc)  
PS (0-1 vs 2)

Phase 2: 50 patients / bras (100 patients)

Plan exact en 1 étape

Phase 3: 222 patients / bras (445 patients) : en cours

Étude Bio-MAPS associée +++



## Phase 2 : Caractéristiques des patients

	Pem-Cis (N=54)	Pem-Cis-Beva (N=55)	Total (N=109)
<b>Sexe</b>			
Homme	37 (68,5%)	42 (76,4%)	79 (72,5%)
Femme	17 (31,5%)	13 (23,6%)	30 (27,5%)
<b>Age</b>			
Moyenne	63,75 +/- 8,595	63,52 +/- 7,654	63,63 +/- 8,097
Médiane	65,93	63,73	64,38
Écart	[36,24 - 75]	[41,19 - 75,5]	[36,24 - 75,5]
<b>Histologie</b>			
Épithélioïde	45 (83,3%)	43 (78,2%)	88 (80,7%)
Autres	9 (16,7%)	12 (21,8%)	21 (19,3%)
<b>Performance Status</b>			
0	23 (42,6%)	25 (45,5%)	48 (44%)
1	28 (51,9%)	28 (50,9%)	56 (51,4%)
2	3 (5,56%)	2 (3,64%)	5 (4,59%)



Source : Pr Gérard Zalcman (ASCO 2009)

## Phase 2 : Délivrance satisfaisante des traitements dans les 2 bras

---

<b>Patients (n=95**)</b>	<b>Pem-cis (n=47)</b>	<b>Pem-cis-beva (n=48)</b>
<b>Total</b>	<b>244</b>	<b>421</b>
<b>Moyenne</b>	<b>5.191 +/- 1.454</b>	<b>8.771 +/- 5.333</b>
<b>Médiane</b>	<b>6</b>	<b>9</b>
<b>Ecart</b>	<b>[1 - 6]</b>	<b>[0 - 20]</b>

Source : Pr Gérard Zalcman (ASCO 2009)



## Phase 2 - Toxicités : acceptable et similaire dans les 2 groupes

---

### Patients avec toxicité maximale de grade 3-4

	Pem-cis (N=47)	Pem-cis-beva (N=47)	Total (N=94)	p
<b>Non</b>	<b>16 (34%)</b>	<b>19 (40,4%)</b>	<b>35 (37,2%)</b>	<b>0,5221</b>
<b>Oui</b>	<b>31 (66%)</b>	<b>28 (59,6%)</b>	<b>59 (62,8%)</b>	

Source : Pr Gérard Zalcman (ASCO 2009)



## Phase 2 : Efficacité prometteuse

Taux de réponse à 6 mois	Bras Pem-cis (n=46)	Bras Pem-cis-Beva (n=47)
Réponse Complète (CR)	3 (6.52%)	1 (2.13%)
Réponse Partiale (PR)	13 (28.3%)	17 (36.2%)
Maladie Stable (SD)	5 (10.9%)	9 (19.1%)
Progression (PD)	23 (50.0%)	12 (25.5%)
Non Évaluable (NE)*	2 (4.3%)	8 (17%)

Taux de Contrôle Maladie à 6 mois	Bras Pem-cis (n=46)	Bras Pem-cis-Beva (n=47)
Taux de Contrôle de la Maladie (DCR)	21 (45.7%)	27 (57.4%)
Progression (PD)	23 (50.0%)	12 (25.5%)
Non Évaluable (NE)	2 (4.3%)	8 (17%)*

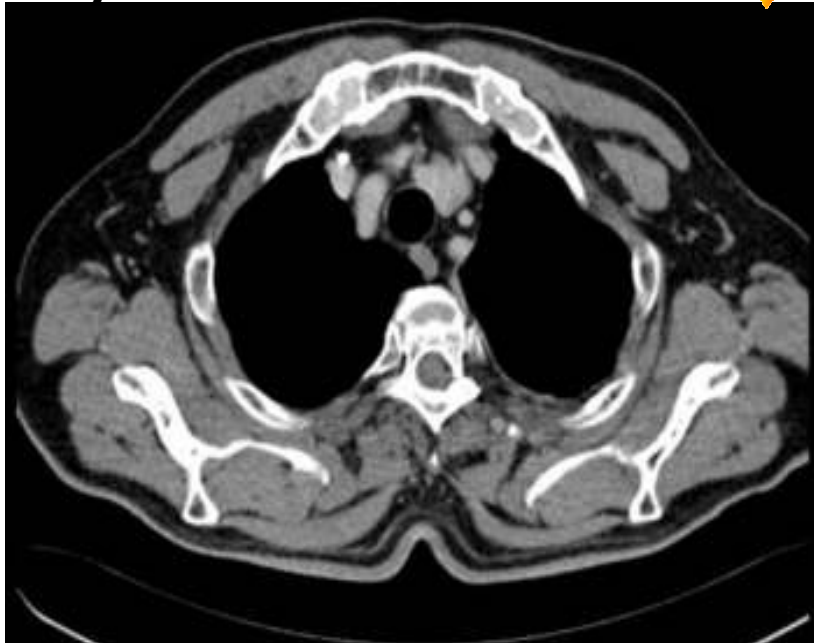
\* Surtout liée à la toxicité des drogues



# REPNSES MAJEURES OBSERVEES



**2 cycles of PemCis Beva**



**2 cycles of PemCis Beva**





# Conclusions

---

- Profil de toxicité acceptable en 1ère ligne pour le triplet pemetrexed-cisplatine-bevacizumab dans le MPM; pas d'effets indésirables inattendus
- But Statistique atteint pour MAPS phase 2 (DCR à 6 mois : 57% vs 45%) – PFS prometteuse de 9,2 mois
- Phase III de l'étude débutée en Juin 2010
- Études ancillaires (biomarqueurs...) en cours
- Ceresoli et al (IMIG 2010) : résultats similaires obtenus avec petite série Carbo-Pem-bevacizumab

# Nouveautés dans le MPM issues de la Recherche Translationnelle

---

2ème ligne de chimiothérapie

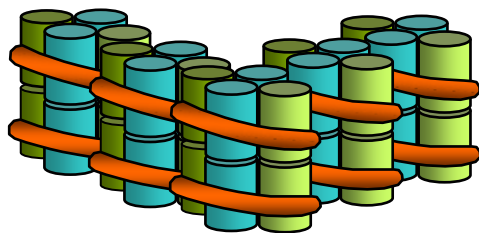


IMIG 10<sup>th</sup> Meeting  
Kyoto, Japan – September 2010

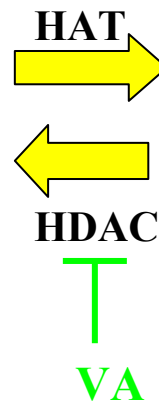
# Inhibiteurs des Histone deacetylase (HDACi) : une classe prometteuse de drogues anti-tumorales

- *Différentes enzymes* : classes I, II and IV = cibles les plus explorées
- *Différents mécanismes pour leur effet anti-tumoral* :
  - Induction de l'Apoptose par modulation de la transcription des gènes
  - Inhibition de l'angiogénèse, mobilité et invasion des cellules tumorales
- *Données cliniques* : plusieurs agents testés (spécifiques ou pan HDACi) :
  - Vorinostat approuvé par la FDA dans le lymphome cutané à cellules T
  - Mésothéliome: essais phases II-III (SAHA/Vorinostat vs BSC)

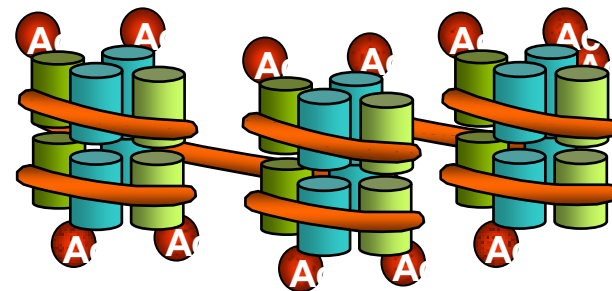
*Chromatine déacétylée (« fermée »)*



Pas d'expression de gènes



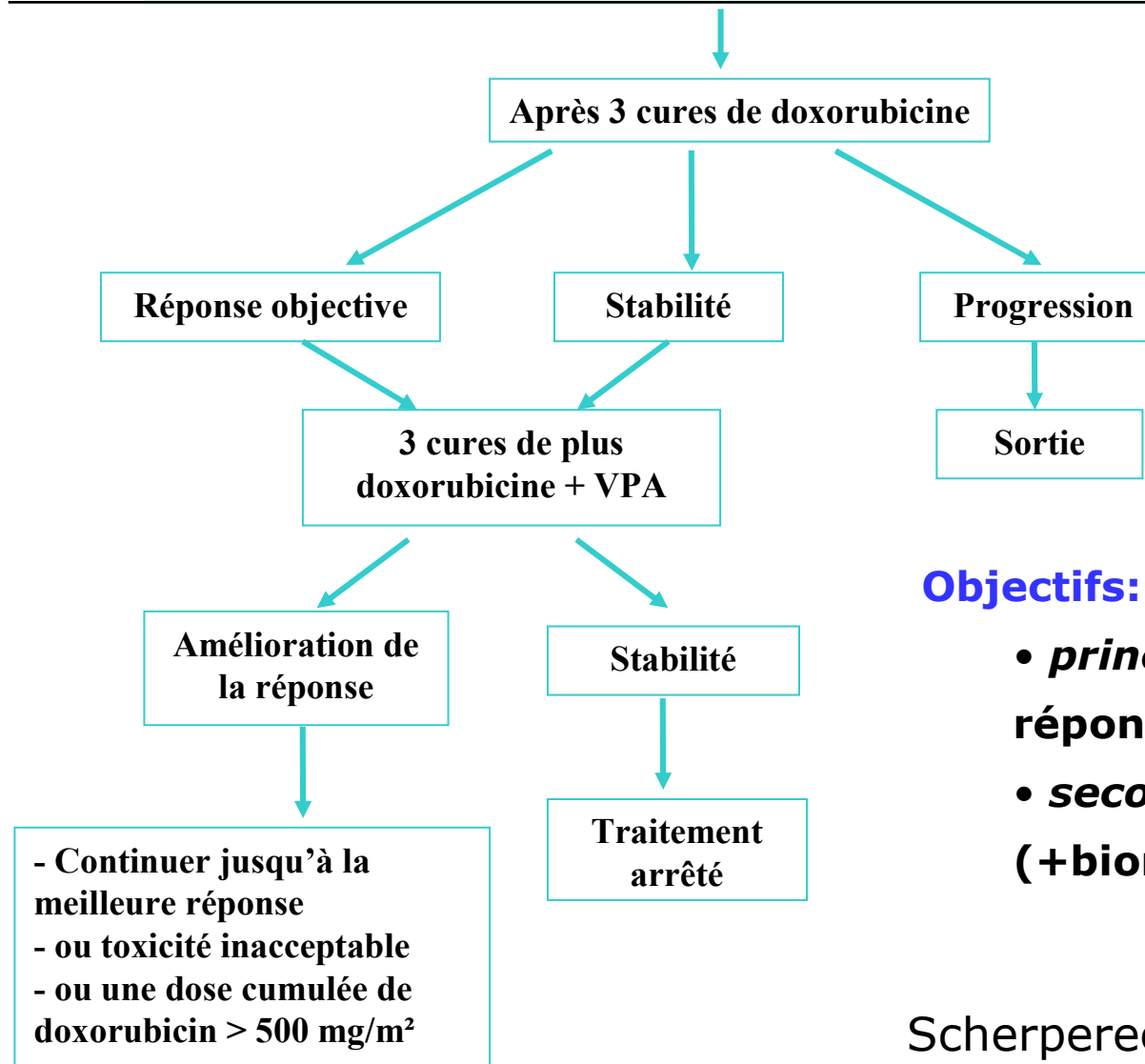
*Chromatine acétylée (ouverte aux FT)*



Expression des gènes

# Essai multicentrique européen *ELCWP* 1062 de phase II évaluant la Doxorubicine et l'ac valproïque dans le MPM réfractaire ou en rechute

VPA orale (Dépakine®) 20 à 30 mg/kg/jour pour [50-100 mg/ml]  
puis doxorubicine IV 60 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines (+ poursuite VPA)



## Objectifs:

- **principale** : taux de réponse (RR)
- **secondaires** : SSP, SG (+biomarqueurs)



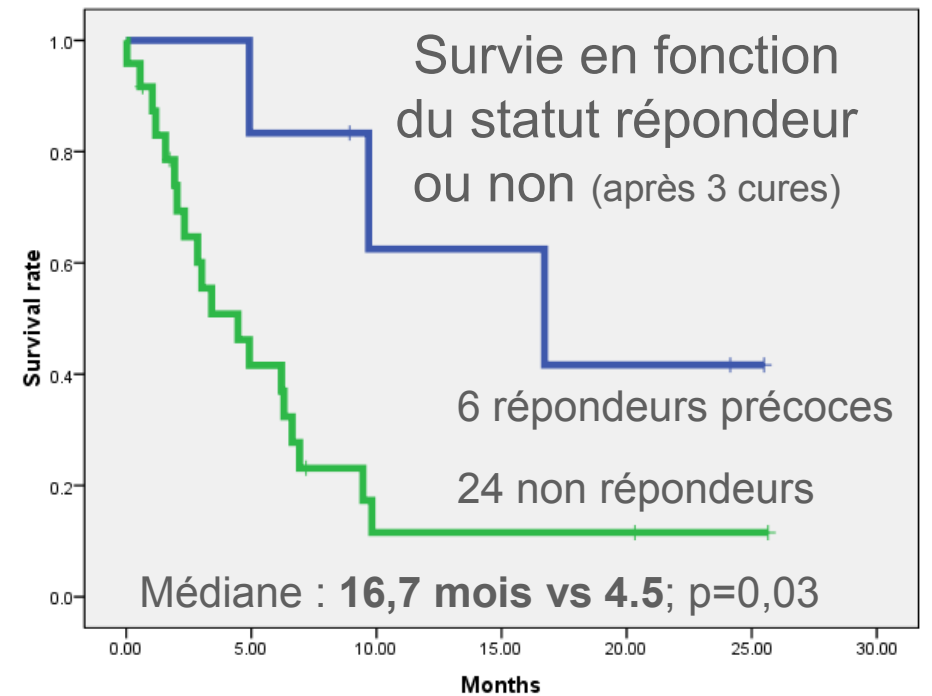
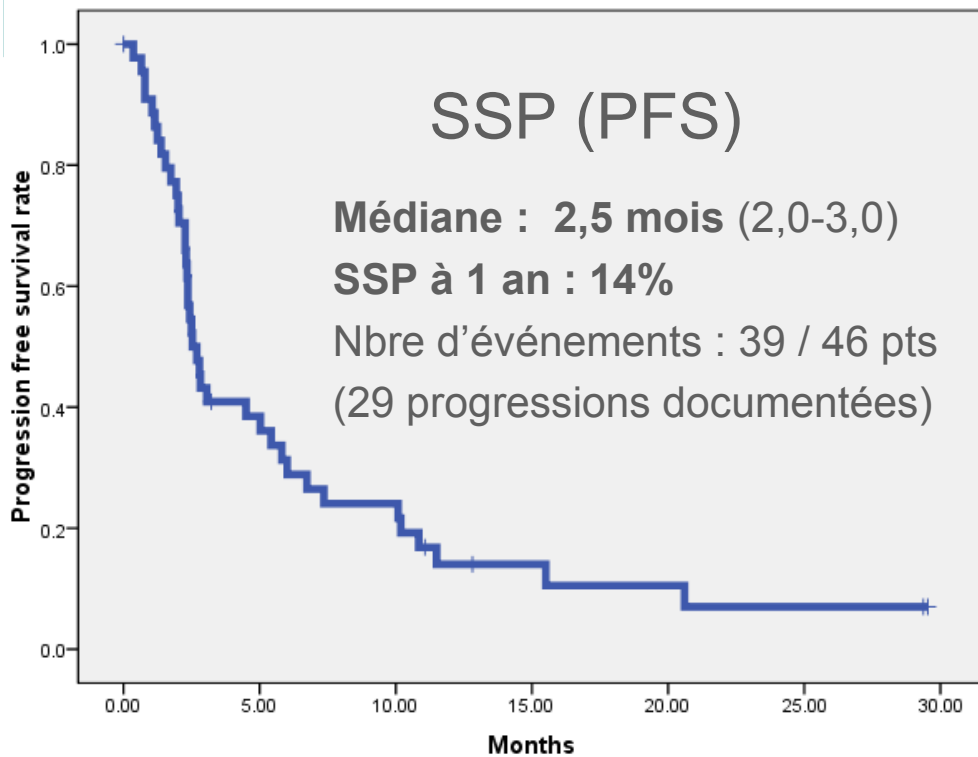
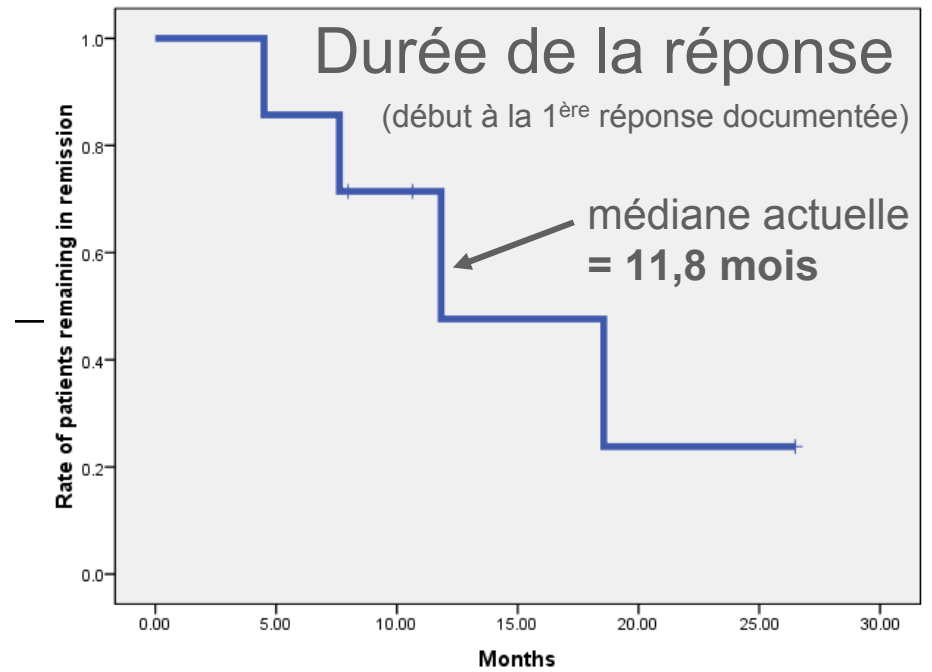
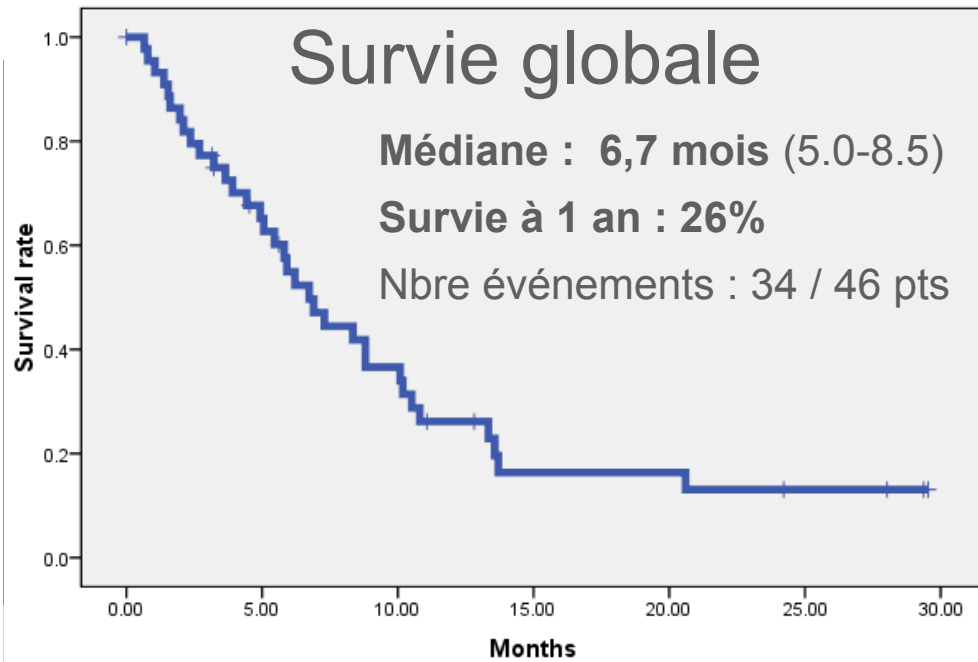
# Résultats de l'essai ELCWP 01062 (1)

---

- 46 patients recrutés dont 45 *évaluables*
- Caractéristiques des patients
  - *age médian* : 69 ans (51-80)
  - *Sex ratio H/F* : 33/12 (73% / 27%)
  - *Histologie épithéloïde/mixte/autre* : 36 (80%)/7/2
  - *Performance status* : médiane Karnofsky PS 80 (60-100) [=PS 1]; perte de poids <5% chez 21 pts (47%)
  - *Stade* : stade IV n=13 (29%)
  - *Traitement antérieur* : au moins 1 ligne CT (CDDP ou carbo-Pem, ±CDDP-Gemci; 6 pts avaient une chirurgie (dont 3 avec but curatif)

## Résultats de l'essai ELCWP 01062 (2)

<i><b>Réponse</b></i>	<i>Après 1 à 3 cycles (%)</i>	<i>Après 1 à 6 cycles (%)</i>
<b>Réponse Partielle</b>	6 (13%)	<b>7 (16%)</b>
Stable	10 (22%)	4 (9%)
Progression	20 (44%)	25 (56%)
Décès précoce par MPM	1 (2%)	1 (2%)
Décès précoce par toxicité	2 (4%)	2 (4%)
Stop par forte toxicité	4 (9%)	4 (9%)
Inévaluable, perdu de vue ou refus	2 (4%)	2 (4%)





## Résultats de l'essai ELCWP 01062 (4)

---

- Toxicités hématologiques (D) et non-hématologiques (VPA et D) acceptables
- L'association d'un HDACi, l'acide valproïque (VPA), et de la Doxorubicine semble efficace comme CT chez les patients en bon EG (PS 80-100) avec un MPM réfractaire ou en rechute sous CT, pour lesquels aucun traitement n'est disponible actuellement
- Pas de facteurs prédictifs de la réponse à la CT déterminés lors de la phase II



# Perspectives HDACi et MPM

---

- Doxorubicine et VPA : validé en 2ème ligne CT ou + ?
- Autres essais HDACi :
  - **En cours en 2ème ligne ou + : essai de Phase I (Lille, IGR), Vorinostat vs placebo (Phase 3)**
  - **En projet en 1ère ligne : cisplatine-pemetrexed-VPA (*ELCWP*) et cisplatine-pemetrexed-Vorinostat (UK)...**
- Établir des marqueurs pronostiques et prédictifs de la réponse  
(France-Belgique)
- Développer de nouveaux HDACi et/ou isoformes d'anciens HDACi moins toxiques mais plus efficaces / VPA ou vorinostat  
(Collaboration Dr M Grégoire, Nantes)



# Traitement du MPM : messages clés

---

- Associations thérapeutiques actuelles :  
s'appuyer sur les recommandations  
récentes pour la pratique (1<sup>ère</sup> ligne...)
- Mais devant les résultats limités de ces  
associations, un message principal pour ce  
cancer relativement rare :  
= **INCLURE LES PATIENTS EN ESSAI AUTANT  
QUE POSSIBLE +++:**  
*MAPS phase III, essais 2<sup>ème</sup> ligne ...*  
... associé à des études ancillaires +++

Merci pour votre attention !