

Mésothéliomes malins de la plèvre : Traitement médical et chirurgical



G. ZALCMAN
 Service de Pneumologie
 & ER INSERM 3 « Cancers et Populations »
 Université de Caen-Basse Normandie



Scherpereel A, French Speaking Society for Chest Medicine (SPLF) Experts Group
Guidelines of the French Speaking Society for Chest Medicine for management of malignant pleural mesothelioma

Rev. Mal. Respir. 2006 : 23, 11S

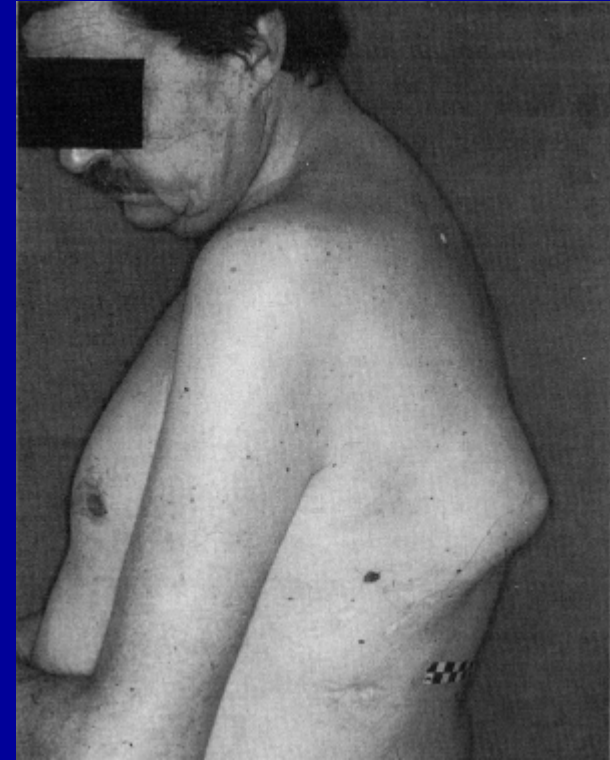
Resp. Med. 2006 *doi:10.1016/j.rmed.2006.10.018*

- Eviter les ponctions, biopsies **en cas d'exp**
- Technique diagnostique de référence: **pleu**
- irradiation des points de ponction (repérés
- procédure de certification Mésopath
- Chimiothérapie par bi-thérapie sel de platine/anti-métabolite
- Seule technique chirurgicale logique = PPE

Uniquement dans le cadre d'essai clinique en association avec
radiothérapie adjuvante +/- chimiothérapie néo-adjuvante



Les nodules métastatiques sur les trajets de ponctions



Fréquence réelle ?

- 40% dans le bras contrôle de l'essai Marseillais (Boutin)
- 10% dans le bras contrôle de l'essai Australien (Bydder)
- de 4% après ponction sous TDM, à 16% après thoracoscopie et 24% après thoracotomie dans une série radiologique rétrospective canadienne (Argawal)
- 11% dans l'essai écossais (O'Rourke)
- **10%** dans la série de 119 cas Caennais consécutifs (1993-2003)

Prévention des rechutes sur trajet de ponction ou talcage: Un essai randomisé “historique” positif

RT: 3 x 7 Gy en **3 jours consécutifs**, avec bolus cutané en utilisant des électrons d'énergie adaptée (de 12 à 15 Mev) à la profondeur

Sur toutes les cicatrices de ponction ou de drainage, **dans les 3 semaines** après ponction.

	Surveillance	3 x 7 Gy
N	20	20
Rechute cutanée	8 (40%)	0

P < 0.001

Prévention des rechutes sur trajet de ponction ou talcage:

Details about prophylactic radiation therapy in malignant pleural mesothelioma from reported randomized and non-randomized studies and from current study.

Author	Procedure	Time interval before RT (days)	EBRT schedule/energy	N./ type of study	Procedure tract metastases after EBRT	Adverse effects from EBRT
Boutin 1995	Thoracoscopy	10 to 15	21 Gy in 3 fr/from 12.5 to 15 MeV electrons	20 vs. 20*/ randomized	0% vs. 40%	No inflammation or edema
Low 1995	Thoracoscopy	Within 15	21 Gy in 3 fr/ 140 KV or 250 KV photons	19**/ retrospective	0%	No side effects
Cellerin 2004	Aspiration, needle biopsy, chest drain, surgical incision	10 to 123 (median 37)	Several not specified	33 vs. 25*/ retrospective	21% vs. 48%	NR
Bydder 2004	Needle biopsy, FNA, thoracoscopy, thoracic drain	Within 15	10 Gy in 3 fr/9 MeV electrons	43**/ randomized	7% vs. 10%	No patients with RTOG/EORTC Grade 2-4 toxicities
West 2005	Needle biopsy, thoracoscopy, chest drain	6 to 42 (median 26)	21 Gy in 3 fr/10 MeV electrons, 6 MV photons with bolus, 200 KV photons without bolus	37/ retrospective	0%***	NR
O'Rourke 2007	Thoracic drain, thoracoscopy, pleural biopsy	Within 21	21 Gy in 3 fr/9-12 MeV electrons or 250 KV photons	31 vs. 30*/ randomized	13% vs. 10%****	Three patients with erythema/discoloration, one vomiting, one chest discomfort
Di Salvo 2008	Thoracoscopy, pleurectomy, thoracic drain, FNA	11 to 60	21 Gy in 3 fr/ 12 MeV electrons	32/ retrospective	0%	Eleven patients with erithema G1/ no late adverse effects

Evidence-based medicine: jusqu'où ne pas aller ?

Faut-il consacrer temps, moyens, pour prouver l'intérêt (ou le non intérêt) de l'irradiation (en 3 séances, sur 3 jours) des points de ponction ?

Tumeur rare

Evènement rare (10%)

Réduction d'incidence de 15% à 5% ← **184 sujets par groupe.**

Réduction d'incidence de 12,5% à 5% ← **293 sujets par groupe**

Réduction d'incidence de 10% à 5% ← **578 sujets par groupe**

Avec une puissance de 90%

Rappel historique : Oxygénothérapie de longue durée et IRCO

1 seul essai randomisé (OLD vs abst) : Lancet 1981, UK

87 patients randomisés

19 ☒ des 42 patients randomisé dans le bras O₂ (15h/24) p=0,01

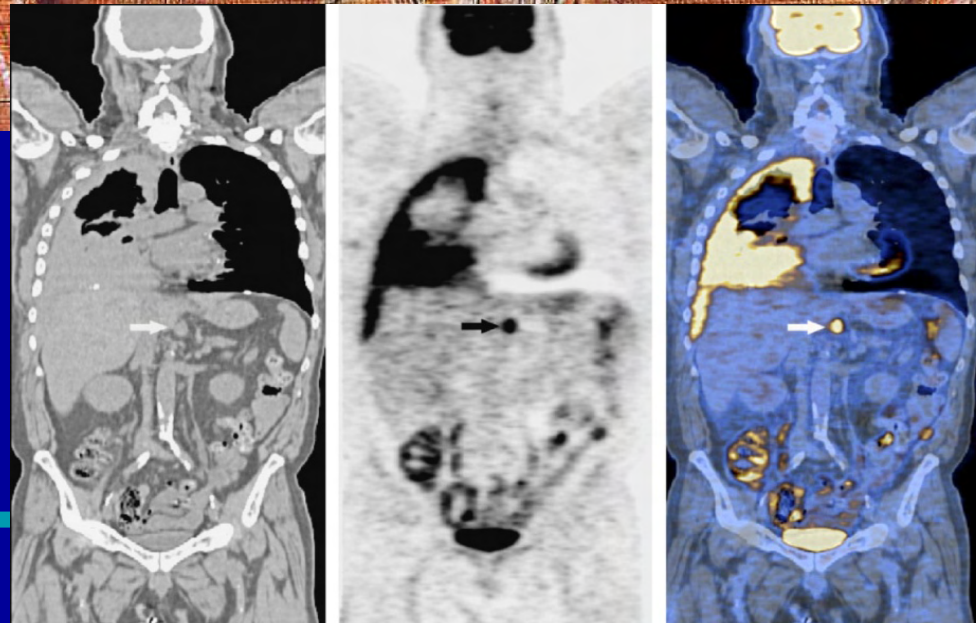
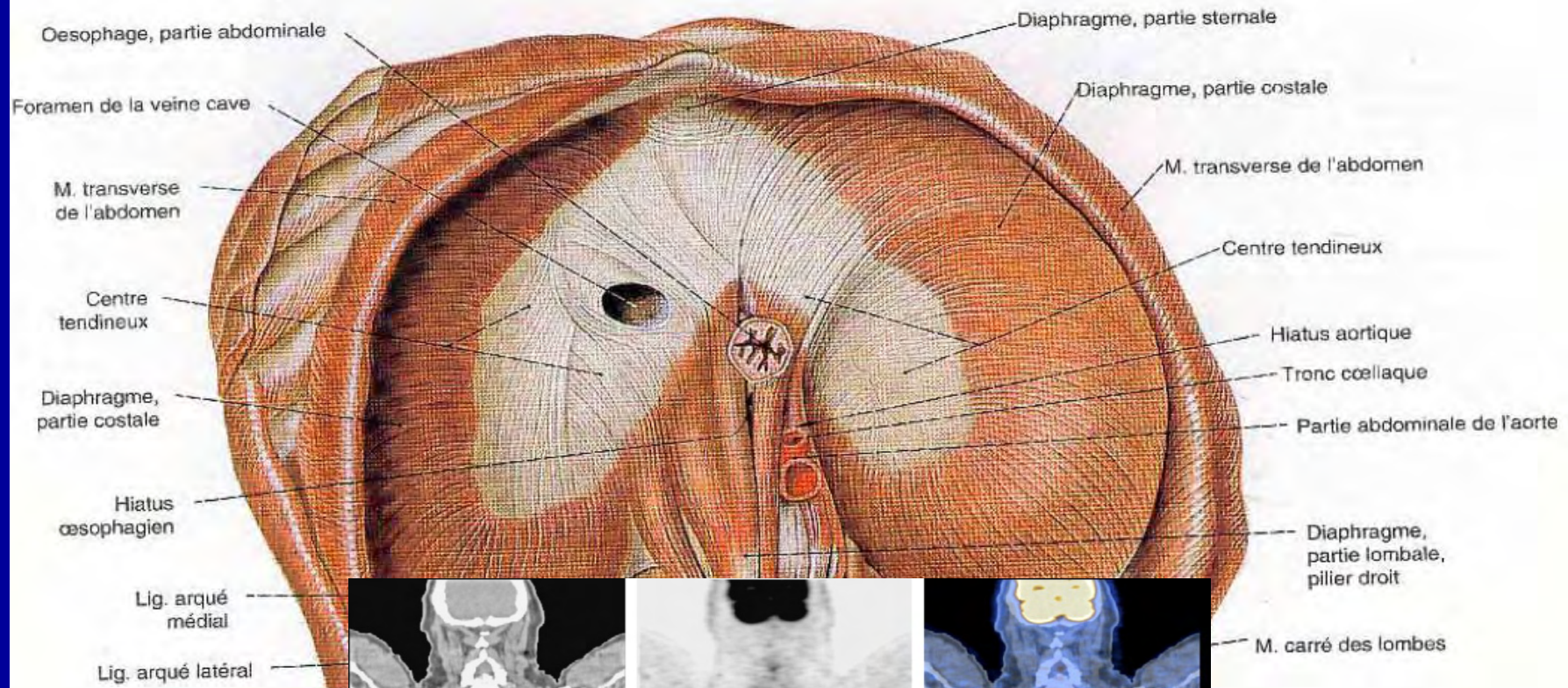
vs 30 ☒ des 45 patients sans O₂

Temps-machine ? Temps physicien ? Temps médecin ? ++ UK !!

Toxicité ? : quasi nulle...

Économie ?? Comparé au prix de Pemetrexed...

Surgical treatment of Mesothelioma: which surgery ?

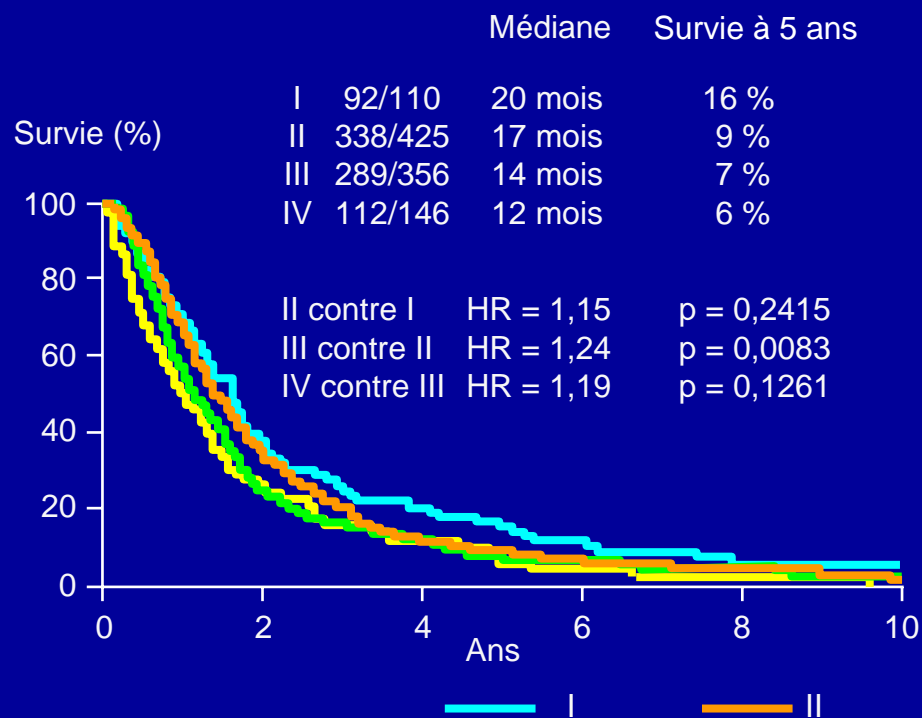


La faillite du TNM IMIG

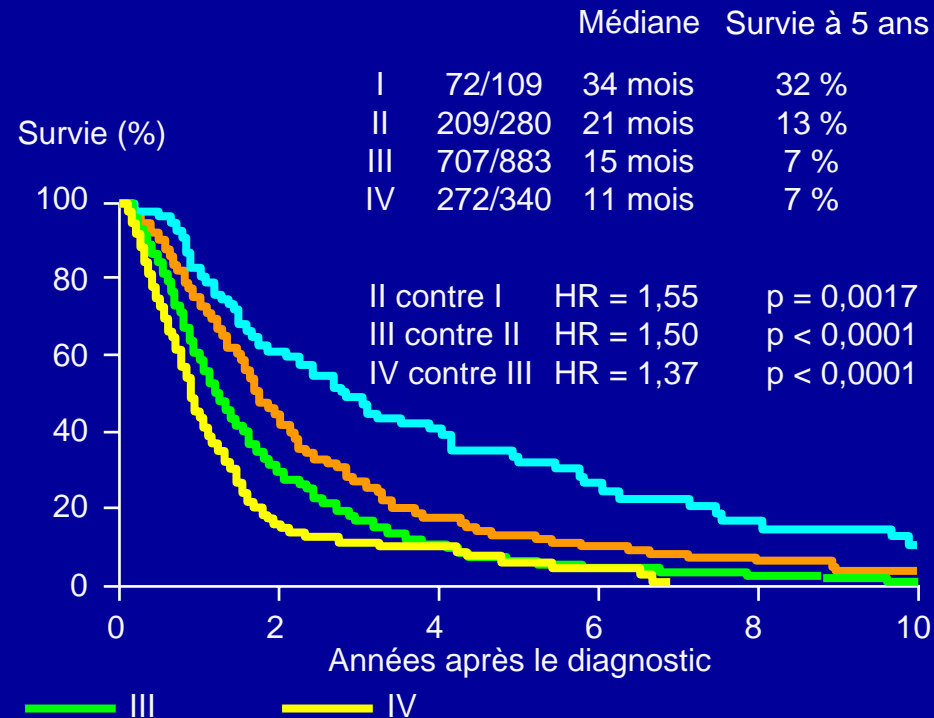
Base de données "Mésothéliome" de l'IASLC (1)

2 996 dossiers de mésothéliomes pris en charge chirurgicalement, entre 1995 et 2008

Survie en fonction du stade clinique



Survie en fonction du stade pathologique



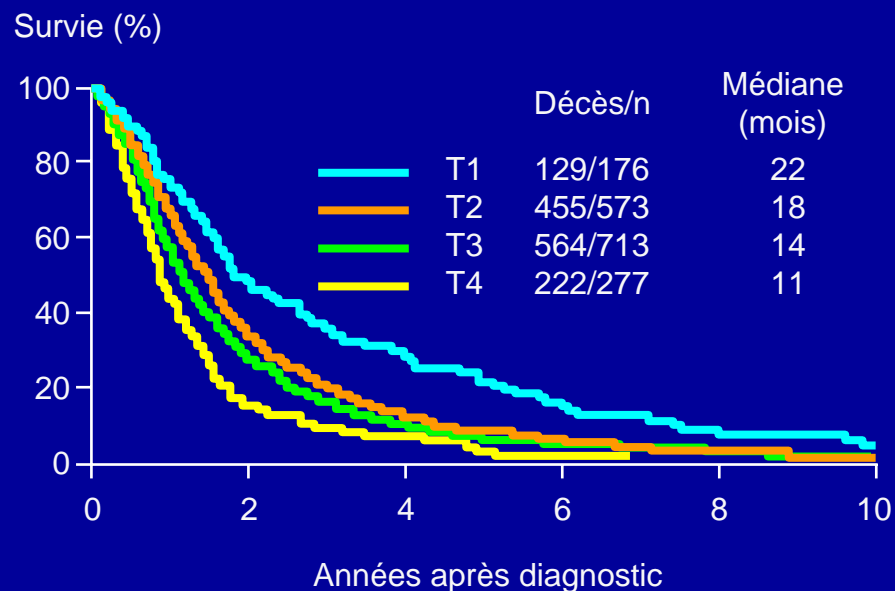
- ➔ "Non" pour l'oncologue ! Stade I = II et stade III = IV
- ➔ "Oui" pour le chirurgien !

La faillite du TNM IMIG

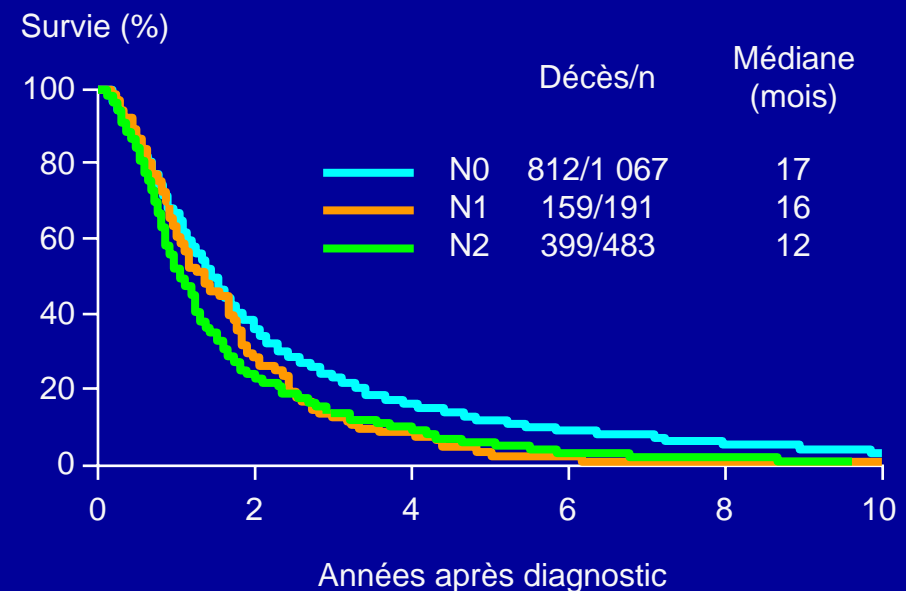
Base de données "Mésothéliome" de l'IASLC (2) La classification IMIG est-elle adéquate ?

- Chez les patients opérés, le pT est un meilleur facteur pronostique que le pN !!!

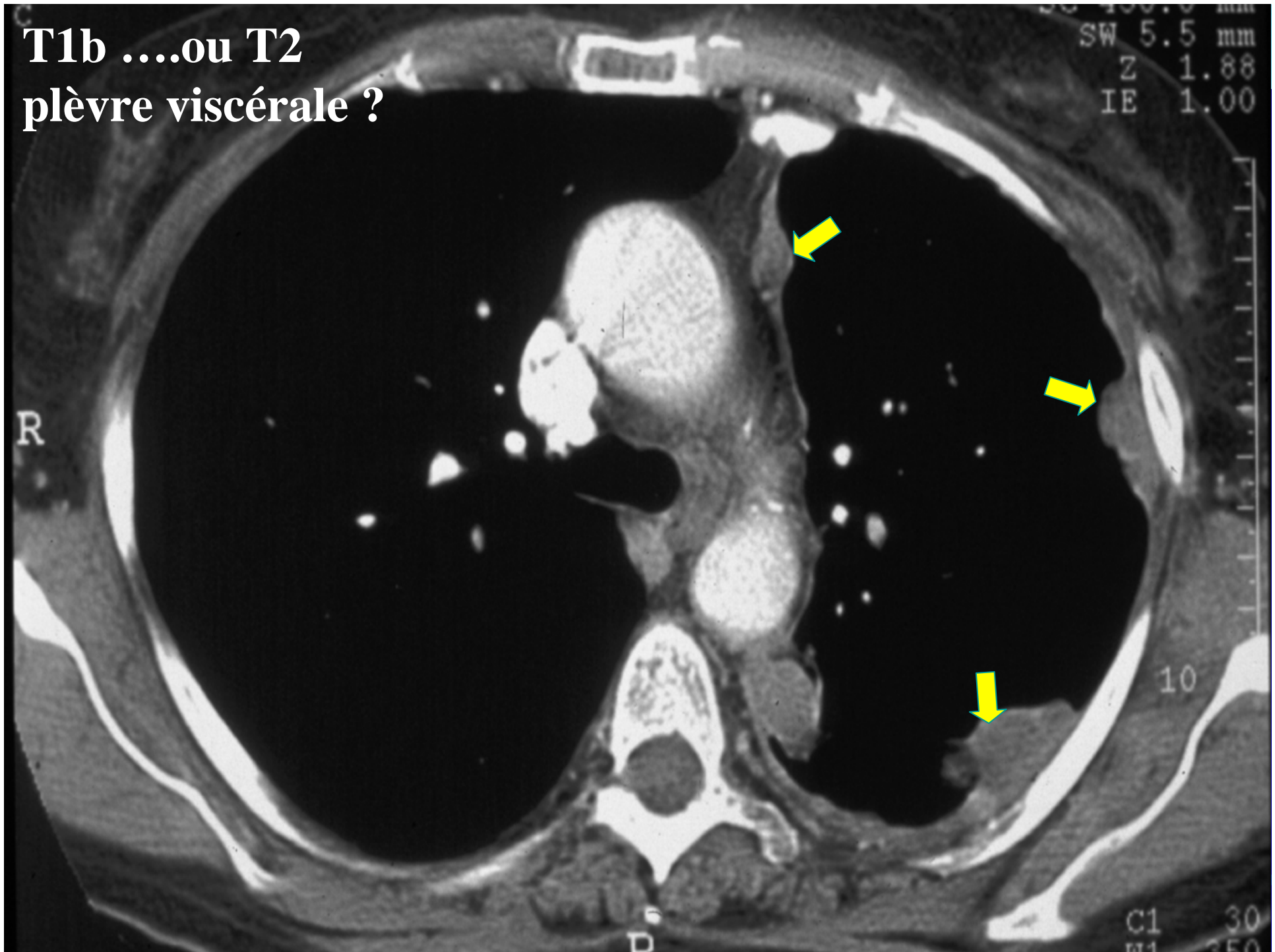
Survie en fonction du T



Survie en fonction du N



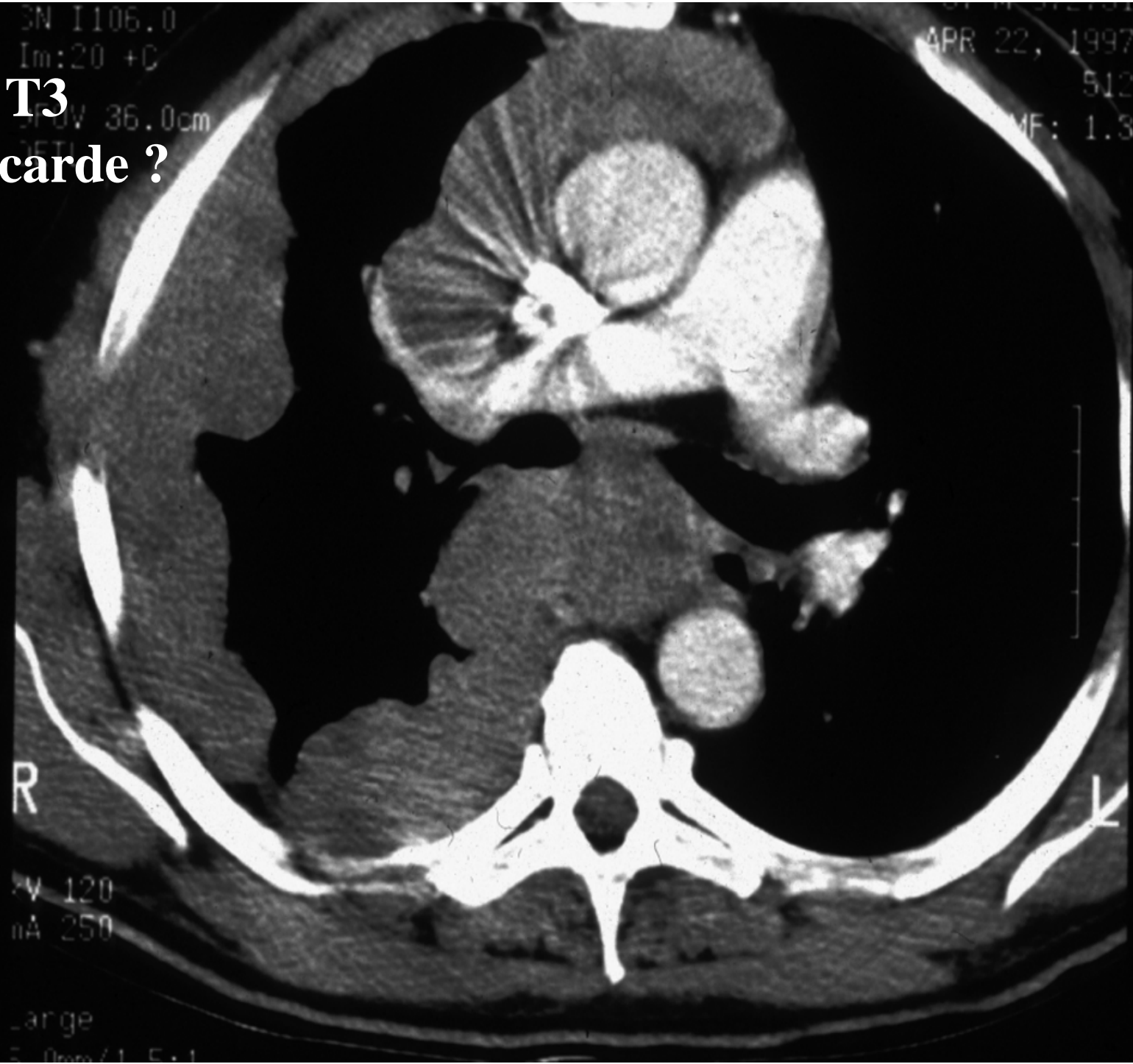
T1bou T2
plèvre viscérale ?



SN I106.0
Im:20 +C
SPW 36.0cm

APR 22, 1997
512
MF: 1.3

T3
péricarde ?



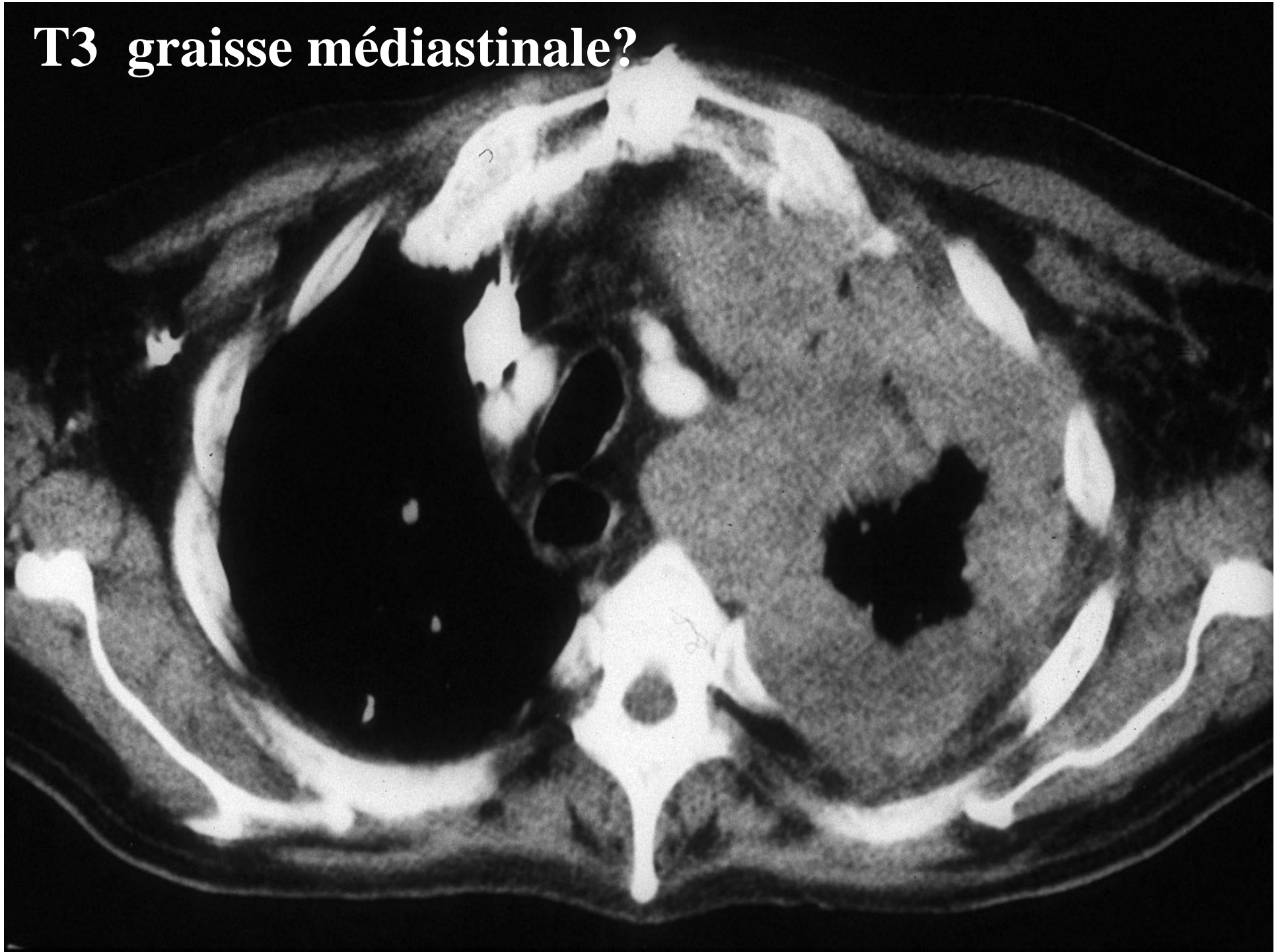
R

L

kV 120
mA 250

Large
5.0mm / 1.5x1

T3 graisse médiastinale?



Which Surgery for mesotheliomas ?

1990-2006: 945 patients (MSK, V. Rush)

Median age: 66 ans

TABLE 3. Cox Proportional Hazards Model of 939 Patients

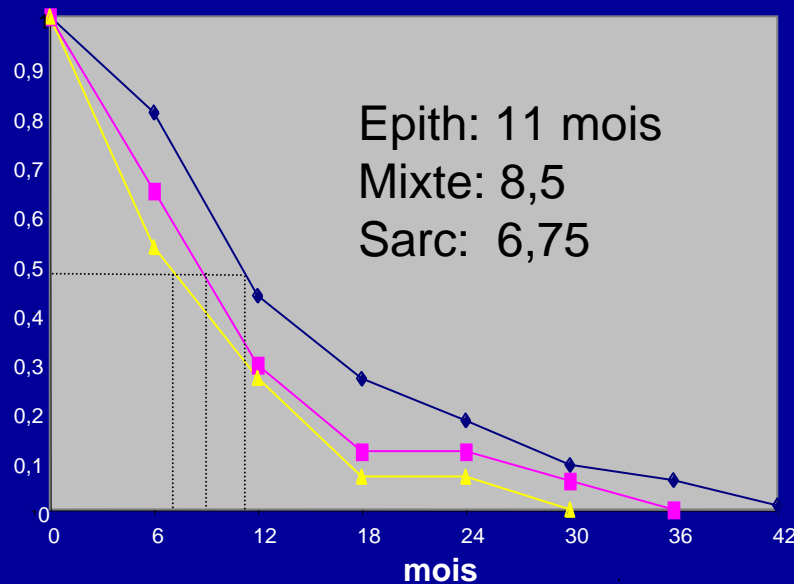
Variable	HR	CI	<i>p</i>
<u>Surgical resection</u>	0.75	0.62–0.91	0.003
<u>Nonsmokers</u>	0.77	0.61–0.97	0.023
No asbestos history	0.95	0.77–1.19	0.600
<u>Female</u>	0.63	0.51–0.77	<0.001
No pain	0.77	0.69–0.91	0.008
<u>Epithelioid histology</u>	0.59	0.46–0.71	<0.001
<u>Left side</u>	0.84	0.72–0.98	0.020
Stage (I + II)	0.84	0.68–1.05	0.100

Retrospective data:

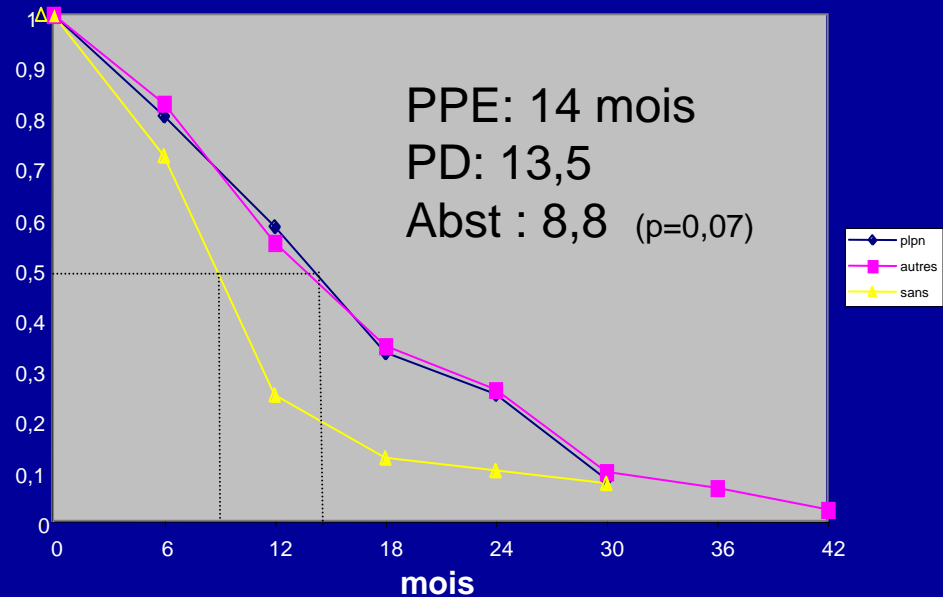
- selection of good PS, younger, stage I & II patients
- data from the pre-pemetrexed period

Faut-il opérer les mésothéliomes: ère pré-Alimta ?

Courbes de survie/Histologie

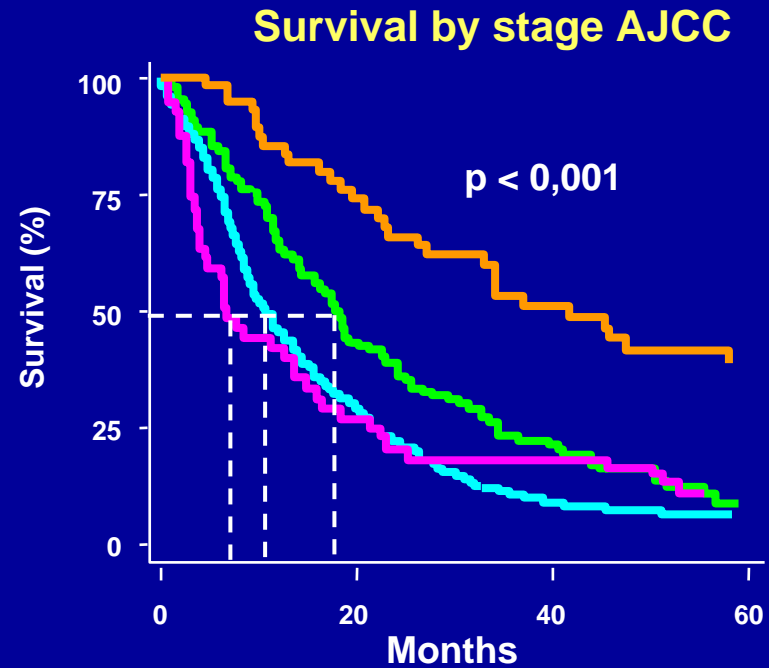
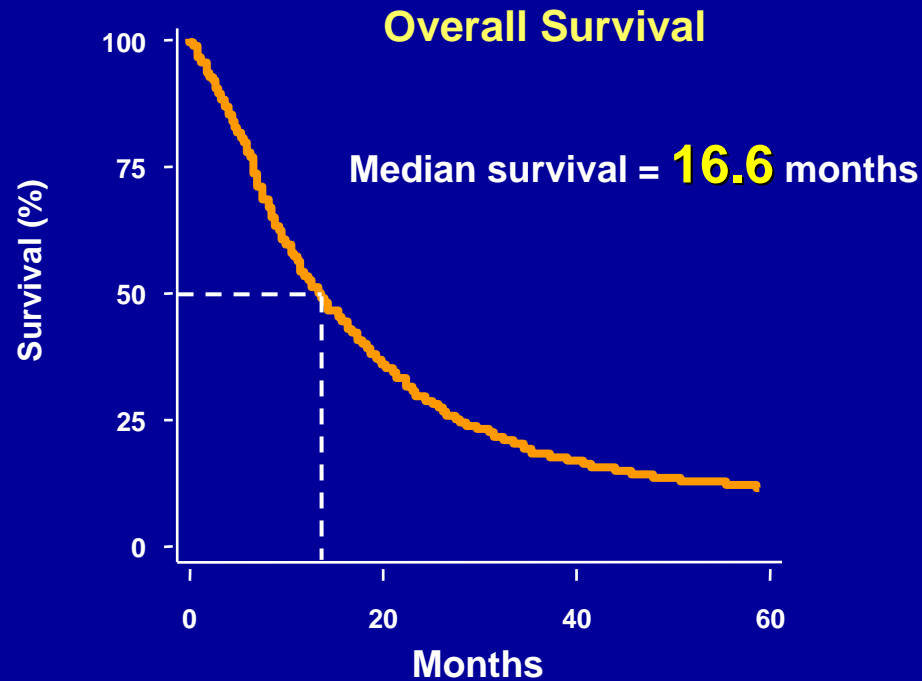


Courbes de survie/Chirurgie



Série Rétro Epithélioïdes vs non epithélioïdes **CHU de CAEN: 119 patients consécutifs 1991-2002 (101 ♂, 18 ♀)**
 Age moy : **65 ans** (64% d'expo prof. Amiante) $IC [0,26 - 0,69]$ $P < 0,01$
 Expo. Professionnelle à l'amiante vs pas d'expo $0,56$ $IC [0,36 - 0,87]$ $P < 0,05$
 35% chimio (5 patients avec Pemetrexed): **MS=12,5 m**
 Chirurgie vs pas de chir $0,56$ $IC [0,37 - 0,84]$ $P < 0,05$
15 pleuro-pneumonectomies extra-pleurales, 16 décortications
 (P. Icard, JP Le Rochais)
 Age > 65 ans $1,40$ $IC [0,93 - 2,05]$ $P < 0,01$
25 vidéo-chir + drainage (+/- taic) ; 63 thoracoscopies médicales

NCI Mesothelioma database (1974-2003)



Stage I : n = 52 ; median = 38 mo

Stage III : n = 411 ; median = 11 mo

—

Stage II : n = 142 ; median = 19 mo

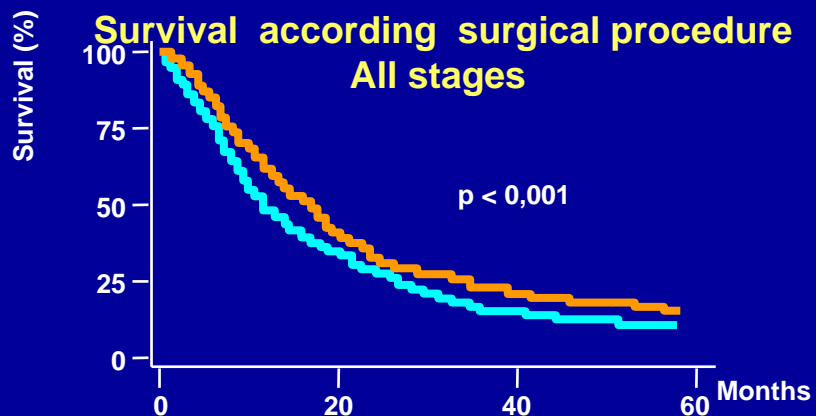
—

Stage IV : n = 58 ; median = 7 mo

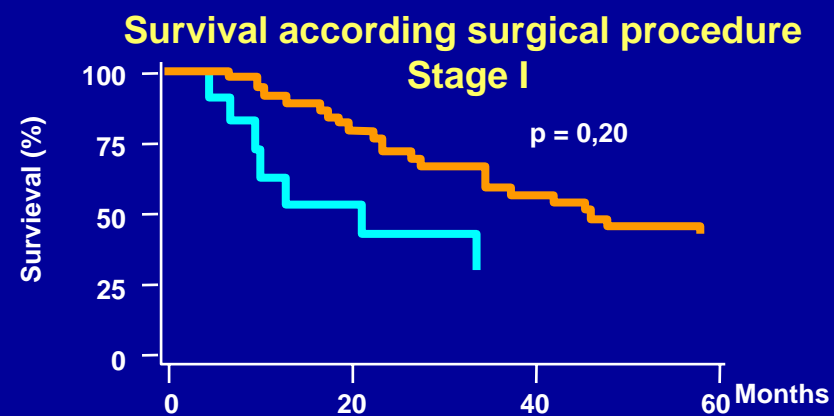
→ n = **663** patients with multimodal treatment including surgery and post-operative radiotherapy

MSK/NCI/KCI : Surgical treatment of pleural mesotheliomas

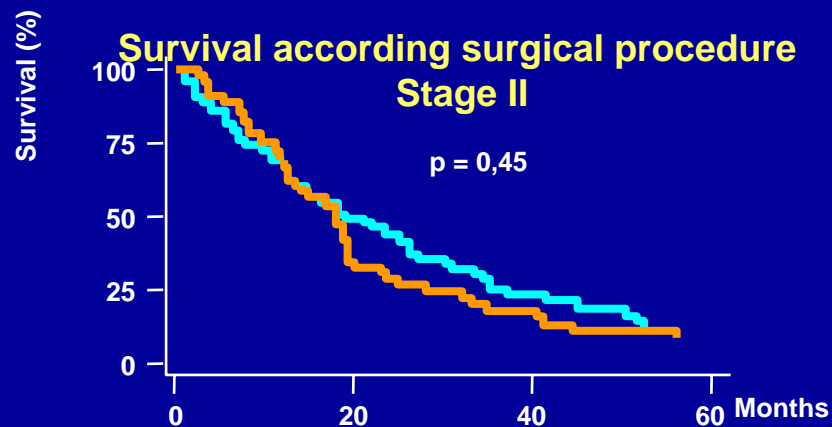
EPP vs pleurectomy-decortication (PD)



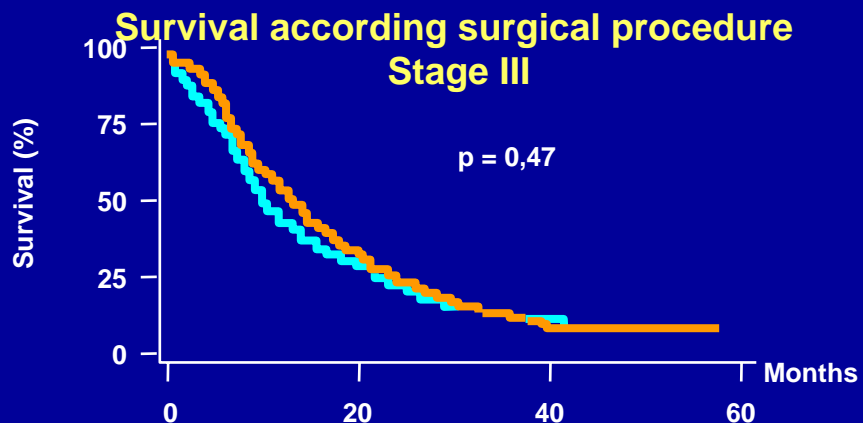
— PD (n = 278 ; median S = 15 m) — EPP (n = 385 ; median S = 12 m)



— PD (n = 41 ; median S = 46 m) — EPP (n = 11 ; median S = 22 m)



— PD (n = 57 ; median = 18 m) — EPP (n = 65 ; median = 19 m)



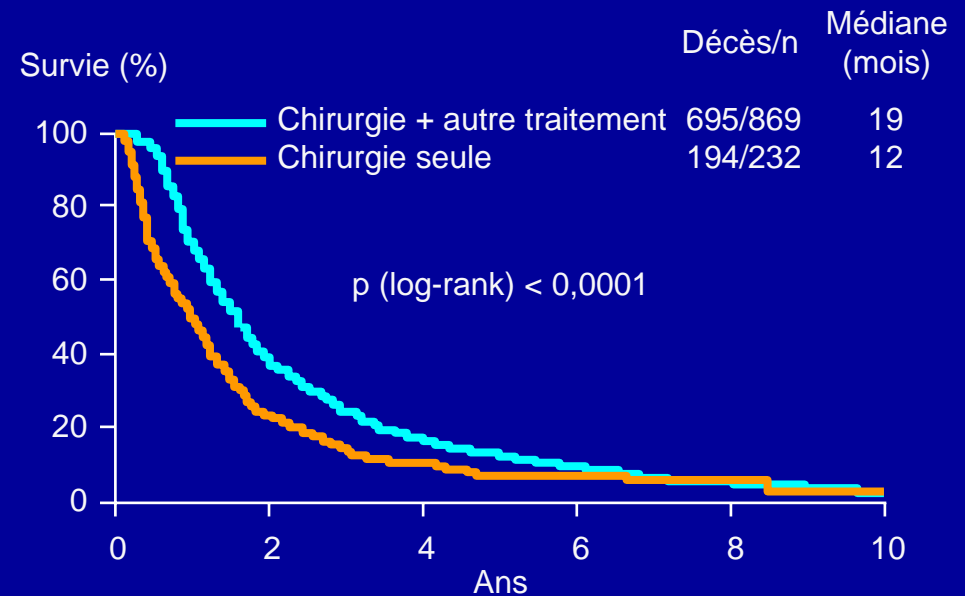
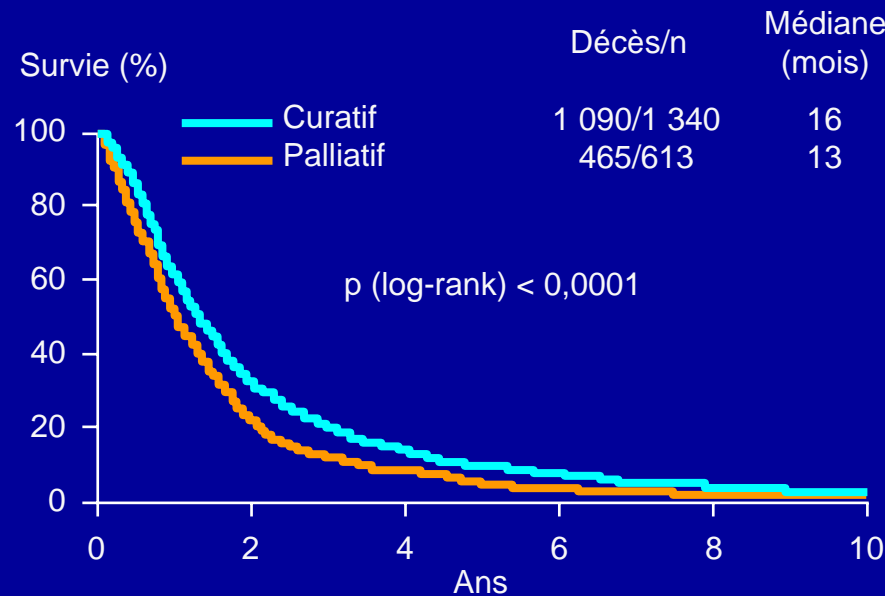
— PD (n = 136 ; median = 13 m) — EPP (n = 275 ; median = 10 m)

Quelle place pour la chirurgie ?

Base de données "Mésothéliome" de l'IASLC (3)

Place de la chirurgie dite curative (pleurectomie décortication ou pleuropneumonectomie extrapleurale) et des traitements multimodaux

- Le *debulking* chirurgical comme les traitements multimodaux améliorent la survie...



- ... par rapport à une chirurgie "palliative" ou par rapport à la seule chirurgie dans le cas des traitements multimodaux

PD : pleurectomie décortication ; PEP : pleuropneumonectomie extrapleurale

Place de la chirurgie du mésothéliome en 2008

- La chirurgie n'est PAS un standard

Mortalité: de 3.8% ...à 14%

(J30 ou J90 !!)

Morbidité: 50%

Survie médiane: 16,6 mois

(19 mois pour les stades II)

...à mettre en perspective avec les survies médianes obtenues dans des stades plus avancés avec doublet à base de pemetrexed

La technique de PPE est la seule chirurgie recommandée pour le mésothéliome pleural (hors stade T1a) car seule à pouvoir être considérée comme carcinologiquement valable pour des patients sélectionnés, sous réserve d'être réalisée dans le cadre d'essais cliniques randomisés (avis d'experts).



Fabrice Barlési

Traitement multimodal et Radiothérapie

✓ Radiothérapie post-opératoire

- **but:** améliorer le contrôle local puisque même l'EPP ne peut permettre d'être sûr que la résection soit complète au plan microscopique dans les recessus pleuro-costaux et les sites d'insertion du diaphragme fibreux
- Nécessité de fortes doses (plus de poumon après EPP) !
- toxicité en périphérie du volume irradié: foie (côté droit), coeur, moëlle épinière, rein...et poumon controlatéral

...pourtant il n'y a dans la littérature que des séries de cas sans bras contrôle !

Rusch, VW; Rosenzweig, K; Venkatraman, E et al.: A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2001; 122: 788-95.

Lee, TT; Everett, L; Shu, HK et al.: Radical pleurectomy/decortication and intraoperative radiotherapy followed by conformal radiation with or without chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2002; 124: 1183-9.

IMRT: a new radiotherapy tool...but only 56 studies

CS: case series

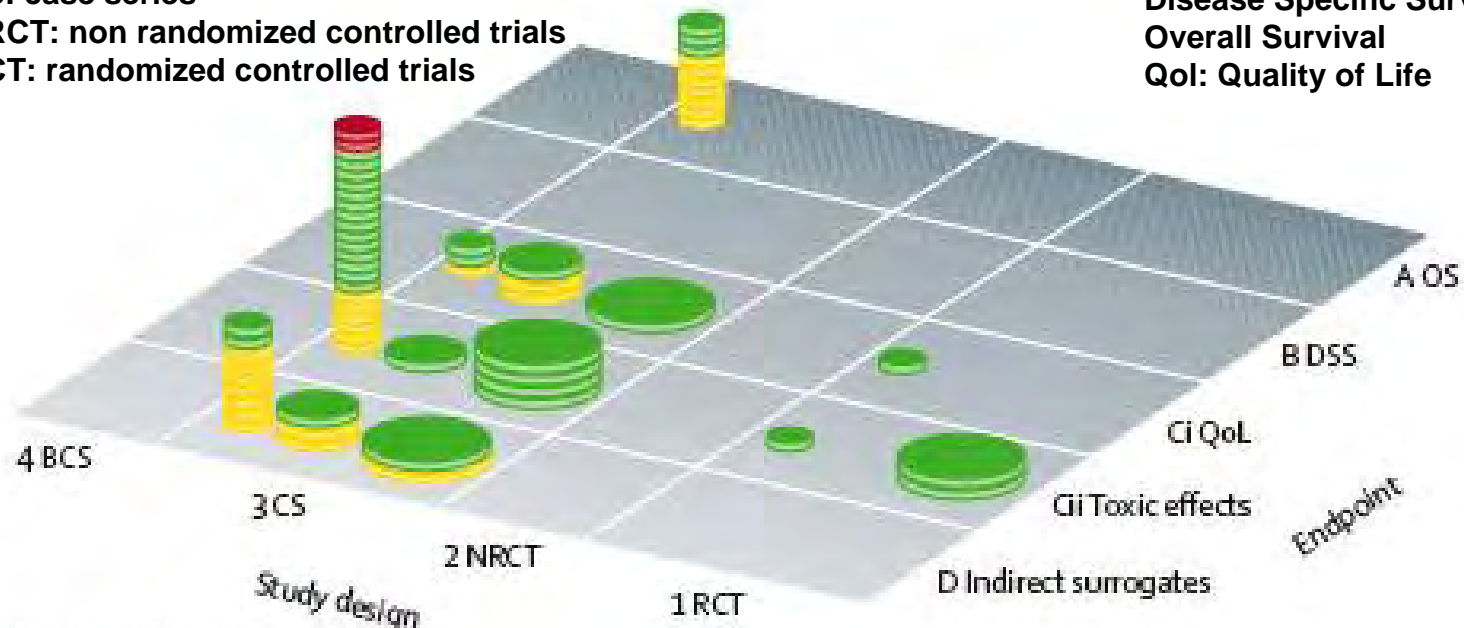
NRCT: non randomized controlled trials

RCT: randomized controlled trials

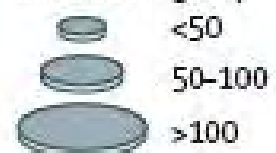
Disease Specific Survival

Overall Survival

QoL: Quality of Life



Number of patients
in the IMRT group



● Significant difference in favour of non-IMRT

● No significant differences noted between IMRT and non-IMRT

● Significant difference in favour of IMRT

Liv Veldeman et al. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies Lancet Oncol 2008; 9: 367-375

Mesothelioma: only 2 case-series studies to date < 100 patients

Post-operative radiotherapy

Evolution of lung function parameters in a tri-modality protocol for malignant pleural mesothelioma: how safe is IMRT?

LLCG

Yolande Lievens

Philippe Nafteux, Bianca Vanstraelen, Johnny Moons, Kris Nackaerts
on behalf of the Leuven Lung Cancer Group



postoperative radiotherapy
entire ipsilateral thoracic cavity
apex of the lung → diaphragm reconstruction

FATAL PNEUMONITIS ASSOCIATED WITH INTENSITY-MODULATED RADIATION THERAPY FOR MESOTHELIOMA

AARON M. ALLEN, M.D.,* MARIA CZERMINSKA, M.S.,* PASI A. JÄNNE, M.D., PH.D.,†
DAVID J. SUGARBAKER, M.D.,‡ RAPHAEL BUENO, M.D.,‡ JAY R. HARRIS, M.D.,*
LAURENCE COURT, PH.D.,* AND ELIZABETH H. BALDINI, M.D., M.P.H.*

*Department of Radiation Oncology, Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; †Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute and Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA;

‡Division of Thoracic Surgery, Brigham and Women's Hospital, and Harvard Medical School, Boston, MA

Phase II trimodality treatment protocol

- 3 cycles of cisplatin-based chemotherapy
- extra-pleural pneumonectomy
- hemi-thoracic radiotherapy 54Gy/1,8Gy

*Non Randomized: originally, only right-sided mesothelioma patients were treated with IMRT (liver constraint),
as of 9-2006: all patients were treated with IMRT (target coverage, liver & heart sparing)*

43 patients included in the protocol between 3-2003 and 12-2007

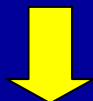


22 patients referred for adjuvant radiotherapy



- 1 died of pneumonia/disease progression during RT (3D-CRT)
- 1 stopped due to complications/intercurrent disease (IMRT)

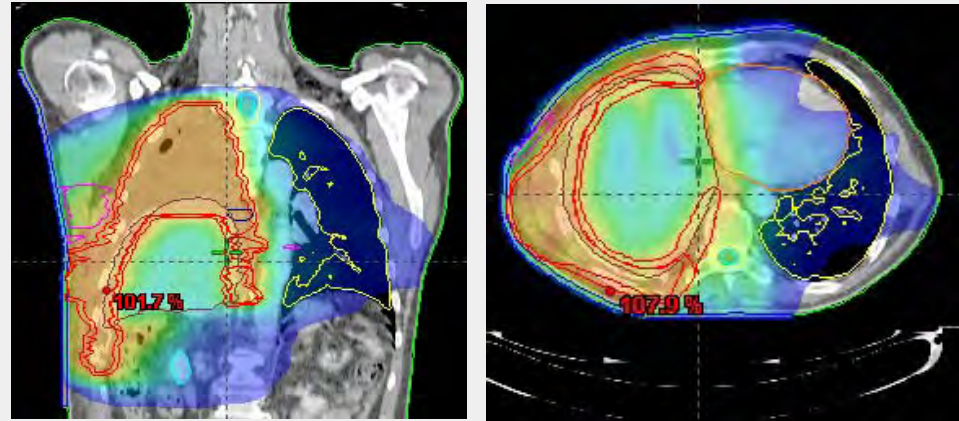
20 patients completed TMT



- 3 died within 6 months after radiotherapy:
 - 1 radiopneumonitis (3D-CRT), 1 chylothorax (IMRT)
 - 1 brain metastases (IMRT)
- 1 was followed elsewhere and did not perform lung function tests
- 1 has not yet reached 6 months follow-up

15 patients available for long-term follow-up of lung toxicity (FEV1 and TLCO)
10 IMRT (8 right-sided, 2 left-sided) 5 3D-CRT (all but 1 left-sided)

IMRT for Mesothelioma : Take-home message



provided Mean Lung
Dose (MLD) < 9.5 Gy & V20<10%

But : MPM multimodality treatment seems feasible in a minority of patients

Impact of post-operative RT, especially IMRT, on survival is unclear

Toxicity of multimodality treatment **IS** significant, leading to **14%** lethality

→ **Further prospective controlled studies are needed**

Drogues Actives (Revue de la littérature)

**119 essais éligibles (1966 - 2005) - 4318 pts
soit une moyenne de 36 patients par essai**

111 phase II non comparatives

**8 essais randomisés...aucun comparant CT aux
soins de support (925 patients)**

...dont 6 avec moins de 100 patients inclus !!

**4 vraies grandes phases III: Ralitrexed et Pemetrexed
Vinorelbine (MRC)
Pemetrexed 2^{ème} ligne**



BYRNE

10 m

AUSTRALIE

7,5 m

EORTC

Gemcitabine + Cisplatine

- Protocole de réf. aux USA
- Utilisation stades précoces : en néo- adjuvant
43 % de RO sur 16 patients (Taverna - ECCO 2001)

- Choisi par V. Rusch en néoadjuvant *

Flores RM *et al.* JTO, 2006;1:289-295 : 26% de RO... sur 21 patients

et

D. Sugarbaker en adjuvant

Amélioration des symptômes par la CT

Exemple du MVP (essai du MRC)

- Phase 2
- RO : 8 sur 39 patients (20 %)
- Médiane Survie = 9 mois
- 62% d'amélioration des symptômes chez les répondeurs (20%) et en stabilisation (79% douleur - 67% toux)

Une chimio inefficace...ne fait pas mieux que les soins de support

Symptom control ± chemo in MPM

Oral presentation

M. Muers

A randomized phase III trial of active symptom control (ASC) with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: First results of the Medical Research Council (MRC) / British Thoracic Society (BTS) MS01 trial

Phase III trial

LBA7525

Vinorelbine & MVP

Phases II du MRC

	Nb	RO	SD	MS
MVP:	150 pts*	15,3%	68,6%	7 m (10 m pour PS 0-1)
	69% amélioration des symptômes respiratoires (dyspnée et douleurs)			
Vino:	29 pts**	7 (24%)	16 (55%)	10.6 m
	48% amélioration des symptômes respiratoires (dyspnée et douleurs)			

* Andreopoulou et al. Ann. Oncol 2004: 1406-12

** Steele et al. JCO 2000, 18: 3912-17

Une chimio inefficace...ne fait pas mieux que les soins de support

Symptom control ± chemo in MPM

Design

- Aims: to detect an improvement of 3 months in median survival (from 9 months with ASC to 12 months with ASC + MVP or ASC + vinorelbine)
- Subjects: 840 patients for 768 events later changed to 420 patients for 380 events
- Primary objective: OS
- Secondary objectives: feasibility, symptom improvement, QoL, effect on PS

Arm A	Active symptom control (ASC)
Arm B	ASC + 4 cycles MVP (Mito in 6 mg/m ² , Vin 6 mg/m ² , Cis 50 mg/m ²)
Arm C	ASC + 12 weekly cycles of Vin 30 mg/m ²

Une chimio inefficace...ne fait pas mieux que les soins de support

Symptom control \pm chemo in MPM

Patient characteristics

n = 409

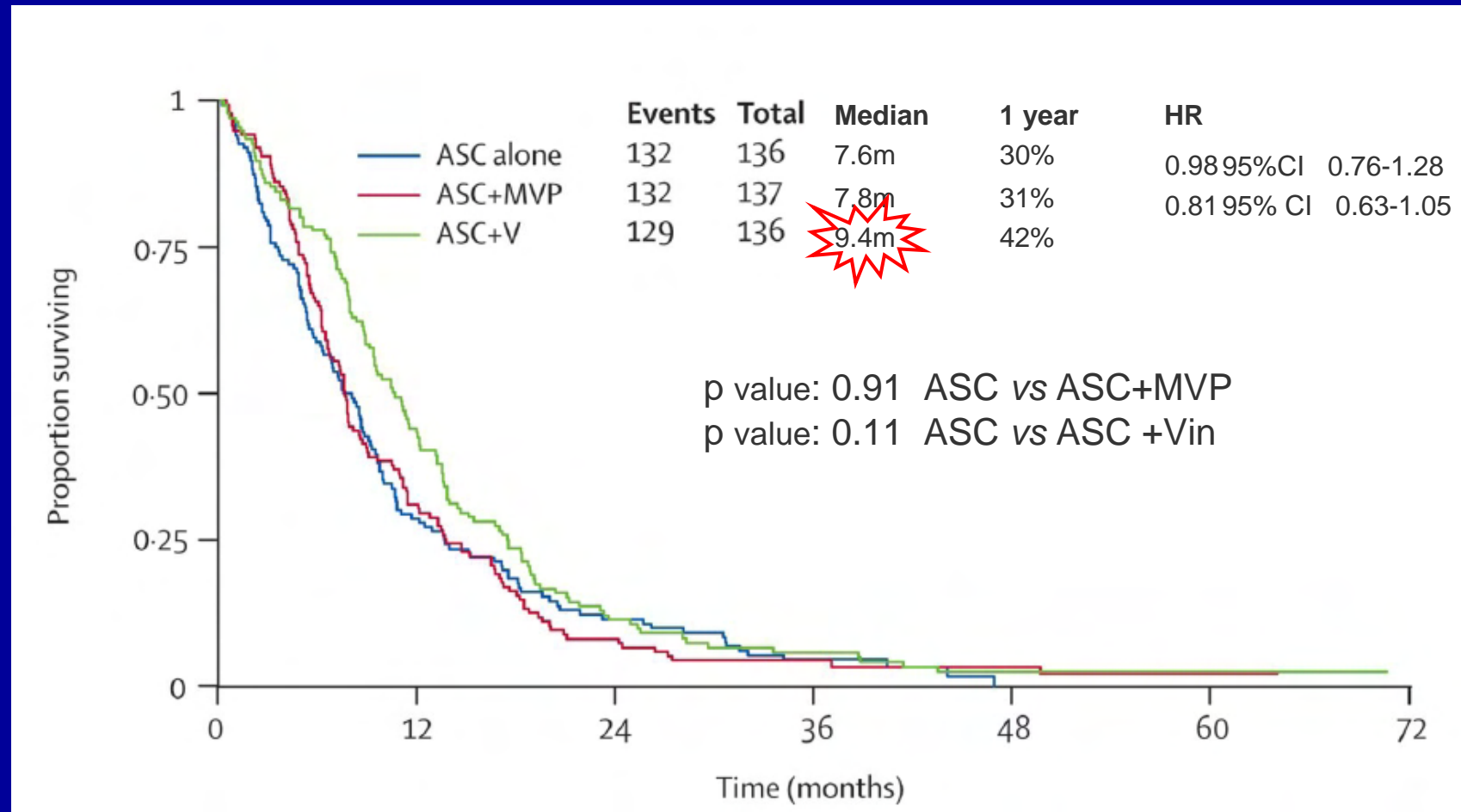
	ASC	ASC + MVP	ASC + Vin
n	136	137	136
Median age, yrs	65	65	65
PS 0, %	23	23	22
Squamous cell histology, %	72	73	72
Stage I or II, %	15	23	18
III	36	28	36
IV	50	49	47
3 cycles CT received, %		12	23

CT non active: pas meilleure que les soins de confort !

MRC

Clinical
Trial
Unit

Overall survival



Steele, Muers et al. ASCO 2007
Muers M et al. Lancet 2008; 371: 1685-94

Une chimio inefficace...ne fait pas mieux que les soins de support

Symptom control ± chemo in MPM

Conclusions

- Although the trial was not powered to compare each chemotherapy regimen with ASC alone, the following considerations were made:
 - MVP did not appear to confer a survival benefit
 - Vin may improve median survival of about 2 months (p=0.11)
 - Vin should be investigated further !!!!!!!

Phase III

250

11,4

($p=0,048$)

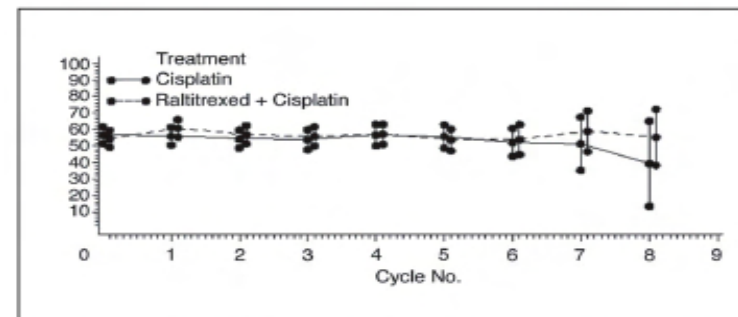
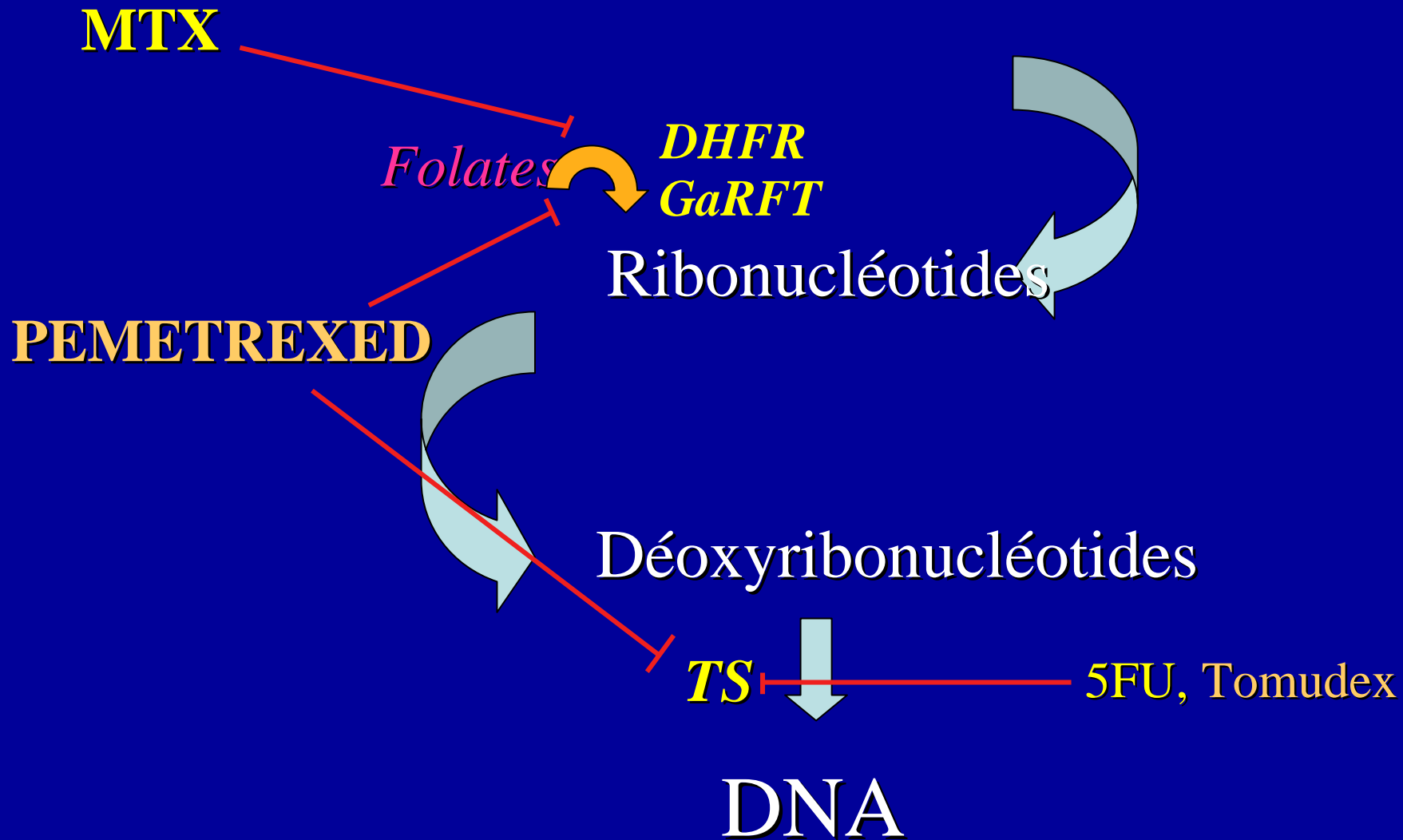


Fig 2. Means and standard deviations of global health-related quality of life per treatment arm over time on treatment. No time trend or treatment over time interaction was detected.

Anti-Folates : du 5-FU au Pemetrexed

Synthèse des bases puriques et pyrimidiques



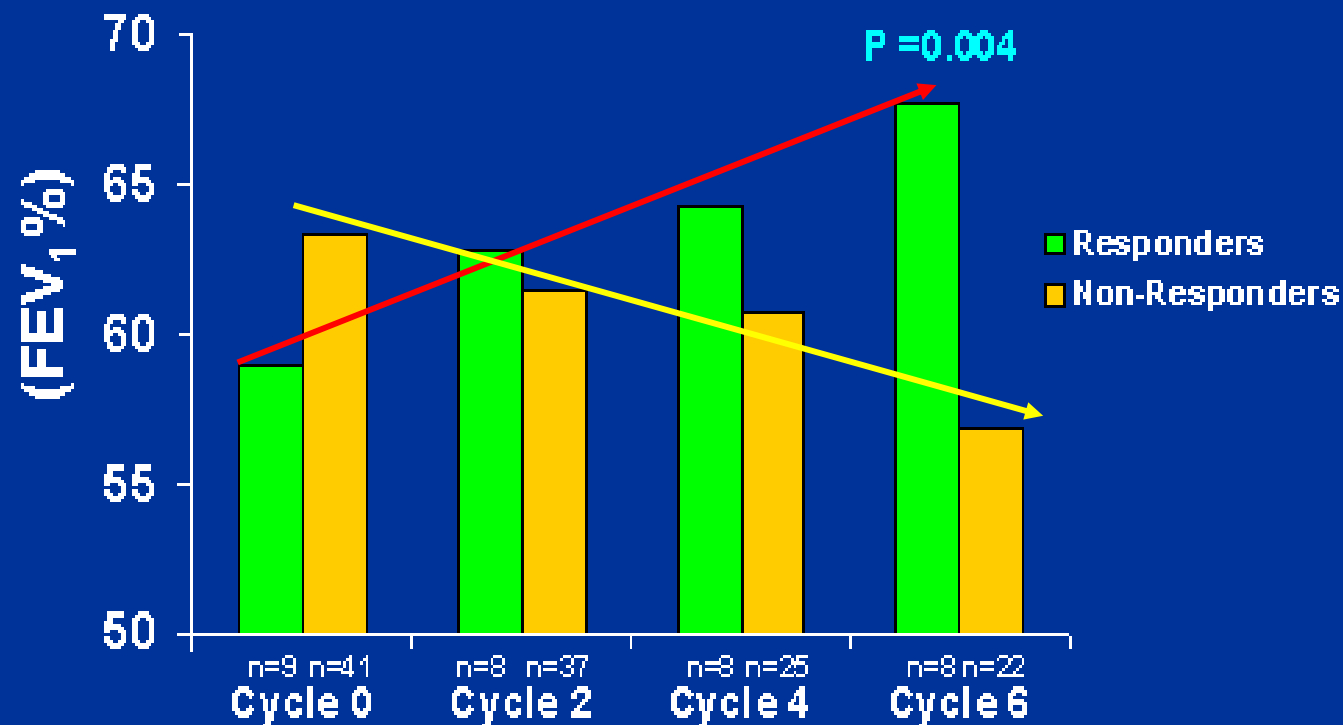
Phase II ALIMTA ASCO 2003

Survival Data

Time to Event	All Patients N=64	Fa/B ₁₂ N=43	No FA/B ₁₂ N=21
Median Survival Time (month)	10.7	13	8
Median time to Progressive Disease (month)	4.7	4.8	3
1-yr survival	48%	54%	34%

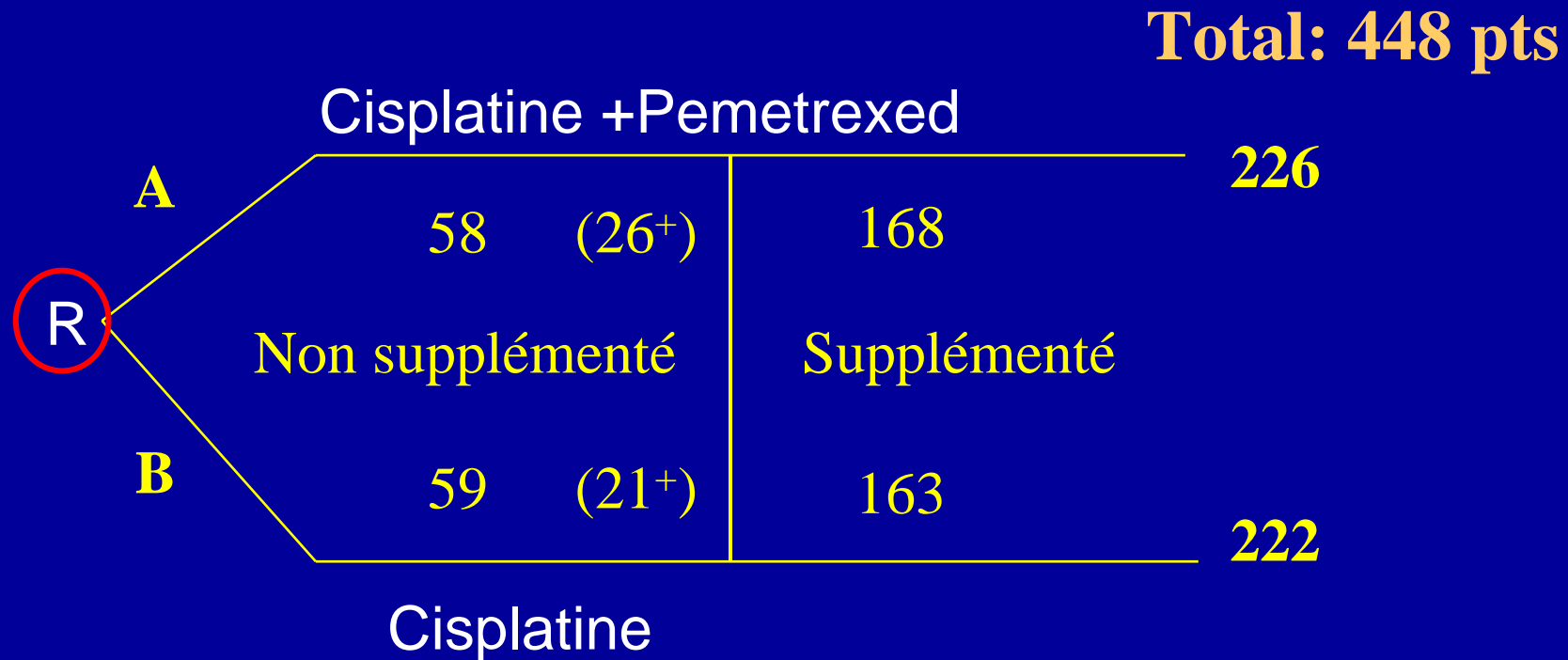
Phase II PEMETREXED mono ASCO 2003

Predicted Forced Expiratory Volume in One Second (FEV₁%)



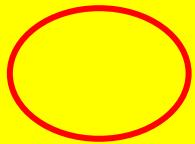
Phase III : Emphacis

Pemetrexed + Cisplatine *versus* Cisplatine



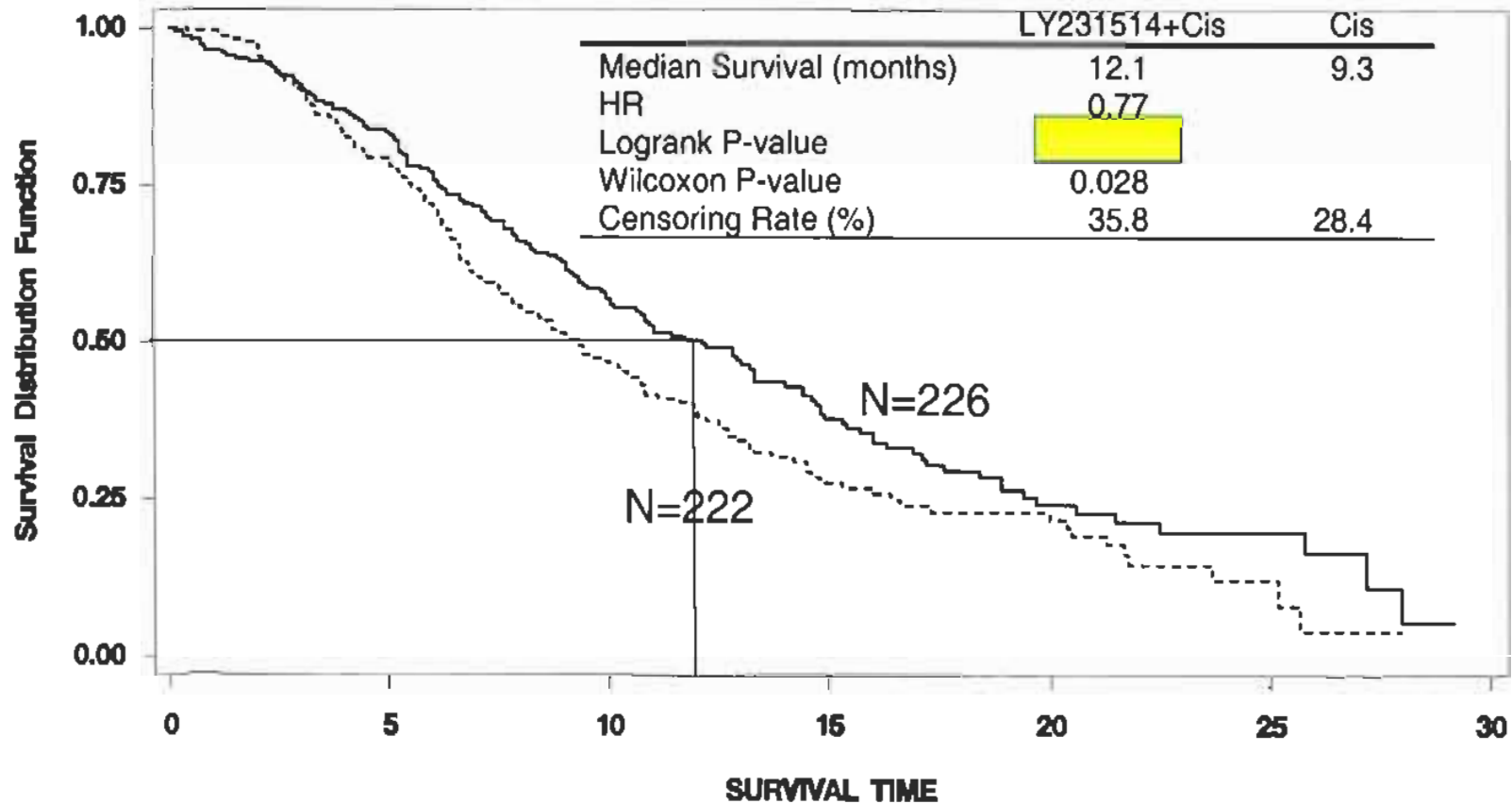
+ Partiellement supplémenté

Objectif principal \longrightarrow Survie



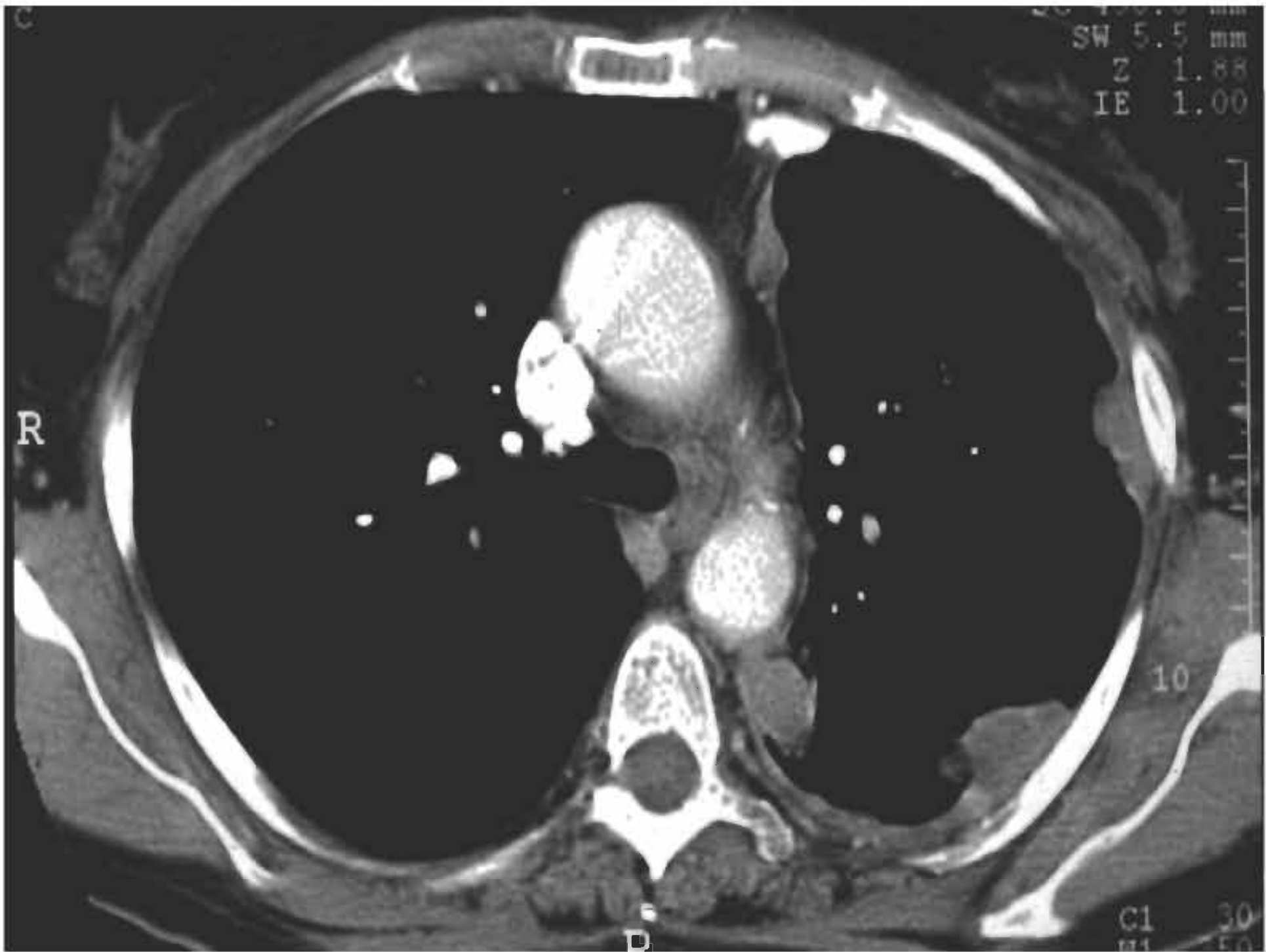
Vogelzang N et al. JCO 2004; 21:2636-44

Survival Time: All I.T.T. Patients



STRATA: ——— TrtGroup = LY231514 + Cisplatin - - - - - TrtGroup = Cisplatin

Program name: TTEVENTAL&AS. Variable name: survtime. Population: Combined.



DFOV 39.6cm
DETL

R
1
4
9

1
1
3
8

kV 120
mA 300
Smart mA 284
Large



Phase III

Alimta + Cisplatine *versus* Cisplatine

Nombre

168

58

22,4 %

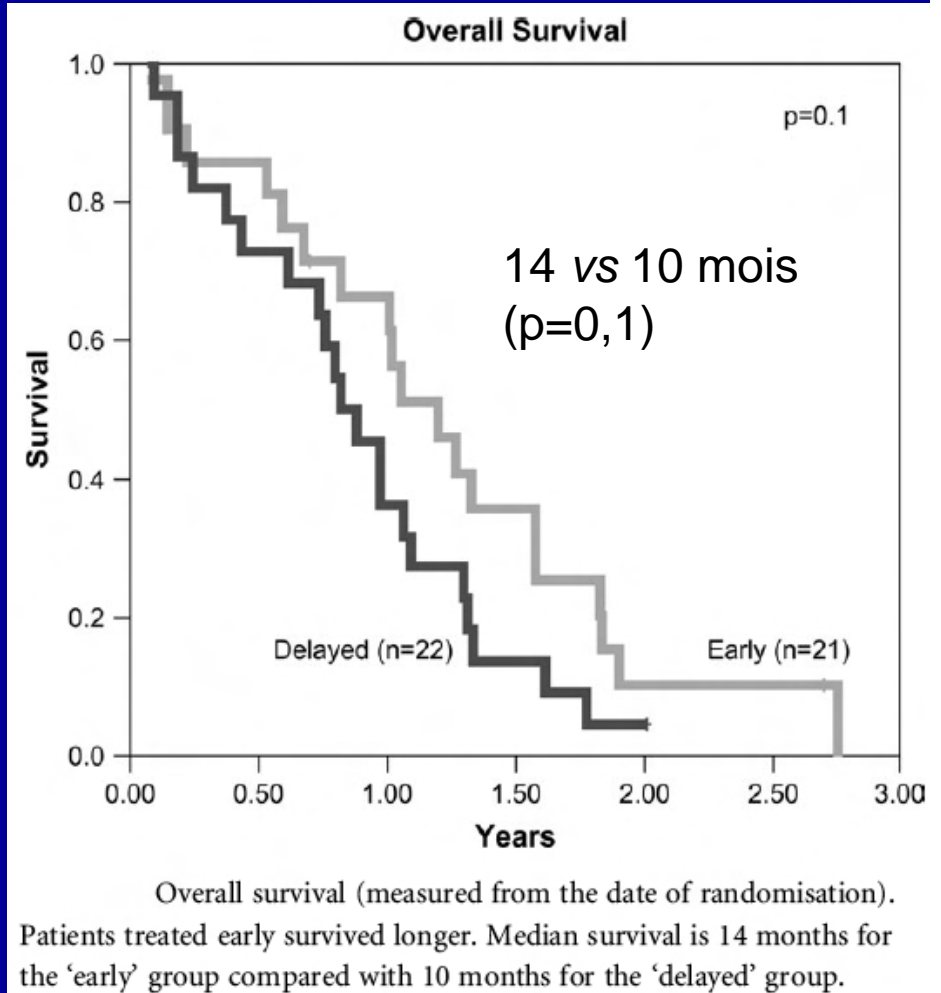
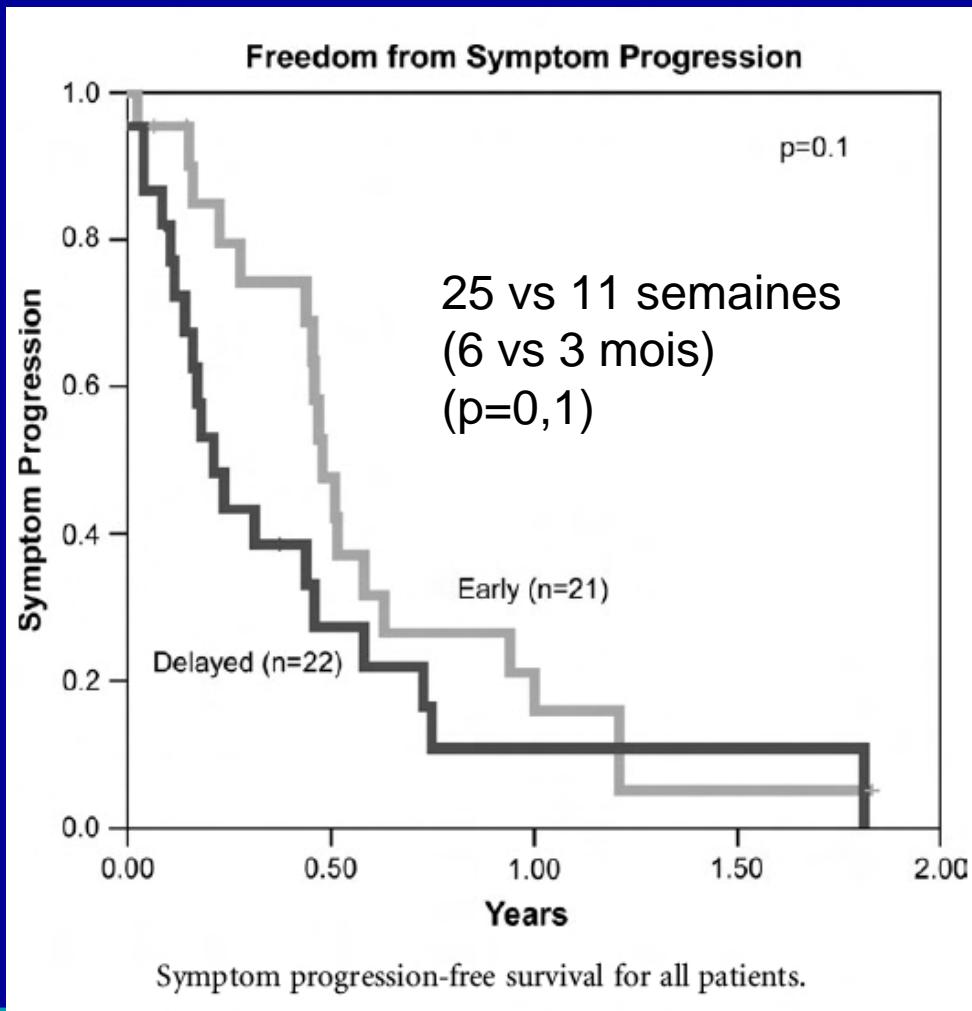
20,7 %

6,9 %

6,9 %

Faut-il traiter un mésothéliome asymptomatique immédiatement ou en cas de symptôme ?

Phase II randomisée: 43 patients
BSC puis CT lorsque SF vs BSC+CT immédiate: MVP !



Alimta-carboplatine fait-il aussi bien que Alimta-cis ?

Phase II 102 patients PS 0-2 : Pemetrexed-Carbo AUC 5 (+vitB12+folates)

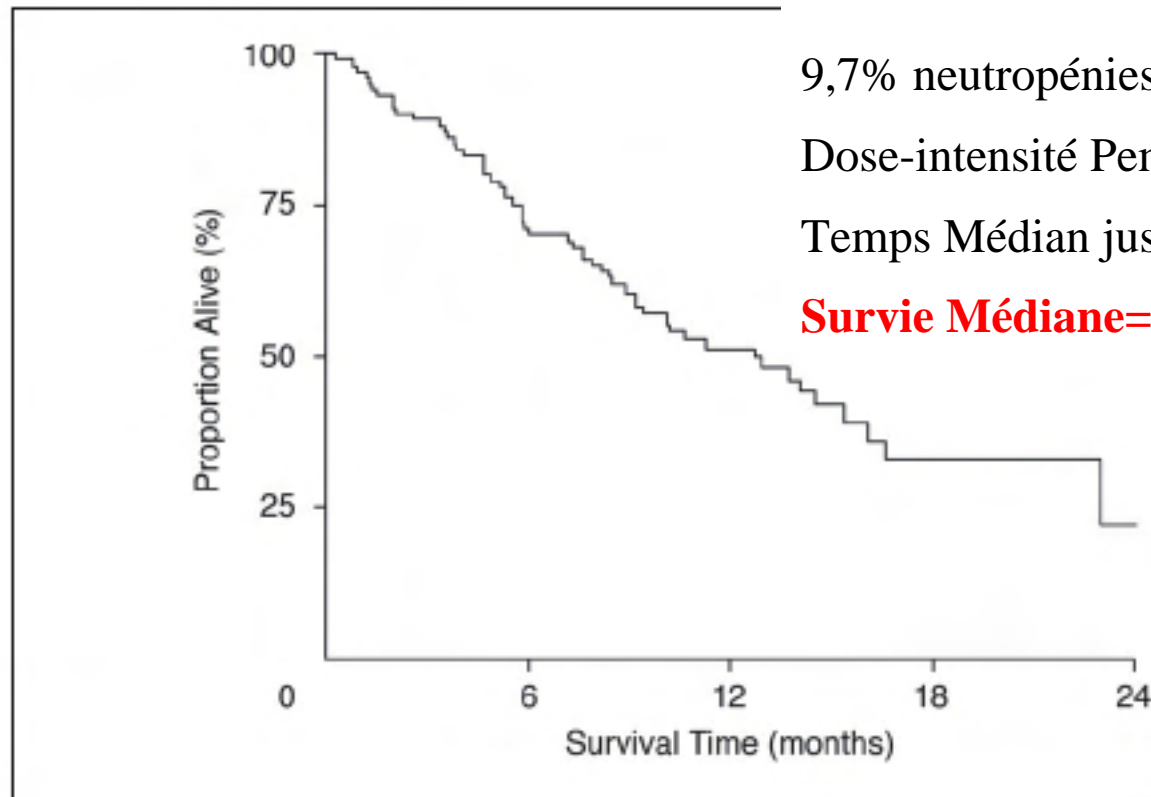
19 RO (17 RP+2 RC) = 18,6%
48 Stables (48%)

9,7% neutropénies grades 3/4

Dose-intensité Pemetrexed = 97% Carbo = 98%

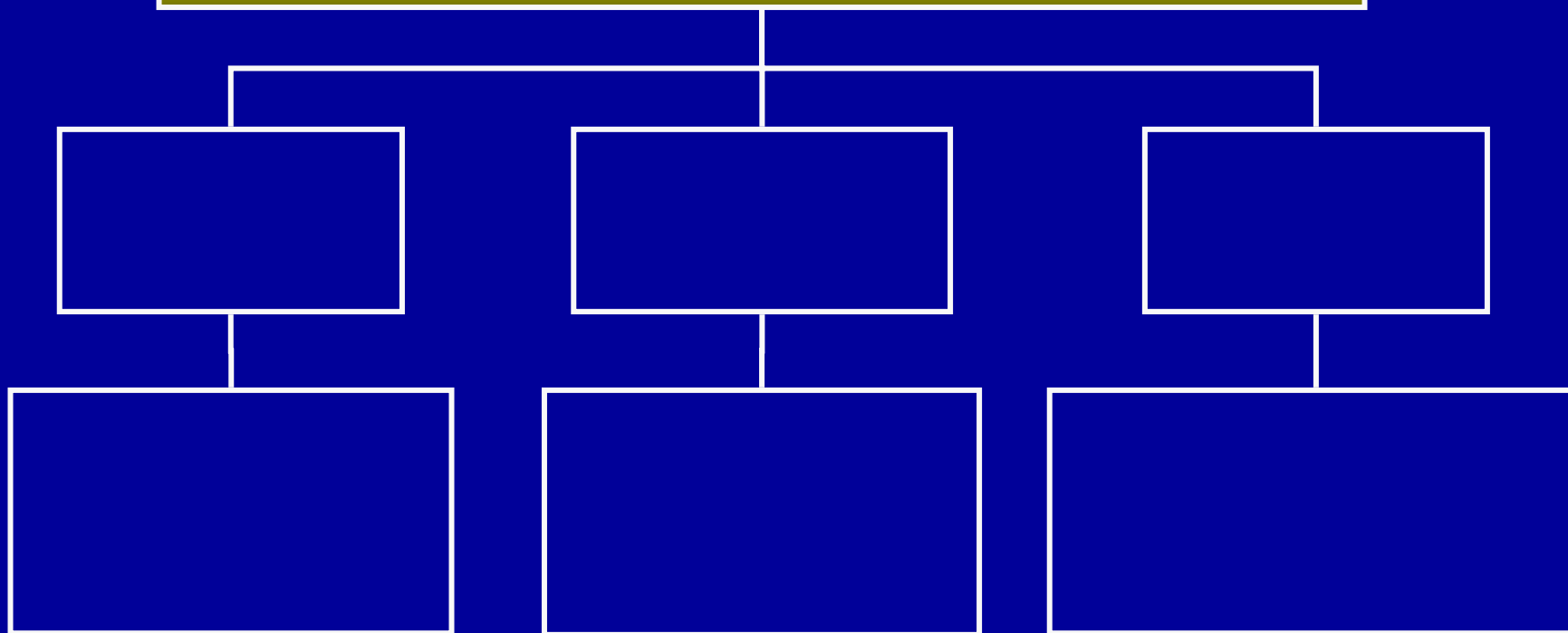
Temps Médian jusqu'à progression: 6,5 mois

Survie Médiane= 12,7 mois



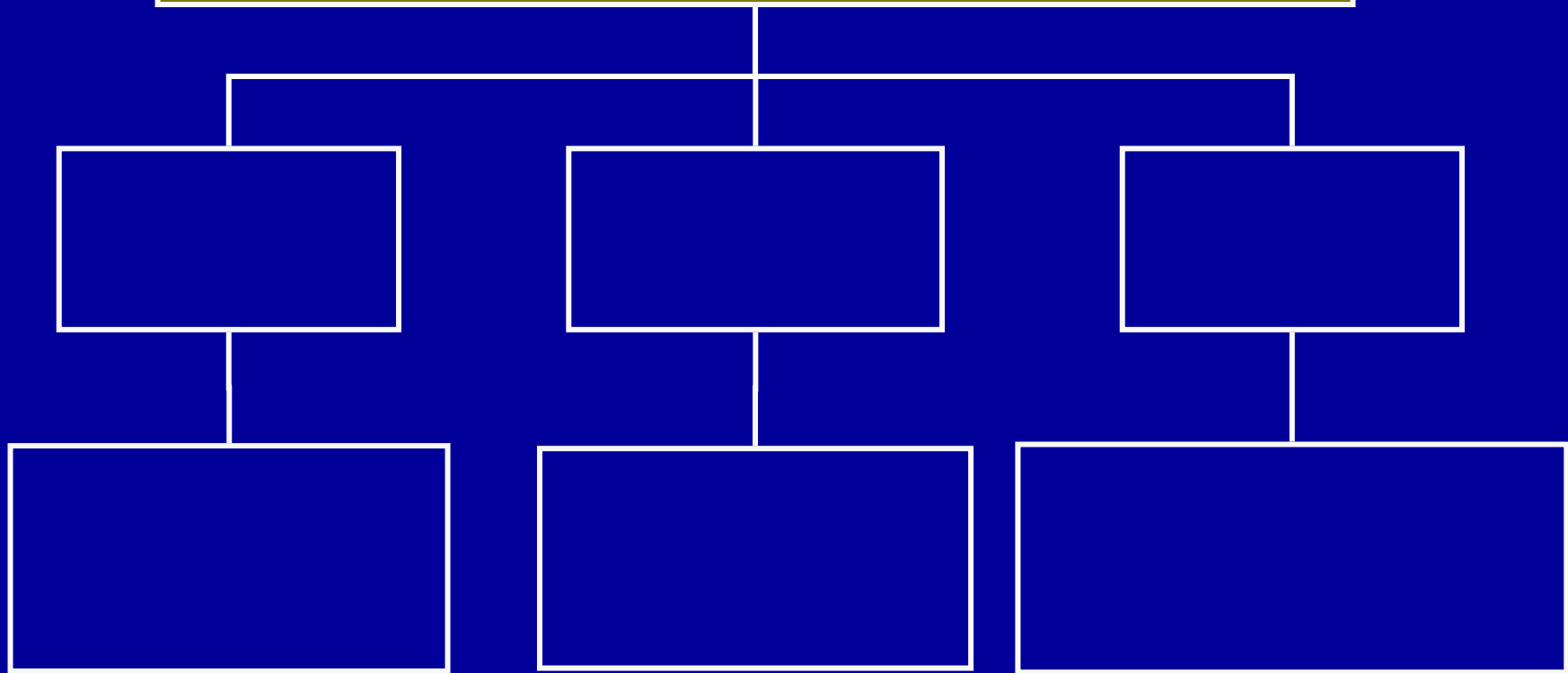
Kaplan-Meier curve of overall survival time for all patients (median overall survival time, 12.7 months).

2 023 patients avec MPM chimionatifs
traités par pemetrexed



- Étude de toxicité : n = 2 023
- Étude d'efficacité : n = 1 744

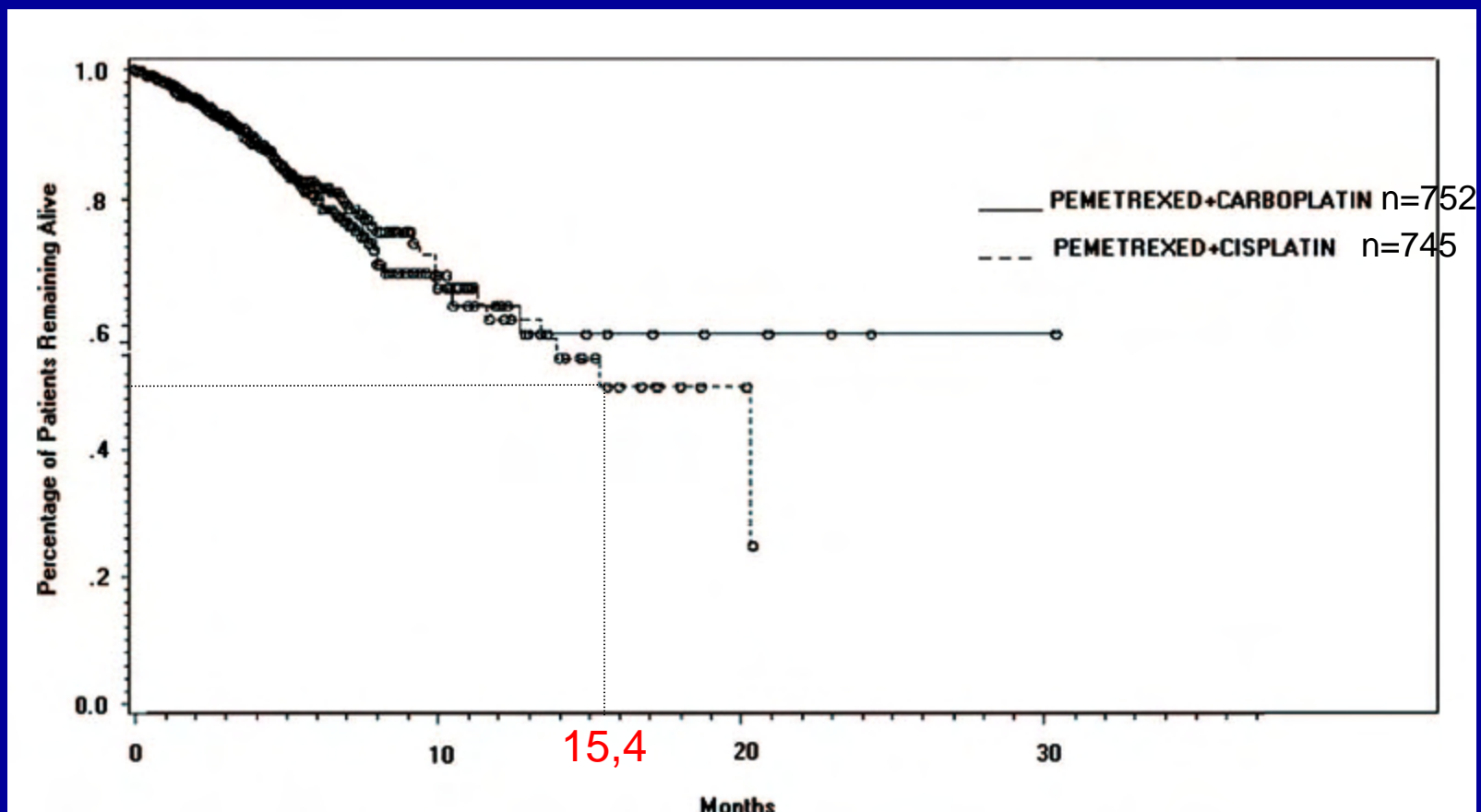
988 patients avec MPM **prétraités**
traités par pemetrexed



Programme EAP de suivi post-AMM du pemetrexed dans le mésothéliome (3)

		PEM	PEM + CIS	PEM + CARBO
CT-naïfs	Réponse (IC 95 %)	10,5 % (7,0-15,0)	26,3 % (23,2-29,6)	21,6 % (18,8-24,8)
	médiane de survie	14,1 mois	15,4 (13,4 - ND)	ND (12,7-ND)
	Median Time to DP	6 mois	7 mois	6,9 mois
	1-Year Survival (ITT) (IC 95 %)	53,9 % (41,7-66,2)	60,5 % (50,1,-71,0)	62,8 % (53,5-72,0)
Prétraités	Réponse (IC 95 %)	12,1 % (9,1-15,7)	23,8 % (17,3-31,4)	16,9 % (12,7-21,7)
	médiane de survie (de la 1ère dose à ☒)	9,5 mois	ND	>11 mois
	Median Time to DP	4,9 mois	ND	ND
	1-Year Survival (ITT) (IC 95 %)	47,2 % (36,3-58,1)	ND	ND

Programme EAP de suivi post-AMM du pemetrexed dans le mésothéliome (4)



_____ : 27 patients PS 0-2

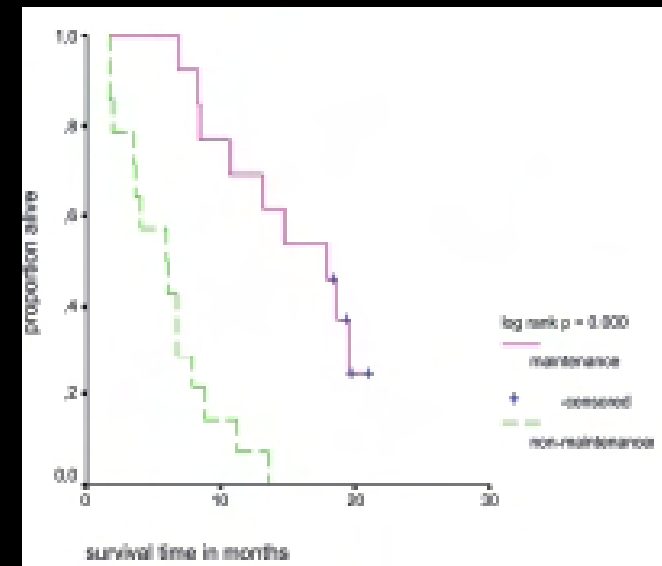
Induction 6 cures (n=27) : 13 Carbo-Pem
14 Pem (12 pre-traités)

24 (89%) non progressifs à 6 cures (11% RO/ 78% stables)

13 patients en maintenance / 14 en observation

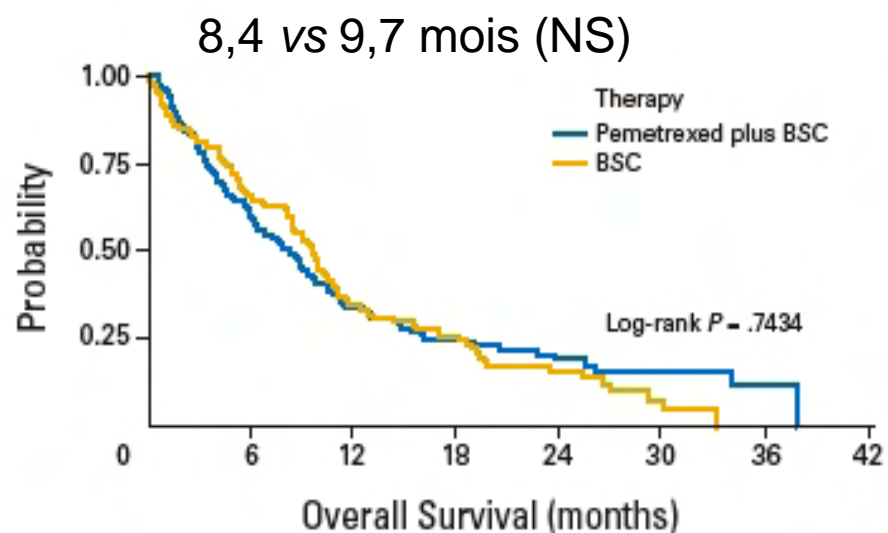
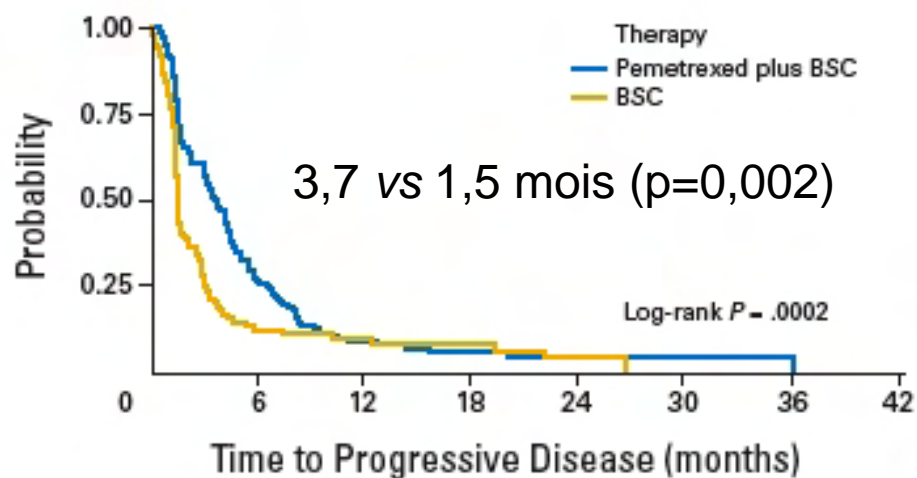
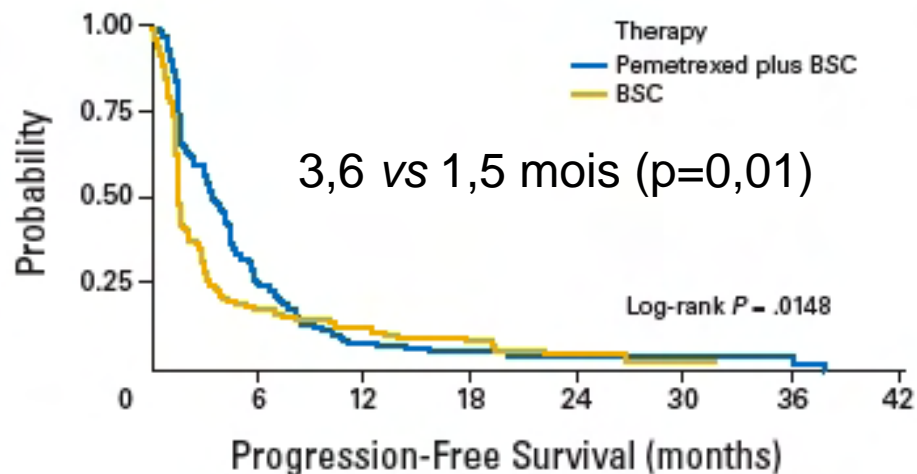
Durée moyenne de la maintenance: 19,6 sem
(4 cures) - 7 RO en maintenance

TTP médian: 8,5 vs 3,4 mois ($p < 0,0001$)
Survie médiane: 17,9 vs 6 mois ($p < 0,0001$)



Seconde ligne par pemetrexed: une phase III

243 patients pre-traités (sans Pem) : BSC vs BSC+ Pemetrexed (+vitB12+folates)



Mais 18,3% des patients BSC ont reçu après ... pemetrexed !

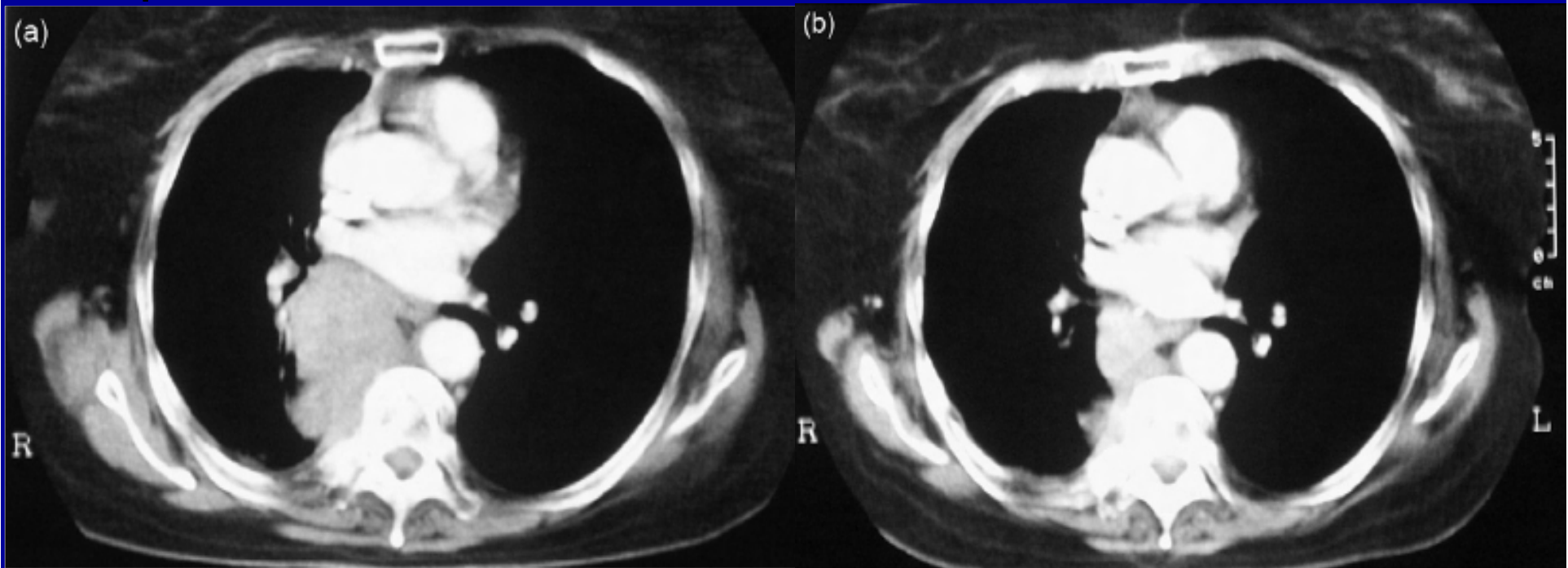
Re-traitement par Pemetrexed-Platine ?

CASE REPORT

**Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy
in malignant pleural mesothelioma (MPM):**

A second line treatment option RazaK et al. Lung Cancer 2008

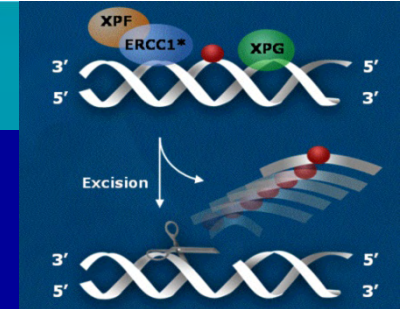
4 cas (3 RP, 1 stabilisations initiales: 24 en moyenne sans Tt !) :
1 réponse , 3 stabilisations



... Et la Biologie ?

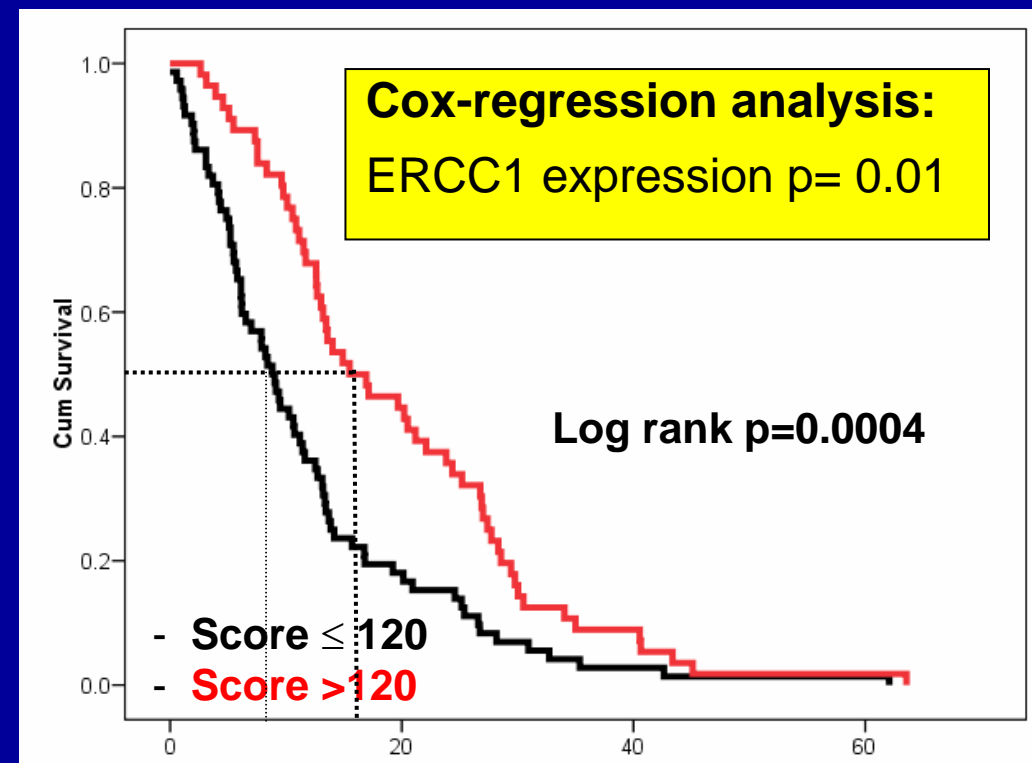


ERCC1 - Prognostic marker for Malignant Pleural Mesothelioma



I. Opitz, A. Soltermann, A. Schramm, M. Abaecherli, P. Vogt, N. Probst-Hensch, H. Moch, R.A. Stahel, W. Weder

- n=206 (94% male)
- Median age 63 (39;97)
- Asbestos 47%
- Right-sided 52%
- Histological subtype
 - Epithelial 63 (31%)
 - Sarcomatoid 34 (17%)
 - Biphasic 109 (52%)



Median survival of patients with ERCC1+ tumors : 17 months !

Median survival of patients with ERCC1- tumors : 8 months !

There is a long way from biological concepts to effective therapeutics

Mesothelioma cells express PDGF-R

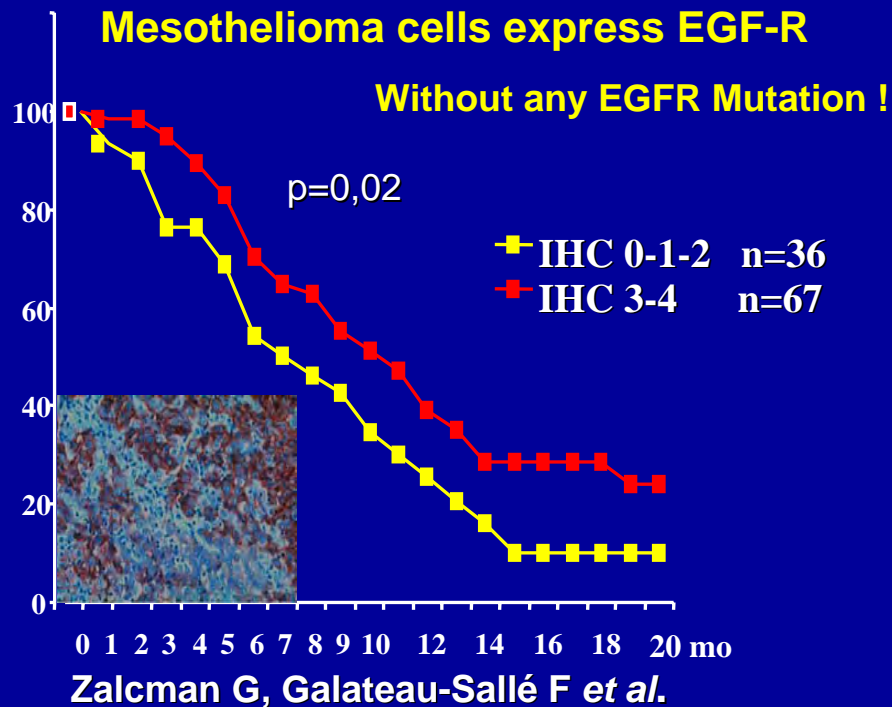
Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma: A phase II trial

Alexandre Mathy^{a,*}, Paul Baas^b, Otilia Dalesio^a, Nico van Zandwijk^b

Lung Cancer 2005; 50: 83-86

Mesothelioma cells express EGF-R

Without any EGFR Mutation !



But no clinical activity in two phase 2 trials of either Erlotinib or Gefitinib

Garland L. *et al.* JCO 2007; 25:2406-13

Govidan R. *et al.* Clin. Cancer Res. 2005;11:2300-4

« EGFR expression : associations with outcome and clinicopathological variables in malignant mesothélioma » Edwards *et al.* Lung Cancer 2006;54:399-407

VEGF et Mésothéliome

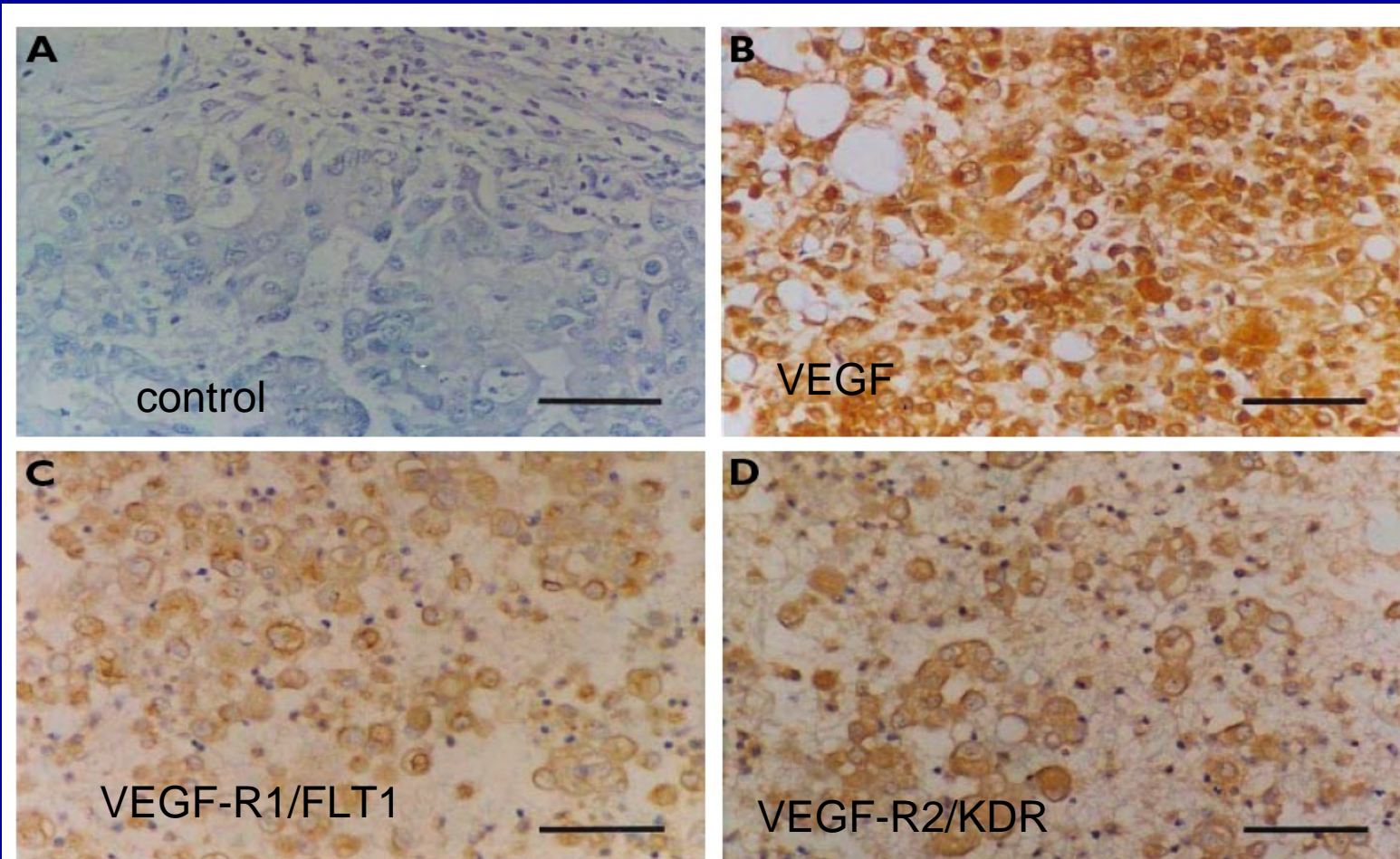


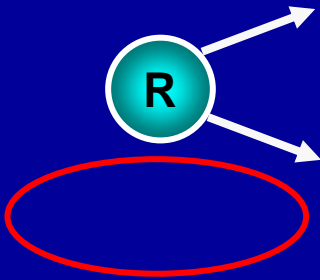
Figure 5. Immunohistochemical staining shows expression of VEGF, Flt-1, and KDR in MM biopsy samples. (A) MM negative control (B) MM stained with anti-VEGF; (C) MM stained with anti-Flt-1; (D) MM stained with anti KDR. Bar = 10 μ m

VEGF is an autocrine growth factor in mesothélioma

Nouveaux Agents Anti-angiogéniques

Agent	Cible	Etude
SU 5416	Inhibiteur de l'activité Tyrosine Kinase du récepteur VEG-F	Phase II (40 pts) 1 PR-9 SD
Bevacizumab	Anticorps monoclonal anti - VEGF	Phase II (106 pts) GMZ+CDDP+B vs GEMZ + CDDP
Sorafenib	Inhibiteur TK VEGFR, Inhibiteur Raf	Phase II CALGB 30307 (51 pts) (ASCO 2007) 2 RO (4%) PFS= 3,6 mois (1 ^{ère} & 2 ^{ème} ligne)

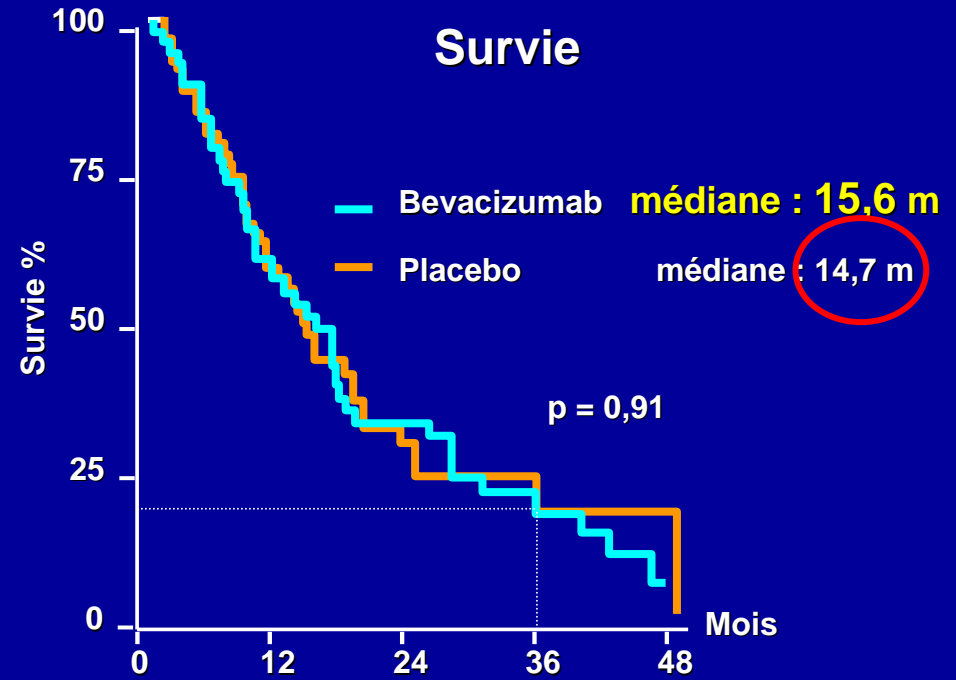
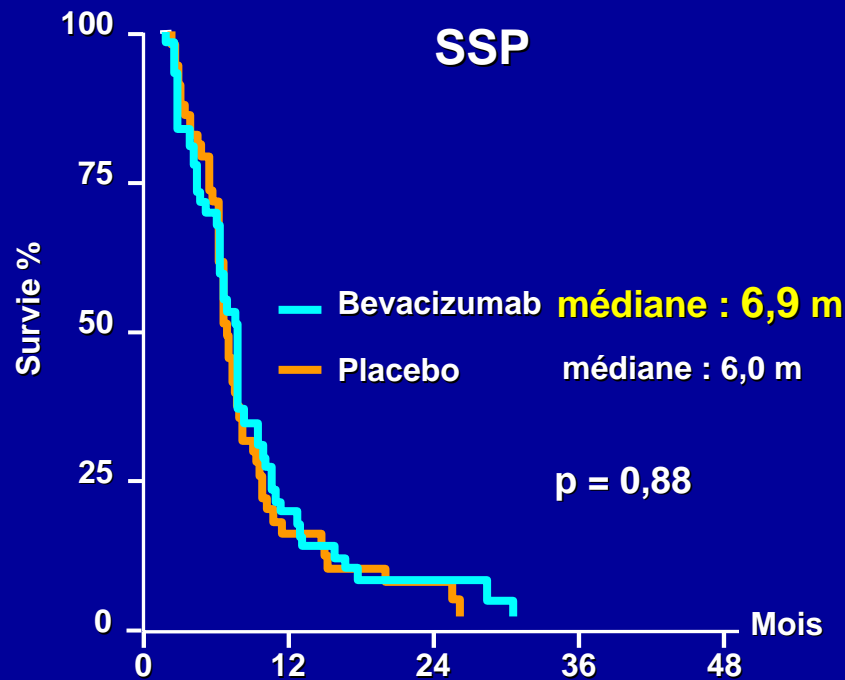
**Analyse finale de l'essai de phase II randomisant en double aveugle
 contre placebo le bevacizumab, en association avec le doublet
 GEM-CIS dans le mésothéliome pleural malin inopérable**



	○	

Bevacizumab et mésothéliome

Objectif statistique initial atteint : Médiane SSP = 6,9 mois !



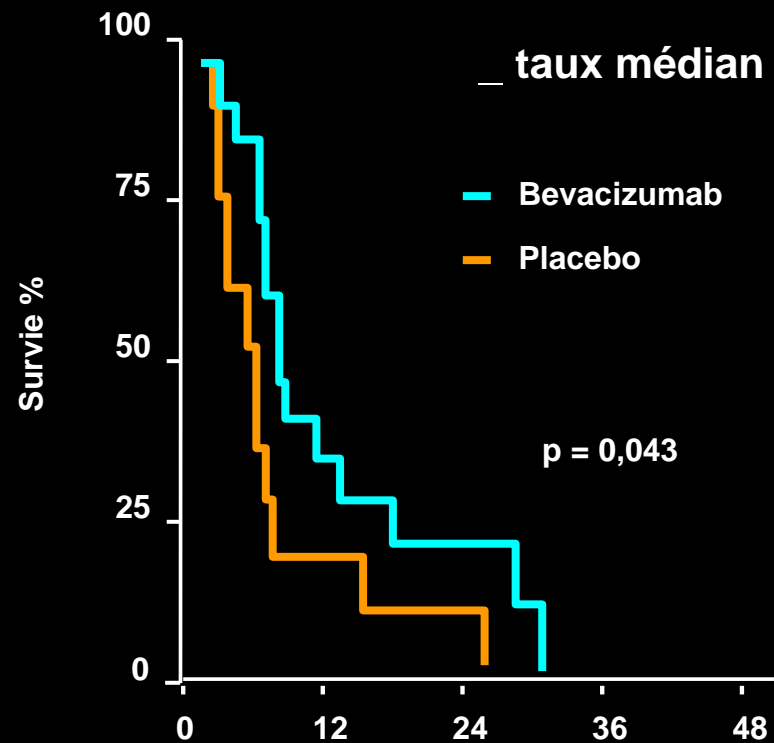
Quid de la deuxième ligne: Pemetrexed !!!!

Pemetrexed-based second line treatment actually influences survival !!

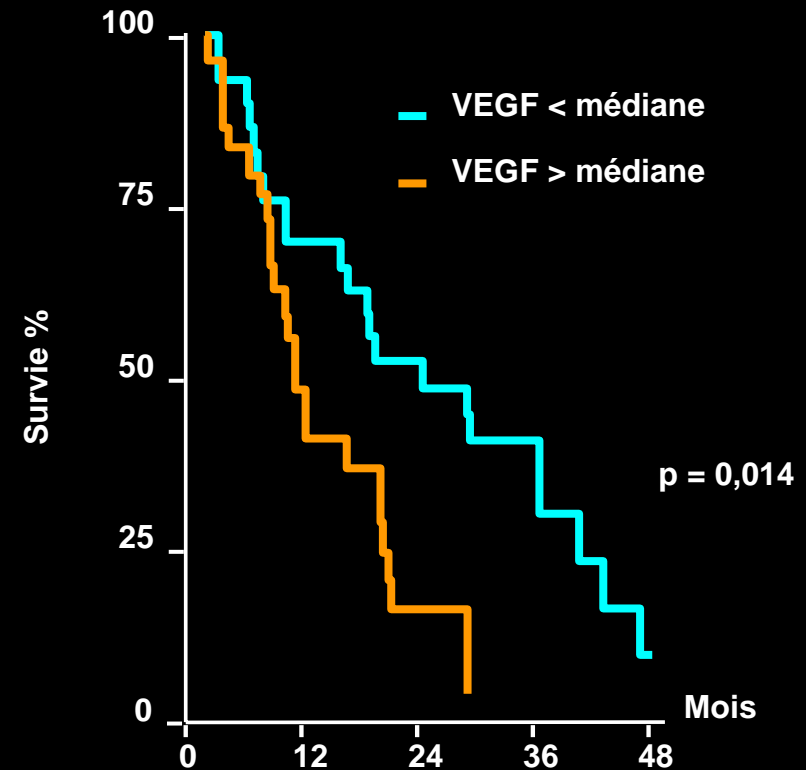
(EAP, Gatzemeier et al. WCLC Seoul 2007)

		PEM	PEM + CIS	PEM + CARBO
Prétraités	Réponse (IC 95 %)	12,1 % (9,1-15,7)	23,8 % (17,3-31,4)	16,9 % (12,7-21,7)
	médiane de survie	9,5 mois	ND	> 11 mois
	Taux de contrôle (IC 95 %)	58,1 % (53,0-63,0)	67,5 % (59,5-74,9)	66,3 % (60,5-71,8)

It could be the major reason for apparent disappointing regarding survival in Kindler's trial



VEFG prédictif



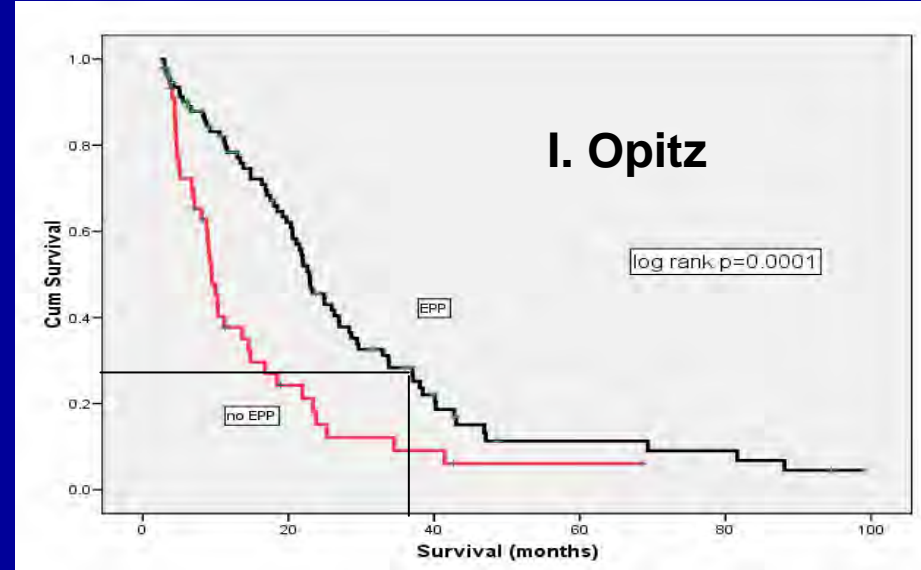
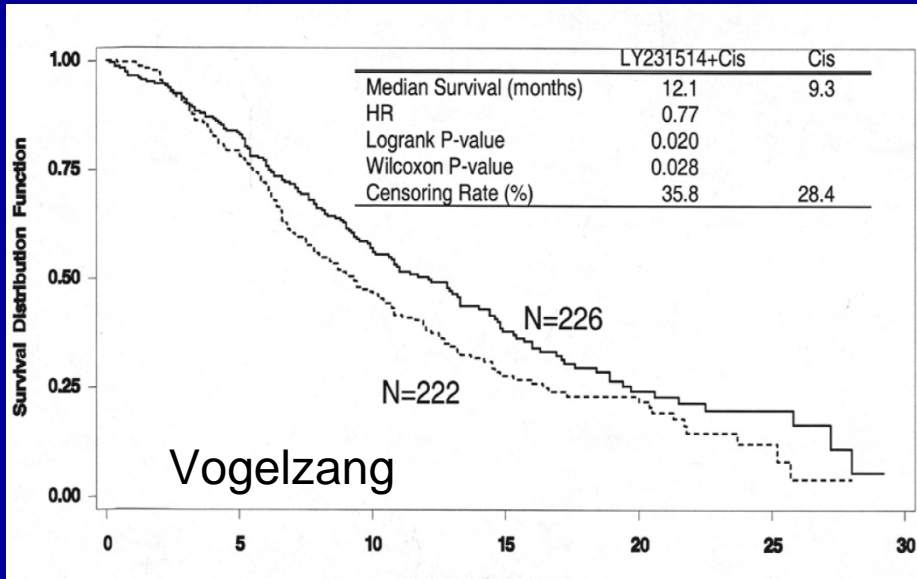
VEGF pronostique

Vogelzang's statement, ASCO 2007

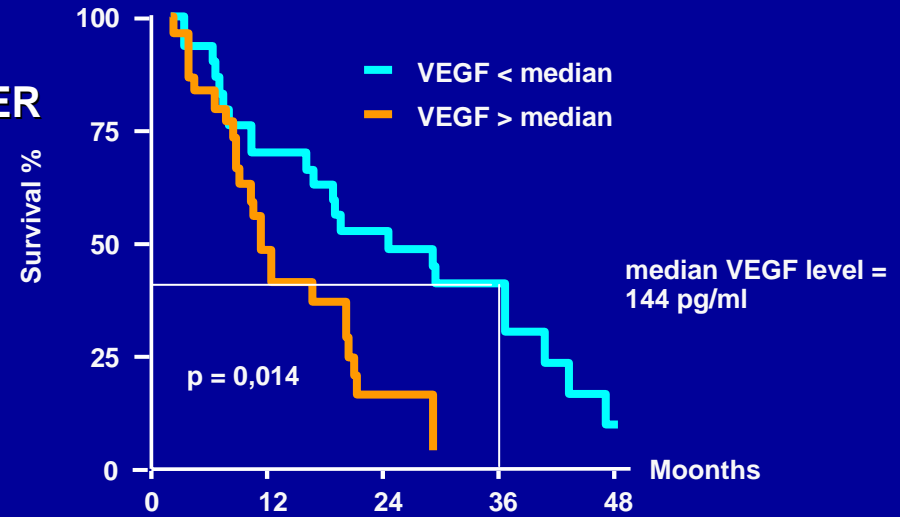
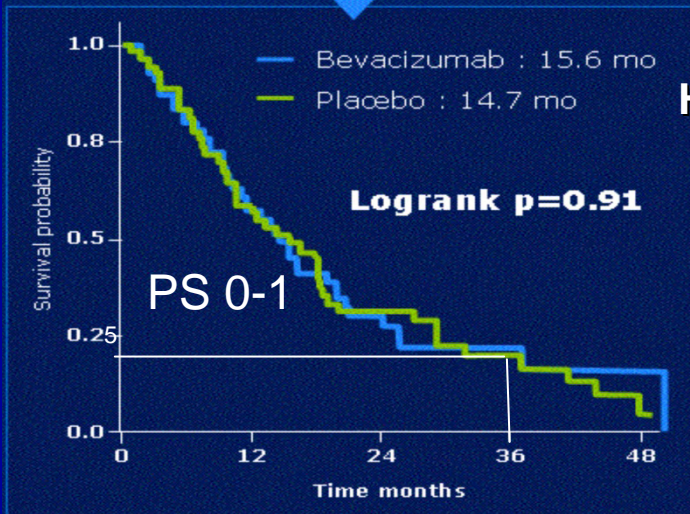
« The striking survival of the bevacizumab-treated patients with low VEGF level lends strong **support to initiating a large international study of pemetrexed/cisplatin +/-bevacizumab** stratified by VEGF baseline levels

Resist the urge to treat off protocol with bevacizumab; this was a subset analysis and (only) hypothesis generating »

Historical perspective



Overall survival





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

Mesothelioma Avastin cisplatin Pemetrexed Study
Phase 2-3 - **PHRC National 2007**

G. Zalcman

G. Robinet

A. Scherpereel



IFCT (Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique)
GFPC (Groupe Français de Pneumo-Cancérologie)
ELCWP (European Lung Cancer Working Party)





Phase 2 : % survie sans progression **à 6 mois** (H0: $p \leq 40\%$, H1: $p \geq 60\%$)

100 pts si $\leq 25 / 50$ patients stables: stop ! Traitement inefficace

si $\geq 25 / 50$ patients stables: Poursuite en phase 3

Puissance = 95%, $\alpha = 10\%$

Phase 3 : Survie globale

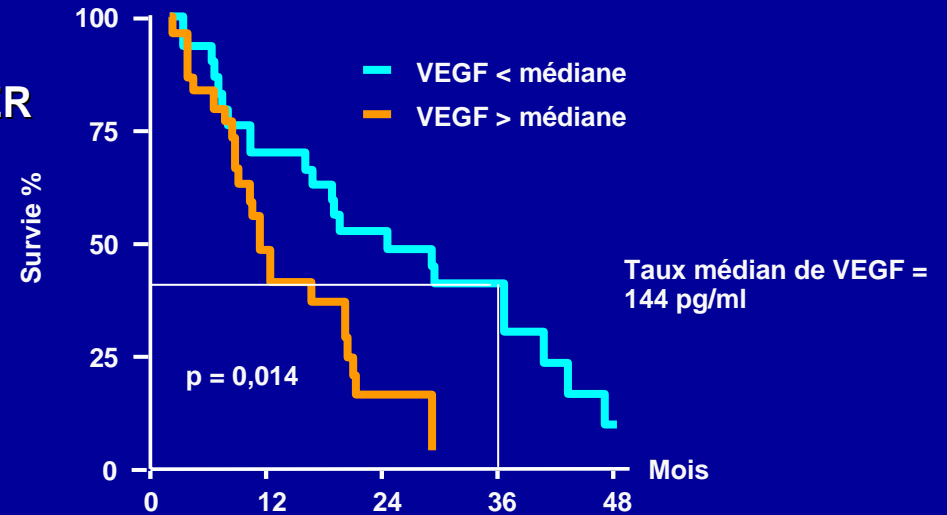
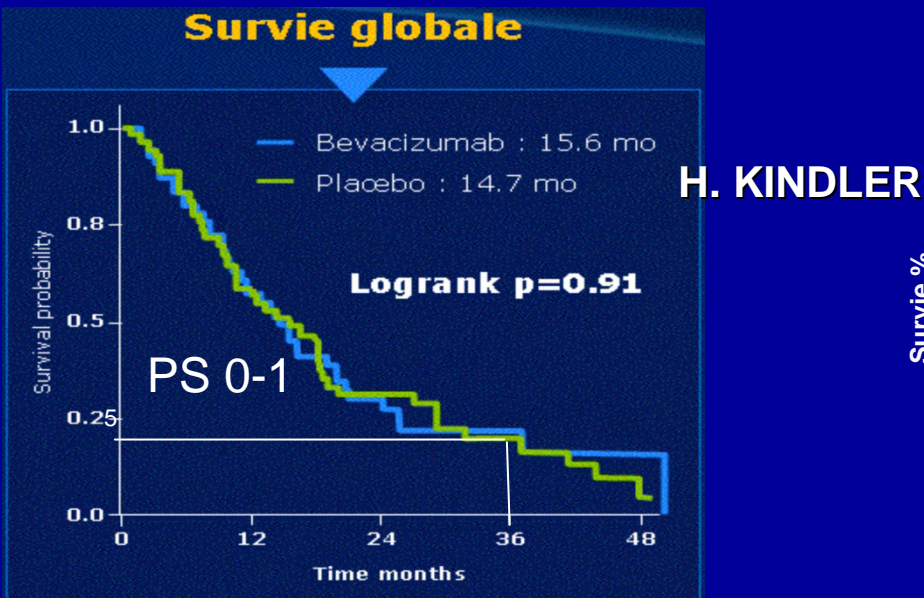
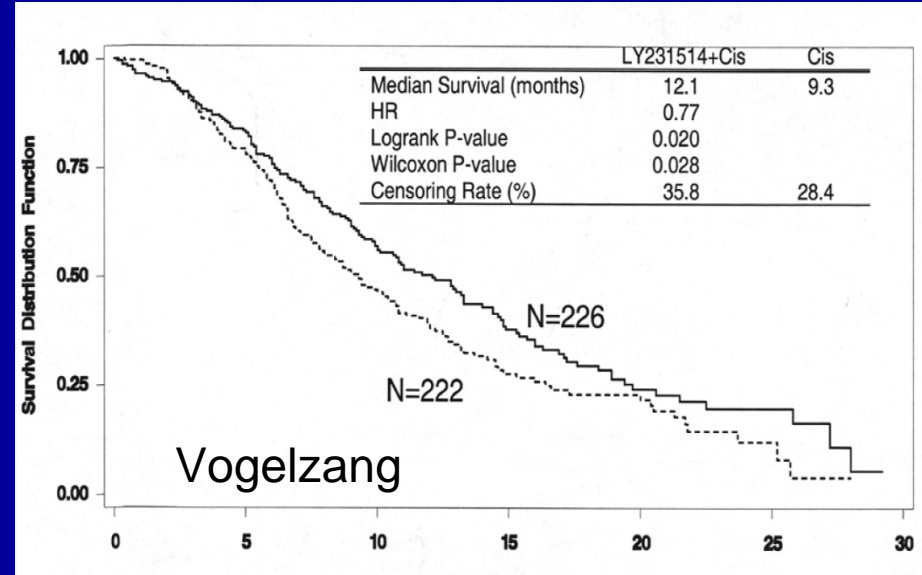
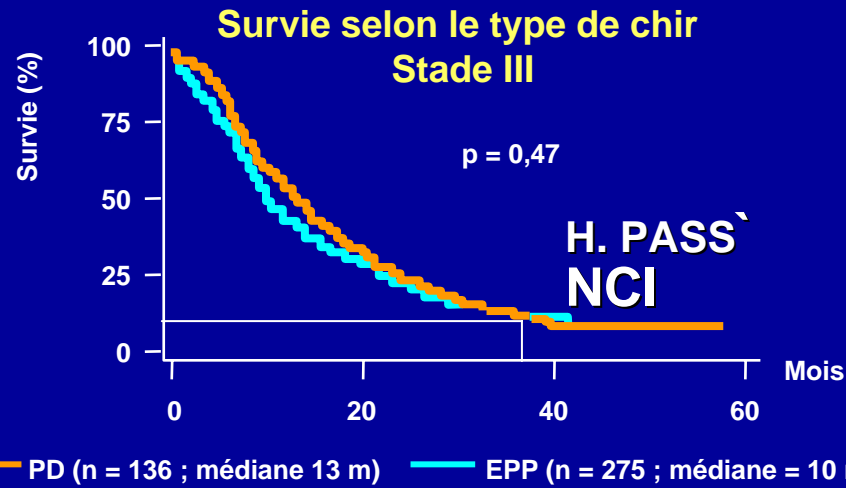
Gain espéré de médiane de survie = 4,3 mois (**à 17,3 mois**)

(1/3 de la survie médiane du bras contrôle de 13 mois)

445 patients sur 48 mois avec 24 mois de suivi: 385 évènements

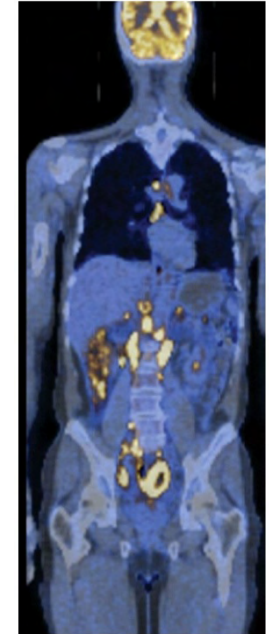
Puissance = 80% ; α bilatéral = 5% $\beta = 10\%$

HR= 1,33 \rightarrow **Survie à 3 ans = 23,6%** vs 14,7% (+8,9%)

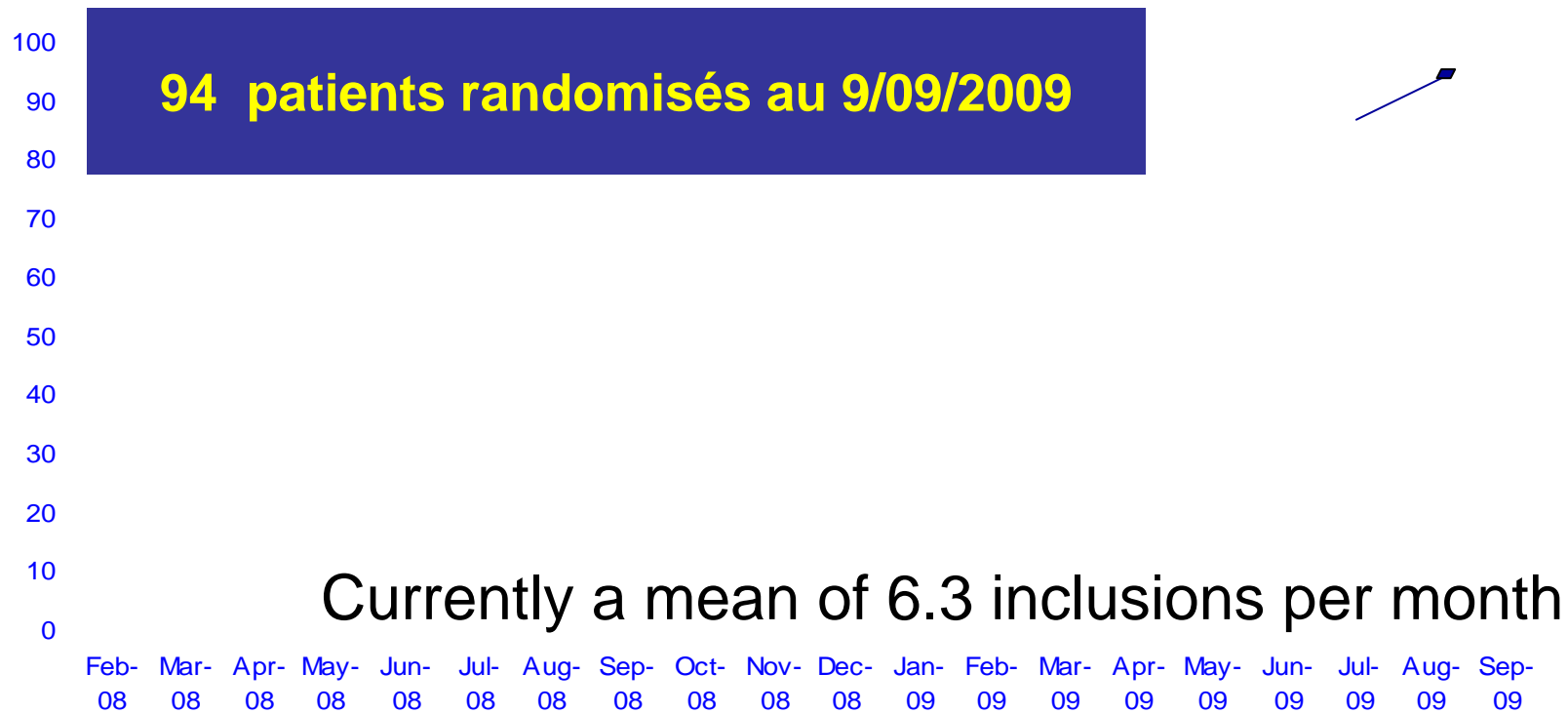




Protocole IFCT 07-01: M.A.P.S
Mesothelioma Avastin cisplatin Pemetrexed Study
Phase 2-3



Inclusions MAPS





Patients characteristics (1)

		Arm A	Arm B
		Pem-Cis (n=43)	Pem-Cis-Bev (n=43)
Performance Status	0	18 (41.9%)	19 (44.2%)
	1	23 (53.5%)	21 (48.8%)
	2	2 (4.6%)	3 (6.9%)
Gender	Male	31 (72.1%)	33 (76.7%)
	Female	12 (27.9%)	10 (23.3%)
Age (years)	Median	66.6	63.4
	Range	[34.73 - 75]	[41.19 - 75.5]



Patients characteristics (2)

		Arm A Pem-Cis (n=43)	Arm B Pem-Cis-Bev (n=43)
Histology	Epith	35 (81.4%)	35 (81.4%)
	Sarc or mixt	8 (18.6%)	8 (18.6%)
Smoking	Ever	16 (37.2%)	19 (44.2%)
	Never	27 (62.8%)	24 (55.8%)
Weight loss (%)	Median	1.4	1.6
	Range	[-5.1 - 9.5]	[-5.1 - 9.5]



Drug Delivery

Arm A

Pem-Cis

Arm B

Pem-Cis-Bev

		Arm A Pem-Cis	Arm B Pem-Cis-Bev	
# cycles administered	271	116	155	
Median	6	6	7	NS
Range	[1 - 12]	[2 - 6]	[1 - 12]	



13th World Conference
on Lung Cancer

July 31 - August 4, 2009 San Francisco, CA



Toxicity

Patients with maximal toxicity grade 3-4

	Arm A Pem-Cis (n=25)	Arm B Pem-Cis-Bev (n=25)	Total (n=50)	p
Yes	14/23 (60.9%)	13/24 (54.2%)	27/47 (57.4%)	0.86
No	9/23 (39.1%)	11/24 (45.8%)	20/47 (42.6%)	
NA	2	1	3	



Hematological toxicity grade 3-4

	Pem Cis	Pem Cis	Bev
	Grade 3 (n=23)	Grade 4 (n=23)	Grade 4 (n=24)
neutro	7	3	1
Platelets	4	1	0

	Pem Cis	Pem Cis	Bev
	Grade 3 (n=23)	Grade 4 (n=24)	Grade 4 (n=24)
Febrile neutropenia	0	1	0



Toxicities attributable to bevacizumab

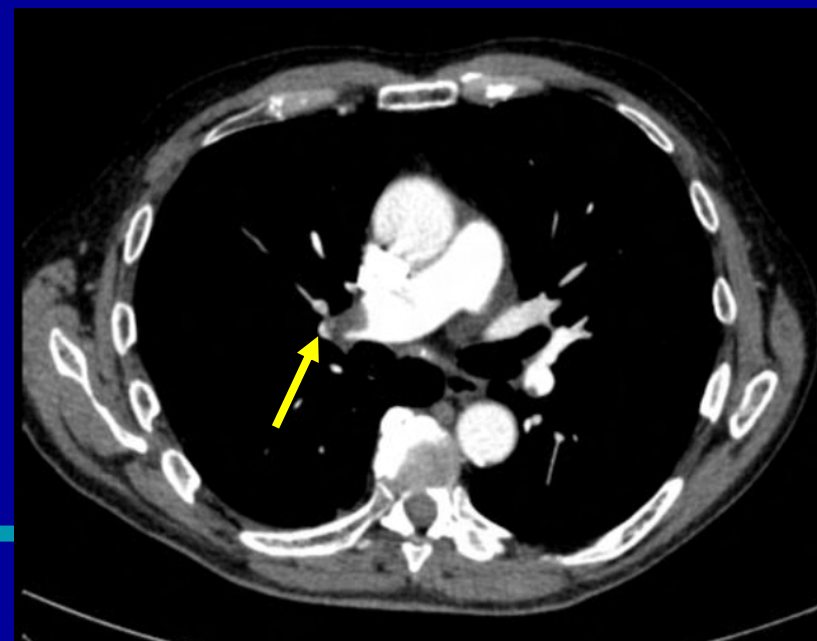
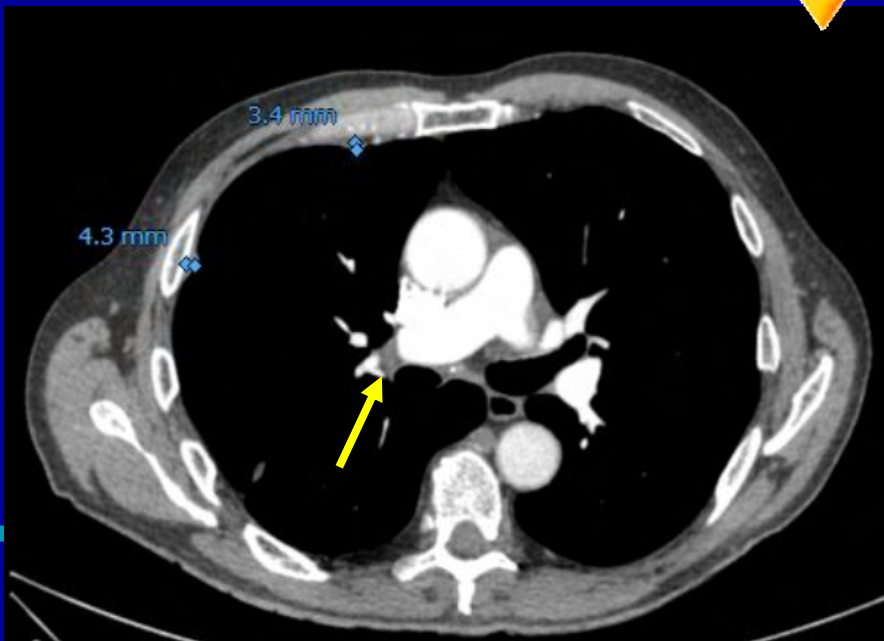
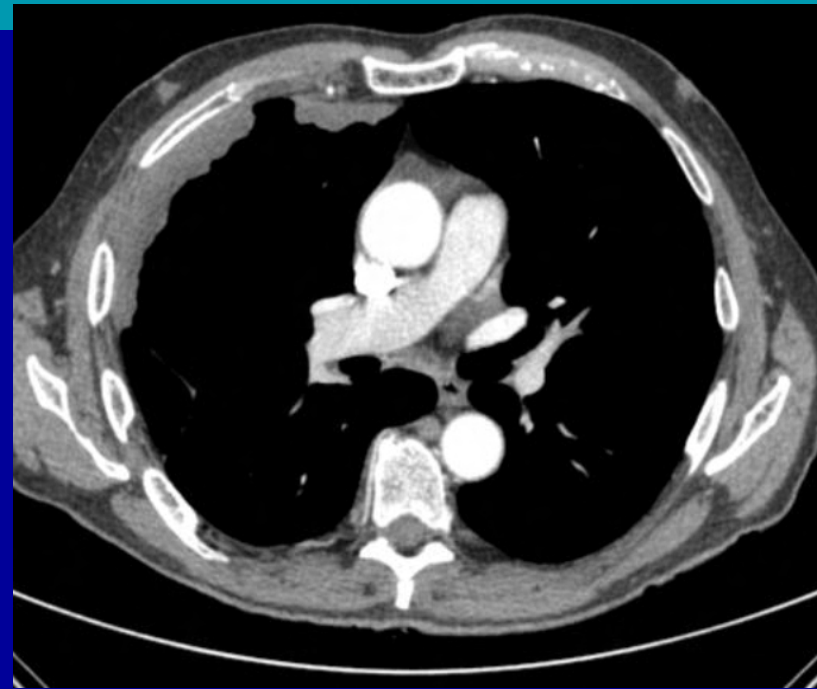
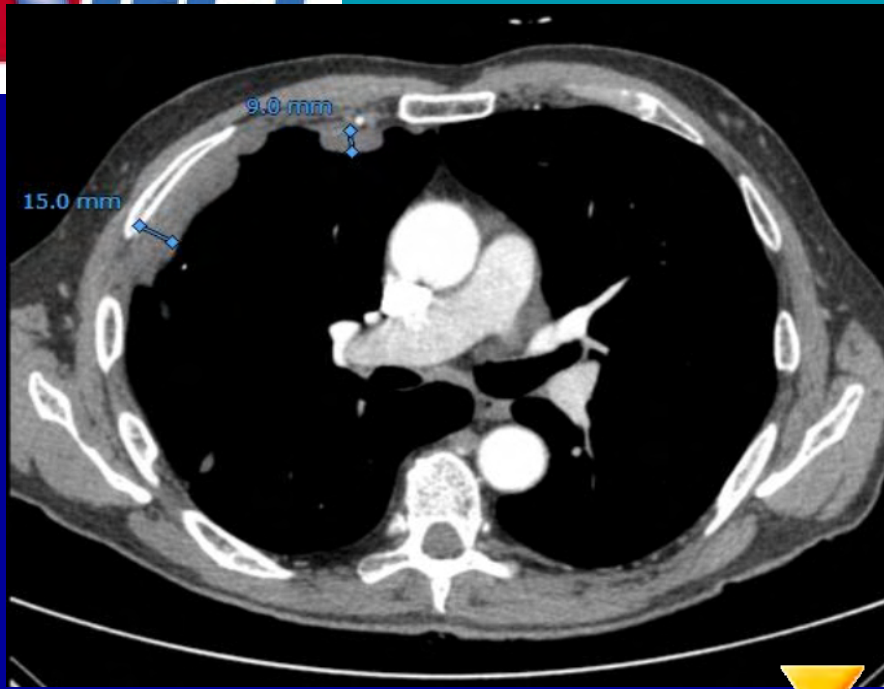
	Pem Cis n=23	Pem Cis Bev n=24	p
	All grades	All grades	
Pulmonary embolism or venous thrombosis	2	6	0.14
Epistaxis	2	7	0.14
Hypertension	0	9	0.002

No difference for grades 3-4 only





MAJOR RESPONSES OBSERVED



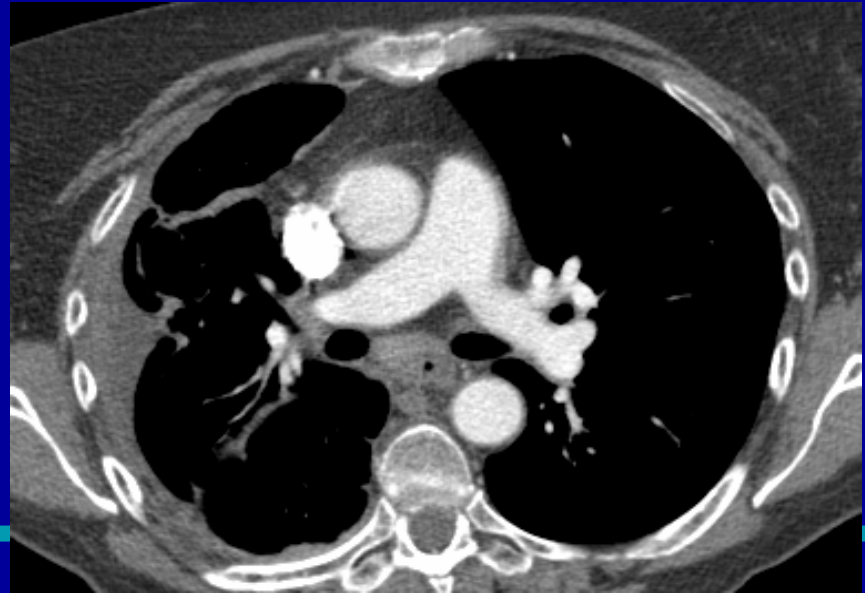
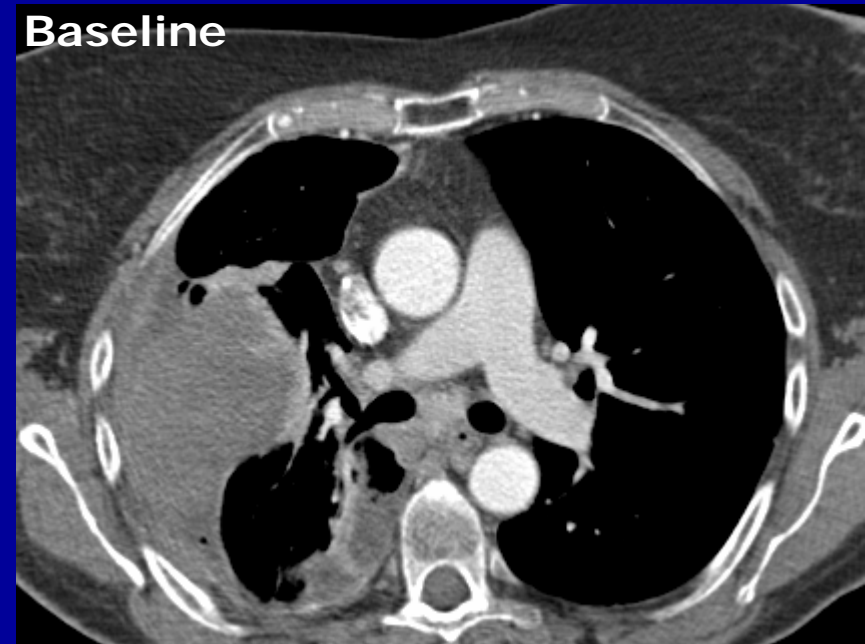


MAJOR RESPONSES OBSERVED: pleural effusion (Anti-Vascular Permeability effect ?)

Baseline



Baseline





Acknowledgements to Patients and Investigators

Centers	PI	Centers	PI
Amiens - CHU	PALMARES: Toulouse: 12 Marseille: 10 Lille: 8 IGR: 7 Caen CHU: 7 Créteil-CHIC: 5		Jean-Jacques VERGNENEGRE
Belfort - CHG			Maurice PEROL
Besançon - CHU			Pierre-Jean SOUQUET
Bobigny - Avicenne			Philippe ASTOUL
Bordeaux - Institut Bergonie			Christèle LOCHER
Brest - CHU Morvan			Jean-Louis PUJOL
Brest - HIA			Jean-Yves DOUILLARD
Béziers CH			Catherine DANIEL
Bruxelles - Institut Jules Bordet			Bernard MILLERON
Caen - CRLCC			Ghislaine FRABOULET
Caen - CHU			Mervé LENA
Chartres-CH			Dominique PAILLOTTIN
Cherbourg - CH			Daniel SANDRON
Clamart - Percy/Armées			Pierre FOURNEL
Créteil - CHI			Sylvie FRIARD
Denain - CH			Isabell QUOIX
Grenoble - CHU			Philippe ROMAND
Harfleur- Clinique			Julien MAZIERES
Le Havre - CH			Olivier MENARD
Le Mans - CHG			Didier DEBIEUVRE
Lille - Hôpital Calmette	Dr Arnaud SCHERPEREEL	Villejuif - Institut Gustave Roussy	Dr Pierre RUFFIE



« Prise en charge diagnostique et thérapeutique du mésothéliome malin pleural » G. Zalcman et coll. , Oncologie 2008

<http://dx.doi.org/10.1007/s10269-008-0941-0>

Merci...

COURS DU G.O.L.F 2010

(13-16 septembre)



G. Meyer
G. Launoy
P. Giraud
F. Mornex
A. Parot
V. Brichard
JF Régnard
D. Grünenwald



E. Bergot O. Chapet C. Hennequin L. Thiberville A. Chapelier
B. Milleron M. Pérol F. Barlési B. Dubray E. Emery D. Lerouge