



# TRAITEMENT DU MESOTHELIOME PLEURAL MALIN EN 2008

Pr Arnaud SCHERPEREEL

Pneumologie et Oncologie Thoracique

Hôpital Calmette - CHRU de Lille

[a-scherpereel@chru-lille.fr](mailto:a-scherpereel@chru-lille.fr)

**Congrès de la Société Française  
de Radiothérapie Oncologique  
Paris, le 12 Novembre 2008**



**Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille**



## Le mésothéliome pleural malin (MPM) : généralités

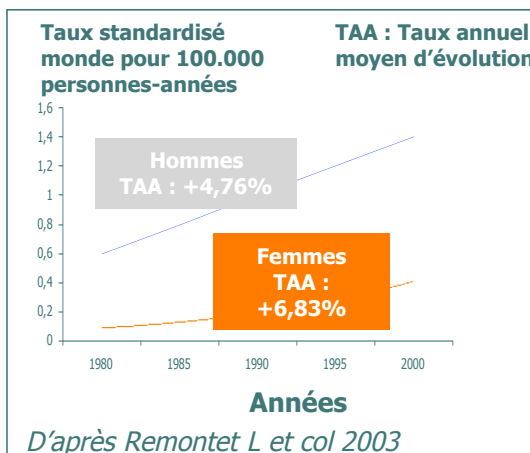
- Tumeur **très agressive** issue des cellules mésothéliales tapissant la plèvre (=80% des cas de MPM), la cavité péritonéale, le péricarde
- **Pronostic** : médiane de survie < 12 mois
- **Facteurs de risque** : **AMIANTE+++** (H>F), ériomite, radiations ionisantes; PAS directement le tabac; virus SV40 ?? Prédilection génétique probable



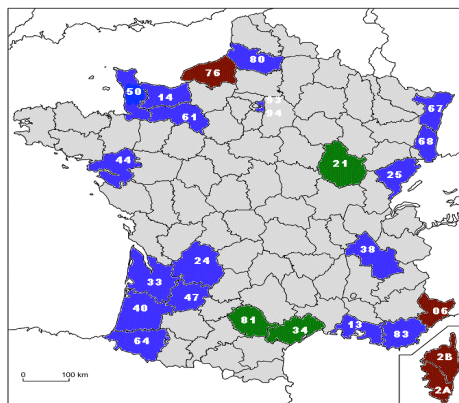
# Augmentation d'incidence du mésothéliome en France entre 1978 et 2000

## Programme National de Surveillance du Mésothéliome

(coordination : M. Goldberg, E. Imbernon, InVS)



### Taux annuel d'augmentation de l'incidence




Hommes		Femmes	
Mélanome	+ 5,9 %	<b>Mésothéliome</b>	<b>+ 6,8 %</b>
Prostate	+ 5,3 %	Thyroïde	+ 4,8 %
Foie	+ 4,8 %	Poumon	+ 4,4 %
<b>Mésothéliome</b>	<b>+ 4,8 %</b>	Mélanome	+ 4,3 %
Lymphomes malins non Hodgkiniens	+ 3,8 %	Rein	+ 3,8 %
...		...	

(Source : Expertise collective INSERM, 2005)



## 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**



Recommandations des experts de la  
SPLF 2005 pour la prise en charge  
du mésothéliome pleural malin,  
(actualisées en 2008 par l'ERS et l'ESTS)



- Texte long. *Rev. Mal. Respir.* 2006; 4:11S3-104.
- Texte court. *Rev. Mal. Respir.* 2006 ; 23: 6S78-92.



# 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 SPLF)
- **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)



## Chirurgie du MPM (2)

- **Pleuro-pneumonectomie élargie (PPE)** : à réaliser en monobloc y compris la résection de la coupole diaphragmatique pour des raisons carcinologiques
- La PPE est la seule chirurgie recommandée (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 SPLF)



## Chirurgie du MPM (3)

- Quelle que soit la stratégie thérapeutique envisagée, le traitement chirurgical du MPM ne peut se concevoir qu'au travers d'une **prise en charge pluridisciplinaire** (A; SPLF)
- Il est recommandé que le traitement chirurgical du MPM soit réalisé dans un **centre de référence** pouvant réunir une équipe chirurgicale entraînée à ce type d'exérèse et une équipe médicale de pneumo-oncologie (A ; SPLF) [et de radiothérapie]



# Chimiothérapie (CT) du MPM (1)

## *1. Le bénéfice de la chimiothérapie est-il démontré ?*

Bénéfice d'une CT associant cisplatine-pemetrexed ou -raltitrexed par rapport à une monoCT par cisplatine : démontré **en première ligne**.

Après échec d'une première CT, aucune étude randomisée n'a démontré le bénéfice sur la survie ou la qualité de vie d'une CT **de seconde ligne**.

- **Inclure les patients en bon état général en **essais cliniques** (A)**

## *2. Quels patients sont susceptibles de bénéficier de la CT ?*

Les patients >18 ans en bon état général (PS 0 ou 1) sont susceptibles de bénéficier d'une CT. Les indications dépendent des co-morbidités et de la demande du patient et de sa famille.

- **L'indication d'une chimiothérapie doit être discutée au cas par cas en **réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)** (A)**



## Chimiothérapie (CT) du MPM (2)

*3. Quand faut-il débuter une CT ? Pendant combien de temps faut-il poursuivre cette CT?*

- ne pas retarder l'administration de la chimiothérapie et ne pas attendre l'apparition de signes fonctionnels (C)
- arrêter la chimiothérapie en cas de progression, de toxicité de grade 3 – 4 ou de doses cumulées toxiques (A), ou après 6 cycles chez les patients répondeurs ou stables (C)

*4. Quels sont les cytotoxiques efficaces ? En 1<sup>ère</sup> ligne ?  
En 2<sup>ème</sup> ligne ?*

- L'association de **cisplatine et d'un antimétabolite** (pemetrexed ou raltitrexed) est recommandée **en 1<sup>ère</sup> ligne** (A)
- **Aucune CT ne peut être recommandée en 2<sup>ème</sup> ligne** après échec d'une CT incluant du cisplatine. Si pas utilisée en 1<sup>ère</sup> ligne, envisager une CT à base de cisplatine (avis d'experts)



## Chimiothérapie (CT) du MPM (3)

### *5. Intérêt pour les biothérapies dans le MPM ?*

- **Rôle des immunomodulateurs?** ⇒ ne pas les utiliser hors essai clinique (A)
- **Biothérapies ciblées** : efficacité non démontrée ⇒ poursuivre les essais (B)

### *6. Critères d'évaluation de l'efficacité de ces thérapeutiques?*

- **Survie globale** = critère principal pour évaluer l'efficacité d'une CT (A)
- Pour l'évaluation et le suivi du MPM, **TDM thoracique** (A) après symphyse pleurale mais avant le début de la CT pour mieux évaluer la réponse à la CT (A)
- **Méthodes d'évaluation** RECIST modifiés à préférer (C)
- Intérêt de la **TEP** ou d'une **TEP couplée à la TDM** reste à évaluer ⇒ faire TEP de référence avant CT (C)
- Aucun **marqueur biologique** n'est validé à ce jour en France (mais aux USA mésothéline par FDA) ⇒ à n'utiliser qu'en recherche (A); ex: « BioMAPS »
- Évaluer la **qualité de vie et les symptômes** sous CT (A)



# Radiothérapie (RT) du MPM (1)

*1. Quelle est la 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. Quel est le 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 jours** consécutifs, dans les 4 sem après drainage ou thoracoscopie (A)
- 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 (avis d'experts)




## Radiothérapie (RT) du MPM (2)

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

- Données de la littérature limitées ⇒ Pas de RT étendue post-opératoire après pleurectomie et/ou décortication (C)
- En l'absence d'essai randomisé de phase III, la mise en place d'un protocole prospectif contrôlé évaluant l'efficacité et la tolérance d'une RT adjuvante post-PPE (dose  $\geq 50$  Gy) est recommandée (C)
- Technique d'irradiation post-opératoire après PPE complexe ⇒ à ne réaliser que dans des centres spécialisés (avis d'experts)

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

- intérêt ? études complémentaires nécessaires ⇒ à ne pas utiliser en dehors de protocoles de recherche clinique (avis d'experts)



# **Protocol SAKK 17/04 : Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of MPM with or without hemithoracic radiotherapy. A randomized multicenter phase II trial**

## **OBJECTIFS**

- Principal : évaluer le pronostic à court terme et la faisabilité d'une chimiothérapie néoadjuvante avant pneumonectomie extrapleurale (PPE) dans la 1<sup>ère</sup> Partie; évaluer le pronostic à long terme et la faisabilité d'une radiothérapie hémithoracique chez des patients R0 ou R1 dans la 2<sup>ème</sup> Partie
- Secondaires : évaluation de la qualité de vie (QL) et de la recherche translationnelle

## **SELECTION DES PATIENTS**

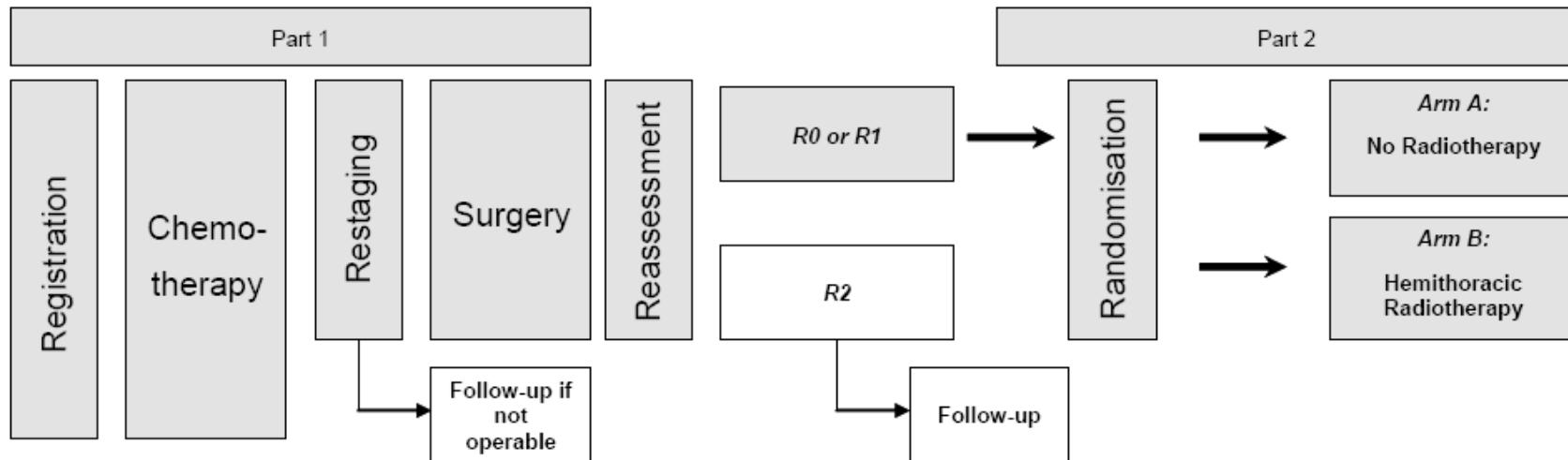
- Preuve histologique/cytologique de MPM
- T ≤ 3, N ≤ 2, M0 (IMIG staging system)
- PS 0-1, patients possibles pour chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie postopératoire
- pas de traitement antérieur
- pas d'invasion majeure des structures médiastinales ou de la paroi thoracique
- Age 18-70

## **DUREE DE L'ESSAI**

2005-2010 (stop après inclusion de 37 patients par bras ou un maximum de 155 patients)



# Étude SAKK (en cours)



RT : 60 Gy recommandés, dans les 10 semaines max post-PPE



## Autres essais multimodaux

- MARS trial (UK, problèmes de recrutement) :  
« impact of extrapleural pneumonectomy  
comparing chemotherapy alone with chemotherapy  
followed by extrapleural pneumonectomy (+RT) »
- EORTC trial (terminé):  
CT + EPP +RT



# Suspicion clinique et/ou radiologique de MPM

TDM thoraco-abdominale hélicoïdale,  
après évacuation de l'épanchement pleural éventuel

Contre-indications  
Thoroscopie

**Thoracoscopie à visée diagnostique**

CI d'opérabilité

Symphyse pleurale

biopsies transpariétales

± repérage TDM ou échographie

Mini-thoracotomie

pour biopsie pleurale

**Confirmation histologique**

**Enquête professionnelle**  
(consultation spécialisée)

**Discussion thérapeutique**

**collégiale** du dossier par une

**équipe médico-chirurgicale expérimentée**

Exposition professionnelle à l'**amiante** ?

NON

OUI

FIVA

Déclaration de MP  
(tableau 30 RG) + FIVA

soins actifs de  
confort

Radiothérapie préventive  
des trajets thoraciques (21 Gy)

Chimiothérapie ± chirurgie ± RT ?...

(traitement multidisciplinaire seulement dans un essai)



## Experts of the 2008 ERS/ESTS Taskforce on MPM

- **Merci aux experts :**

- Pr David Waller (Leicester, UK), co-chair
- Pr Philippe Astoul (Marseille, France)
- Pr Paul Baas (Amsterdam, Netherlands)
- Dr Thierry Berghmans (Brussels, Belgium)
- Dr. Helen Clayson, (Sheffield, UK)
- Pr Paul De Vuyst (Brussels, Belgium)
- Pr Hendrik Dienemann (Heidelberg, Germany)
- Pr Françoise Galateau-Salle (Caen, France)
- **Pr Christophe Hennequin (Paris, France)**
- Pr G Hillerdal (Stockholm, Sweden)
- **Dr Cécile Le Péchoux (Villejuif, France)**
- Pr Luciano Mutti (Vercelli, Italy)
- Pr Jean-Claude Pairon (Créteil, France)
- Pr Rolf Stahel (Zurich, Switzerland)
- **Dr Paul Van Houtte (Brussels, Belgium)**
- Pr Jan Van Meerbeeck (Gent, Belgium)
- Pr Walter Weder (Zurich, Switzerland)

- **Many thanks also to the ERS (Thoracic Oncology Assembly) and the ESTS for their support, and to the ERS Office for their help**