

# Résultats de l'essai de phase III MAPS pémétréxed/cisplatine/ bévacicumab versus pémétréxed/cisplatine en 1<sup>re</sup> ligne dans le mésothéliome pleural

Dansin Eric

Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret Lille  
[e-Dansin@o-lambret.fr](mailto:e-Dansin@o-lambret.fr)

**Mots-clés** : combinaison chimiothérapie anti-angiogéniques

Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, Molinier O, Corre R, Monnet I, Gounant V, Rivière F, Janicot H, Gervais R, Locher C, Milleron B, Tran Q, Lebitasy MP, Morin F, Creveuil C, Parienti JJ, Scherpereel A; French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2015 Dec 21. pii: S0140-6736(15)01238-6. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01238-6. ☆☆☆  
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)01238-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)01238-6/abstract)

☆☆☆ : article de grande qualité et de fort impact dans les pratiques thérapeutiques

Le mésothéliome pleural (MP) reste un fléau de santé publique même si l'utilisation de l'amiante est désormais interdite dans de nombreux pays. Les projections en termes de prévalence et de mortalité sont néanmoins catastrophiques en raison de la poursuite de l'extraction, l'exploitation et l'utilisation à large échelle de ces fibres cancérogènes dans certains pays émergents [1]. La prise en charge thérapeutique s'avère difficile et toujours animée par les débats portant, entre autre, sur la place de la chirurgie (recul de la pleuro-pneumonectomie élargie, réhabilitation de la pleurectomie-décortication, apport de la chimiothérapie intra-pleurale, etc.) et sur les modalités de la chimiothérapie (timing, combinaison, lignes ultérieures, etc.). À ce jour, le pronostic du MP reste très péjoratif avec des survies globales (SG) de 12 à 36 mois pour les stades localisés et de 8 à 14 mois pour les formes étendues. Les référentiels conseillaient, jusqu'à présent, une chimiothérapie de 1<sup>re</sup> ligne par cisplatine/pémétréxed après la publication de Vogelzang en 2003 montrant la supériorité significative de cette combinaison sur le cisplatine seul (SG respectives de 12,1 et 9,3 mois) [2]. Sur le plan physiopathologique, l'intervention de multiples facteurs pro-angiogéniques, en particuliers le VEGF [3] et l'adrénomedulline [4], dans le développement du MP a été montrée par de nombreux travaux.

Dans ce contexte, l'essai MAPS était une initiative particulièrement innovante ; il concerne des patients atteints de MP déclarés non résécables à l'issue d'une évaluation multidisciplinaire. La randomisation portait sur une 1<sup>re</sup> ligne de chimiothérapie par pémétréxed/cisplatine/bévacicumab (bras PCB) ou pémétréxed/ cisplatine (bras PC) [5]. Cette étude de grande échelle promue par l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) a mobilisé 73 hôpitaux français entre 2008 et 2014 et permis l'inclusion de 223 patients dans le bras PCB et 225 dans le bras PC. Les caractéristiques cliniques (sexe, âge, histologie, PS) et pronostiques (taux de leucocytes, hémoglobine, plaquettes) étaient bien équilibrées entre les 2 bras. À signaler que le bras PCB comportait, après les 6 cures protocolaires, une maintenance par bévacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) jusqu'à progression ou toxicité intolérable. Les résultats étaient en faveur d'une amélioration

significative de la SG dans le bras PCB : Les médianes de SG étaient de 18,8 mois pour le bras PCB et de 16,1 mois pour le bras PC soit une réduction de 23 % du risque de décès en faveur du bras PCB (HR=0,77,  $p = 0,0167$ ) ([fig. 1](#)). La survie sans progression était également significativement supérieure dans le bras PCB (9,2 versus 7,3 mois, HR=0,61,  $p<0,0001$ ). Les analyses de SG retrouvent un bénéfice de l'ajout du bévacicumab dans tous les sous-groupes sauf chez les patients de PS 2 (3 % des inclusions) ([fig. 2](#)). Les toxicités sévères (grade  $\geq 3$ ) étaient globalement comparables entre les 2 bras, exception faite des effets indésirables de nature cardiovasculaire, hypertension artérielle et thromboses, qui étaient majorés dans le bras PCB ([fig. 3](#)). La qualité de vie a été évaluée par les questionnaires EORTC QLQ-C30 et Lung Cancer Symptom Score (LCSS)-Mésos. Les scores ne sont pas significativement différents entre les 2 bras sauf au niveau de la fatigue qui était moindre chez les patients du bras PCB que chez ceux du bras PC (28 % versus 18 %,  $p=0,046$ ). Les analyses translationnelles indiquent une valeur pronostique péjorative des concentrations sériques élevées de VEGF sans que celles-ci aient une valeur prédictive démontrée.

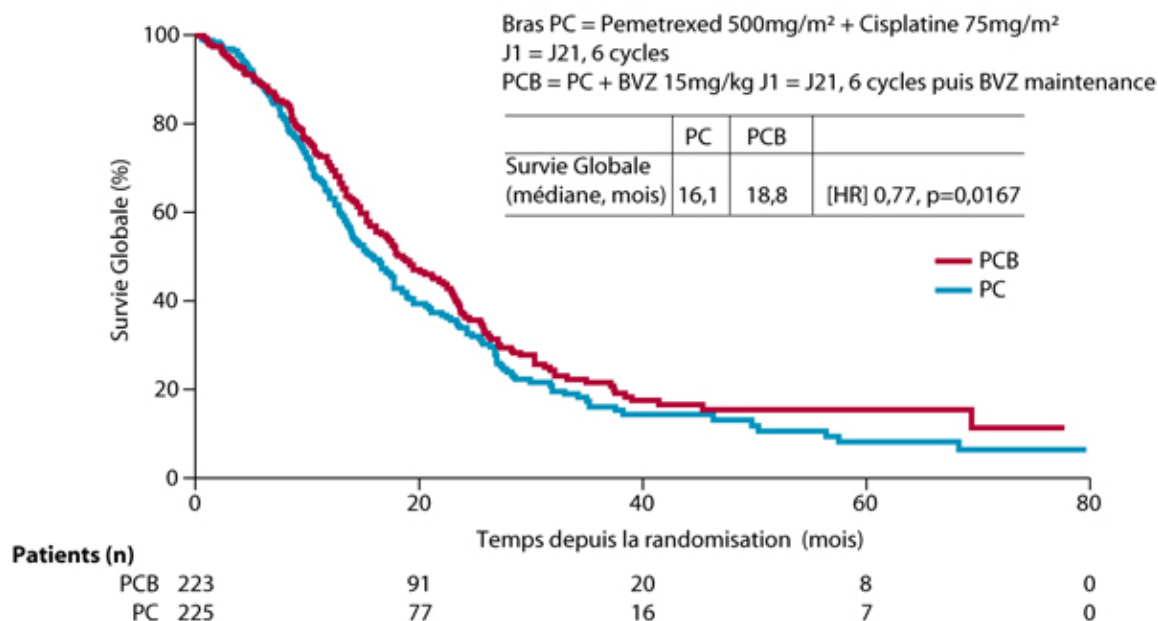
Cet essai positif montre un bénéfice en survie de la combinaison pémétréxed/ cisplatine/bévacicumab. Il a un fort impact sur les pratiques et son résultat a d'ores et déjà conduit à une modification des recommandations [[6](#), [7](#)]. Chez les patients de PS 0-1 atteints de MP non résécables, il faut maintenant se poser d'emblée la question de l'éligibilité au bévacicumab et de son association au protocole pémétréxed/ cisplatine. Les développements en cours dans le MP de l'immunothérapie (anti-PD1, anti-CTLA-4, anticorps anti-mésothéline) devront intégrer cette nouvelle référence thérapeutique [[8](#), [9](#)].

**Liens d'intérêts :** E. Dansin : Board Roche, Lilly, AstraZeneca.

## Références

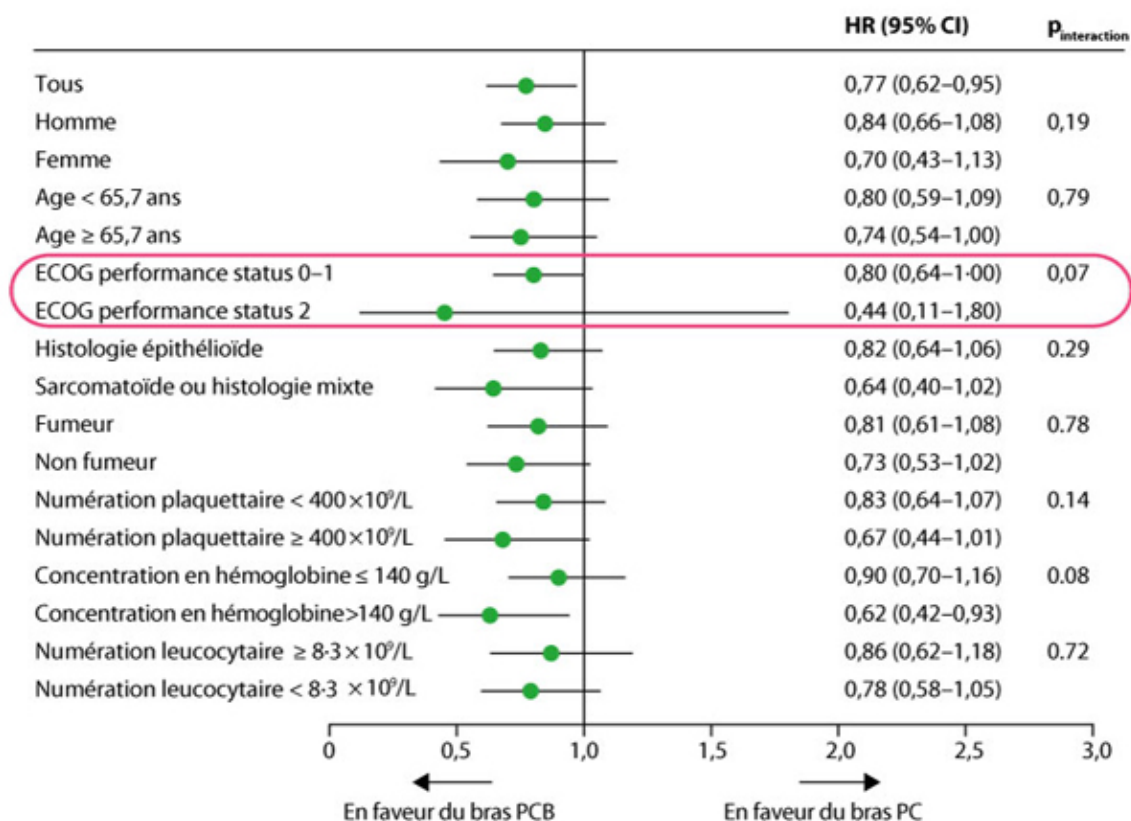
- [1] Røe OD, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. *Eur Respir Rev.* 2015;24:115-131.
- [2] Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2636-2644.
- [3] Strizzi L, Catalano A, Vianale G, et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma. *J Pathol.* 2001 Apr;193(4):468-75.
- [4] Greillier L, Tounsi A, Berenguer-Daizé C, et al. Functional Analysis of the Adrenomedullin Pathway in Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2016 Jan;11(1):94-107.
- [5] Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2015 Dec 21;pii:S0140-6736(15)01238-6.
- [6] <https://www.nccn.org>
- [7] <http://espacecancer.sante-ra.fr/>
- [8] Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for chemotherapy-resistant malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Respir Med.* 2015 Apr;3(4):301-9.
- [9] Gupta A, Hussein Z, Hassan R, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response relationship of amatuximab, an anti-mesothelin monoclonal antibody, in patients with malignant pleural mesothelioma and its application in dose selection. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Feb 22;

## Illustrations



Zalcman G. Lancet. 2015 Dec 21. pii: S0140-6736(15)01238-6.

**Figure 1.** Essai MAPS: résultat de survie globale



Zalcman G. Lancet. 2015 Dec 21. pii: S0140-6736(15)01238-6.

**Figure 2.** Essai MAPS: analyses de survie globale en fonction de sous groupes

|                                                   | PCB (n=222)    | PC (n=224)     |
|---------------------------------------------------|----------------|----------------|
|                                                   | Grade $\geq 3$ | Grade $\geq 3$ |
| Neutropénie                                       | 98 (44,1%)     | 100 (44,6%)    |
| Neutropénie fébrile                               | 4 (1,8%)       | 7* (3,1%)      |
| Thrombocytopénie                                  | 22 (9,9%)      | 21 (9,4%)      |
| Anémie                                            | 16 (7,2%)      | 30 (13,4%)     |
| Asthénie ou fatigue                               | 30 (13,5%)     | 28 (12,5%)     |
| Perte de poids                                    | 0              | 0              |
| Anorexie                                          | 5 (2,3%)       | 9 (4,0%)       |
| Constipation                                      | 2 (0,9%)       | 1 (0,4%)       |
| Diarrhée                                          | 1 (0,5%)       | 2 (0,9%)       |
| Mucite orale                                      | 2 (0,9%)       | 1 (0,4%)       |
| Nausée ou vomissement                             | 18 (8,1%)      | 18 (8,0%)      |
| Augmentation de la concentration de la créatinine | 8 (3,6%)       | 4 (1,8%)       |
| Hémorragie                                        | 2† (0,9%)      | 0              |
| Etat septique                                     | 3‡ (1,4%)      | 3 (1,3%)       |
| Enzymes hépatiques                                | 0              | 1 (0,4%)       |
| El cardiovasculaires                              | 64 (28,8%)     | 2 (0,9%)       |
| Hypertension                                      | 51 (23,0%)     | 0              |
| Événements thromboemboliques artériels et veineux | 13 (5,8%)      | 2 (0,9%)       |

Adapté de Zalcman G. Lancet. 2015 Dec 21. pii: S0140-6736(15)01238-6.

**Figure 3.** Essai MAPS: toxicités de grade  $\geq 3$