

Thorakoskopiekurs Halle 2022



Mesotheliom-therapeutische Optionen

Wolfgang Schütte
Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau



MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Conflict of interest statement

1. CEO function or direct job relationship - none
2. Advisory board function
Amgen; AstraZeneca; Boehringer; Bristol; Glaxo; Lilly;
Novartis; Roche
3. Stocks - none
4. Honoraria
Amgen; AstraZeneca; Boehringer; Bristol; Glaxo; Lilly;
MSD; Novartis; Roche
5. Research funding
Amgen; AstraZeneca; Lilly; Roche
6. Other financial relations - none

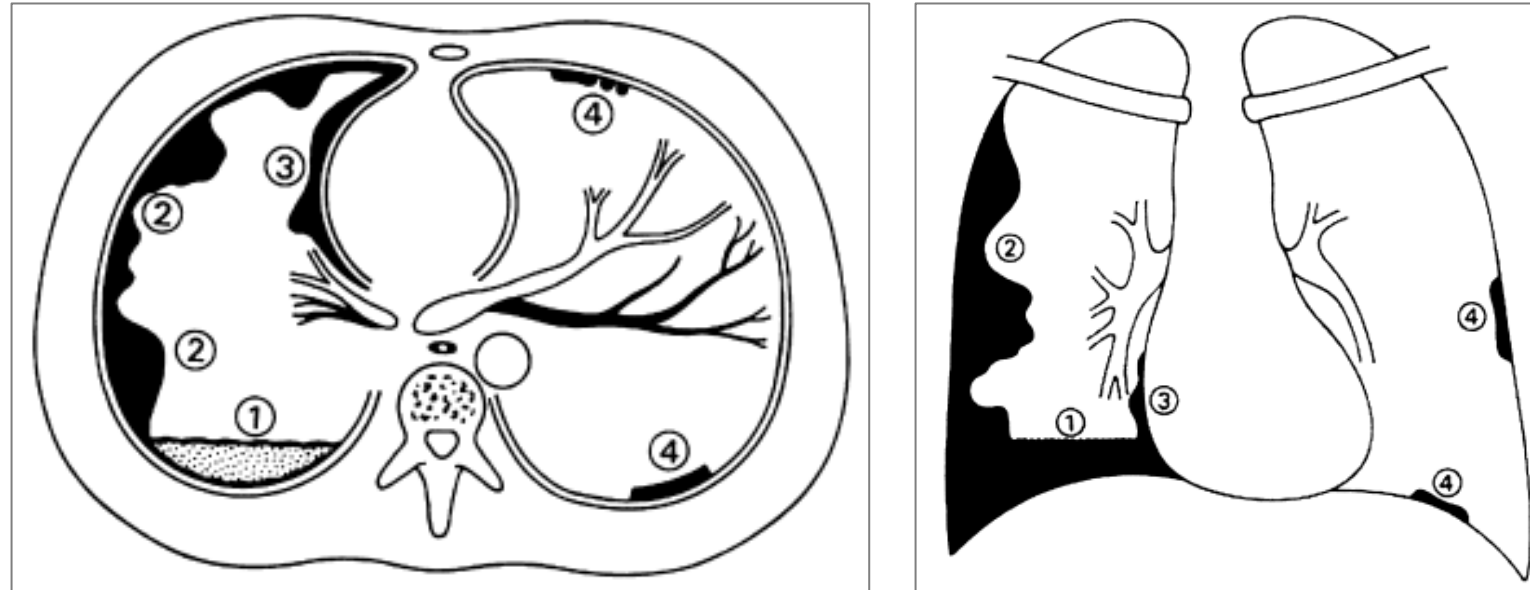


**MARTHA
MARIA**

Unternehmen
Menschlichkeit

Therapie des MPM

International Mesotheliom Interest Group - IMIG



- | | |
|-----------------------|--------------------------|
| 1 Erguß | 2 Pleuratumor |
| 3 Pericardbeteiligung | 4 Kontralaterale Plaques |



MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Therapie des MPM

International Mesotheliom Interest Group - IMIG

Stadium Ia	T1a N0 M0
Ib	T1b N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium III	T3 oder N1-2 M0
Stadium IV	T4 oder N3 oder M1

T1a	parietale Pleura
T1b	parietale Pleura + viscerale Foci
T2	T1 + Diaphragmamuskulatur oder Lunge
T3	T2 + Mediastinum, Perikard, Brustwand
T4	>T3 z.B. Peritoneum, kontralat.P., Mediastinum



MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Therapie des MPM

Chirurgische Therapiemaßnahmen

Extrapleurale Pleuropneumonektomie mit Perikard- und Zwerchfellresektion

- potentiell kurativer Eingriff bei günstigen prognostischen Parametern und fehlendem mediastinalen LK-Befall

Pleurektomie/Dekortikation

- palliative Therapiemaßnahme zur Prävention und Therapie rezidivierender Ergüsse (Erfolgsrate ca. 70-85%)
- ein Vorteil durch Pleurektomie/Dekortikation für die ÜLZ ist nicht gesichert

Thorakoskopische Talkumpleurodese

- Behandlung rezidivierender Pleuraergüsse (Erfolgsrate ca. 85-90%).



**MARTHA
MARIA**

Unternehmen
Menschlichkeit

Therapie des MPM

Radiotherapie

- Palliation < 40 Gy nicht effektiv (1 von 23 Pt.)
Ball et al.1990
- Post EPP > 40 Gy möglich - Effektivität fraglich
Sugerbaker et al.1999
- Stichkanal 3x7 Gy - signifikante Reduktion
Boutin et al.1995

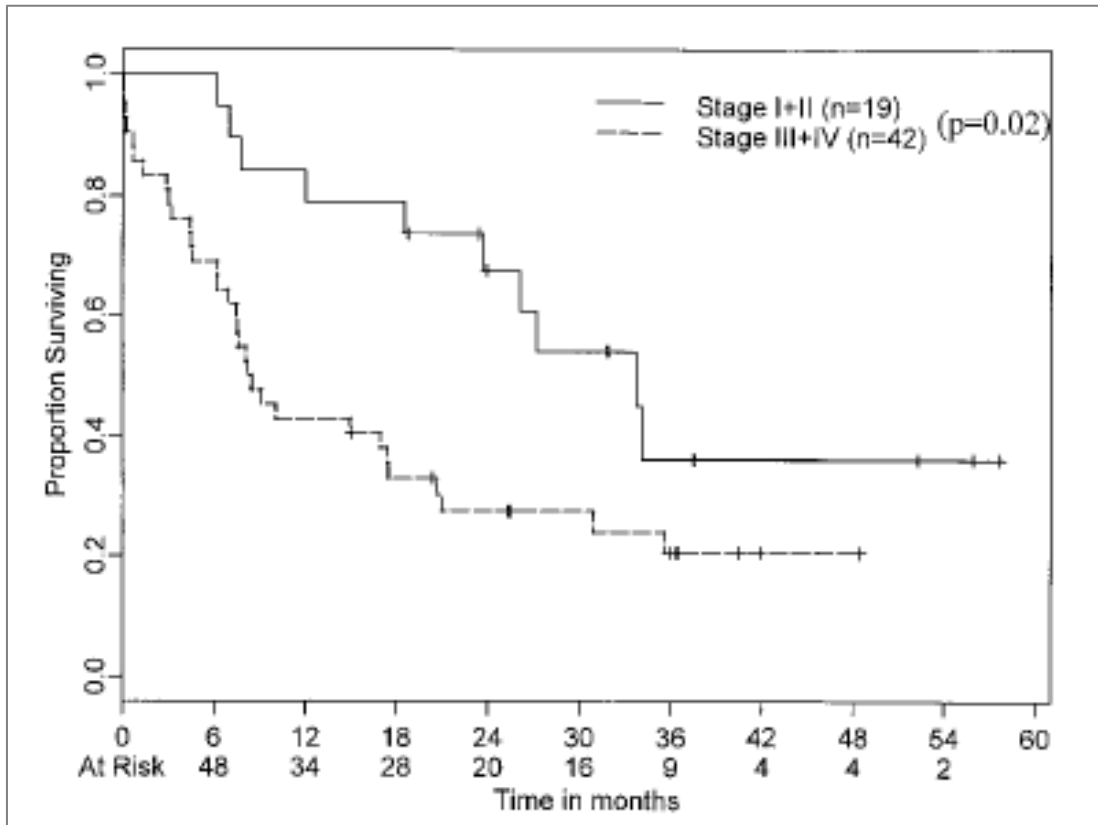


MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Systemische Therapie des MPM ?

A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma



Phase-II- Studie mit
EPP und 54 Gy Radiatio
n=54

Rezive: lokal	2
distant	30
beides	5



MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

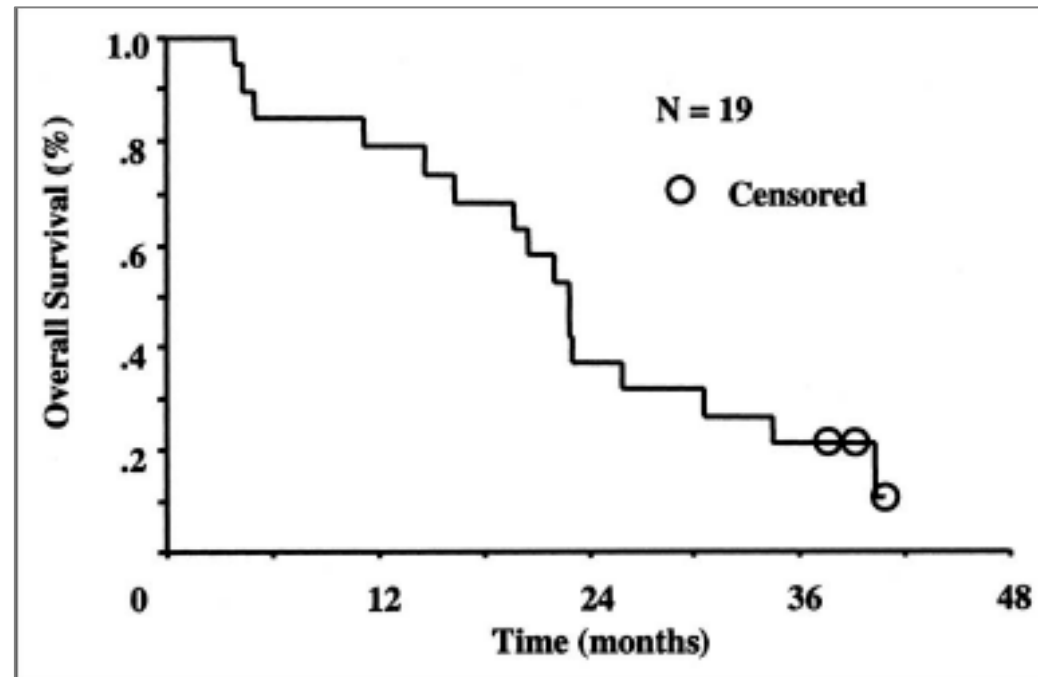
Therapie des MPM

Neoadjuvante Chemotherapie + extrapleurale Pneumonektomie
+/- Radiatio T 1-3 N0-2 M0

CT n=19 : 3 Zyklen Cisplatin/Gemcitabine

Op n=16 : Schwere Komplikation 6 ; Tod 0

RT n=13 : 30 Gy Hemithorax + 20 Gy Boost



Ergebnisse

ORR = 32%

MST = 23 mo

1-JÜ = 79%

2-JÜ = 37%

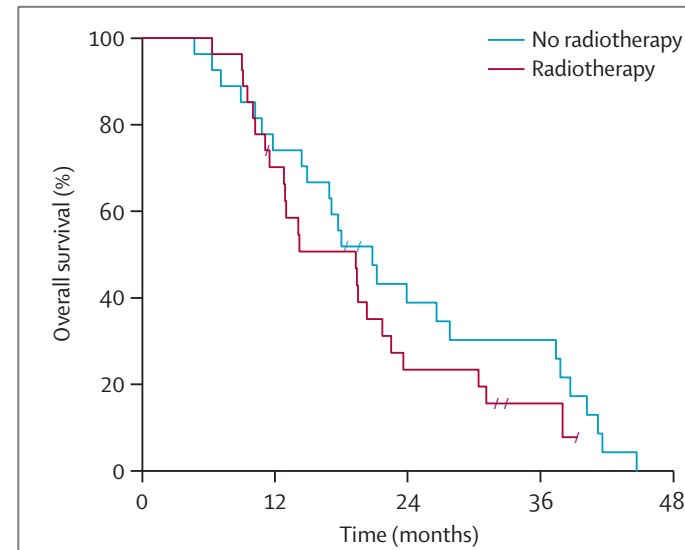
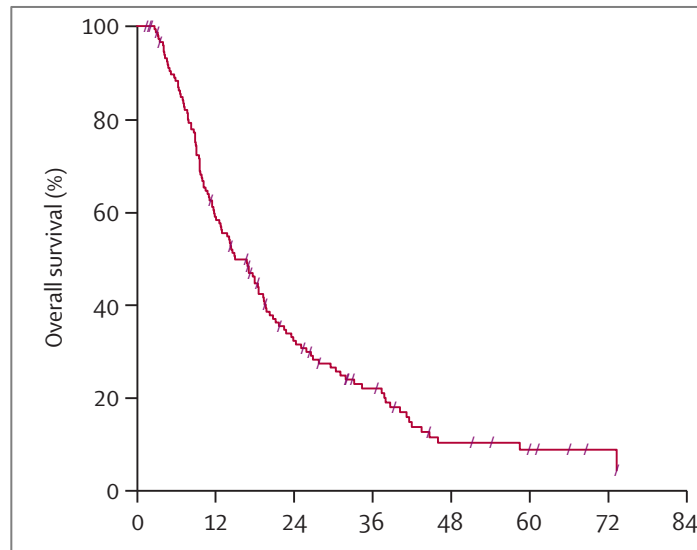


MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Systemische Therapie des MPM

Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial



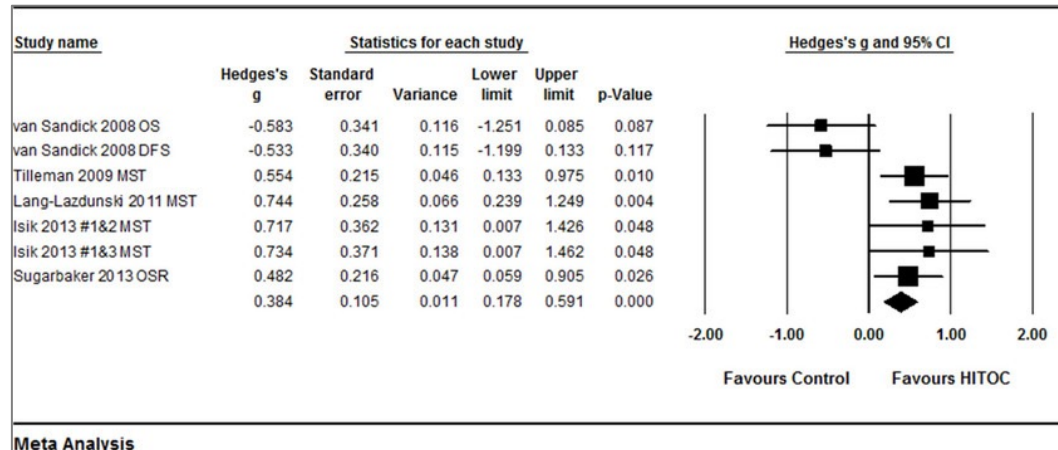
**MARTHA
MARIA**

Unternehmen
Menschlichkeit

Therapie des MPM

HITOC

Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy on the malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis



Zhao et al. Oncotarget 2017



MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Therapie des MPM

Was sagen die Studien aus?

- multimodale Therapie ist möglich - aber Notwendigkeit unklar ?
- Überleben im Stadium I und II deutlich besser als im Stadium III
- Fernrezidivrate hoch - Argument für Chemotherapie - Indiz!
- Konzeptstudien nötig - aber schwierig, da Therapiearten in Anwendung



MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Op vs RT als lokale Kontrolle
CT adjuvant vs. neoadjuvant
Op und RT überhaupt sinnvoll

Nur randomisierte Studien in dieser Situation sinnvoll

80-iger Jahre Phase II - Studien

Substanzen	n	ORR %	MST mo	Autor
Doxorubicin	66	11	7,4	Colbert et al. 1985
Cisplatin	59	14	7,9	Zidar et al. 1988
Carboplatin	88	11	8	Vogelzang et al. 1990
Methotrexat	60	37	11	Solheim et al. 1992

> Arch Geschwulstforsch. 1987;57(3):209-18.

Diffuse malignant mesothelioma of the pleura-- intrapleural treatment with doxorubicin

W Matzel, O Büchel

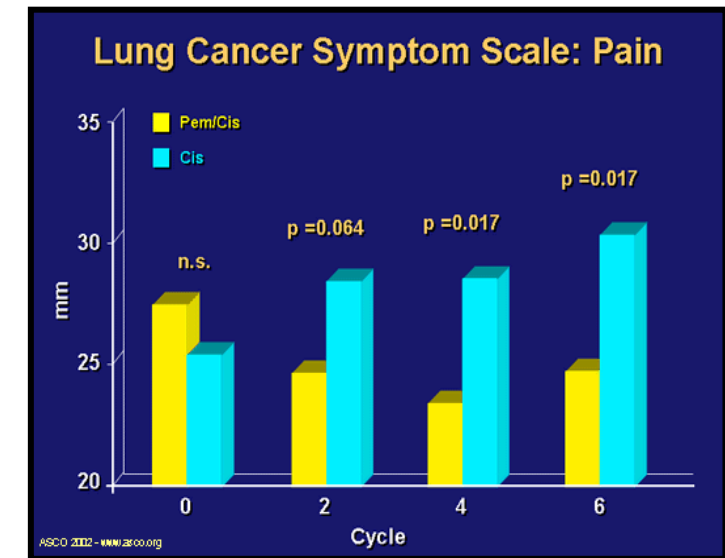
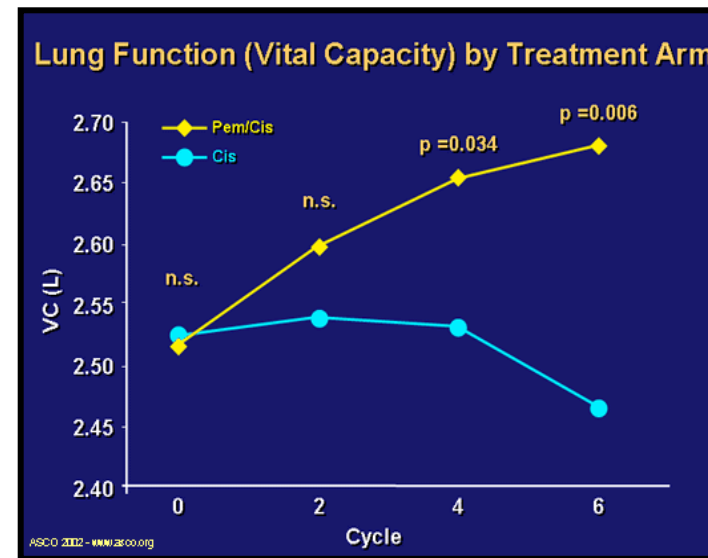
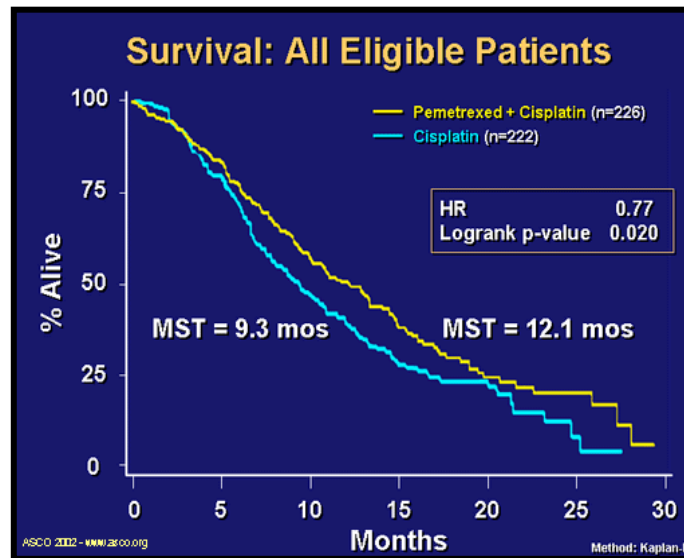


MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Systemische Therapie des MPM

Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma.

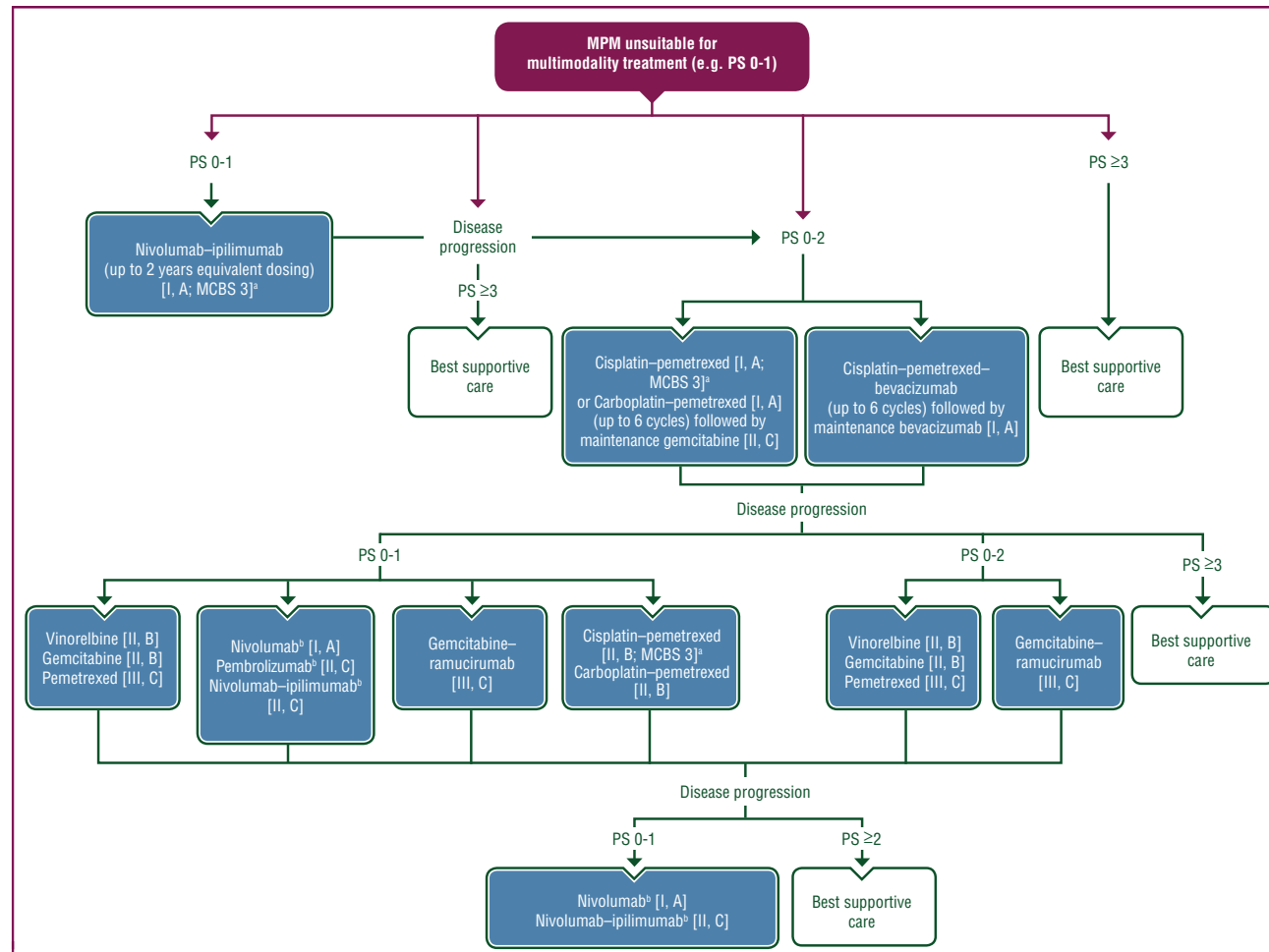


MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Systemische Therapie des MPM

Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [☆]

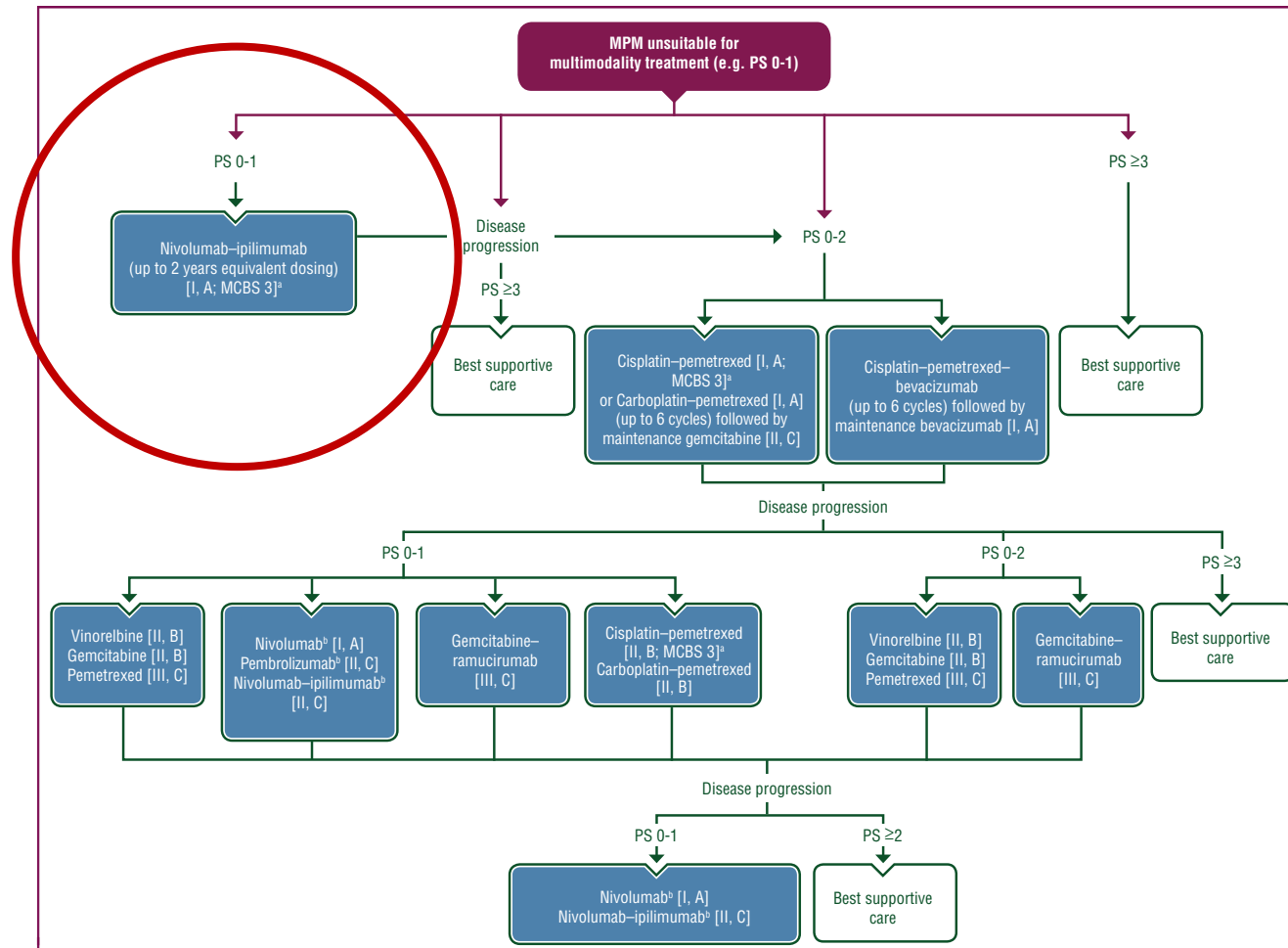


MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Systemische Therapie des MPM

Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [☆]

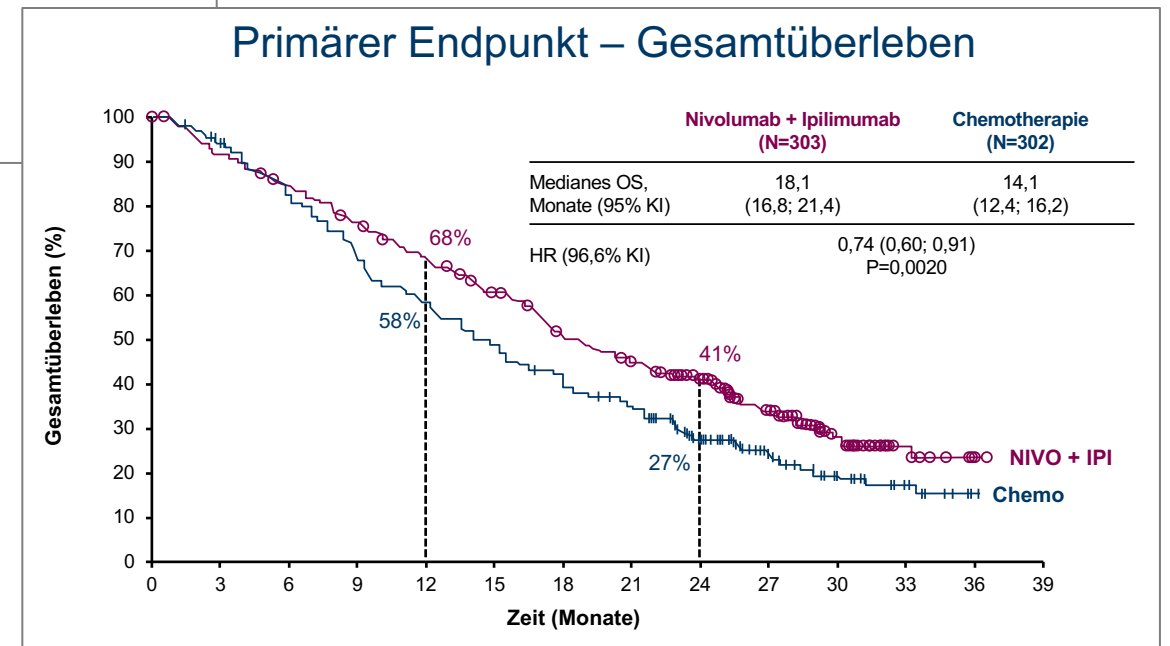
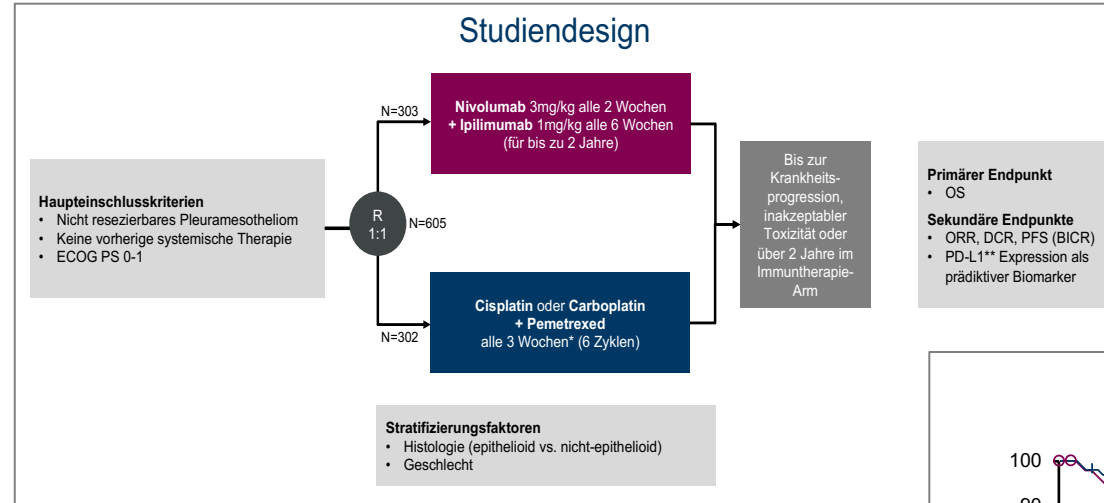


MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Immuntherapie beim Mesotheliom

Erstlinientherapie mit Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie beim nicht-resezierbaren malignen Pleuramesotheliom: CheckMate 743

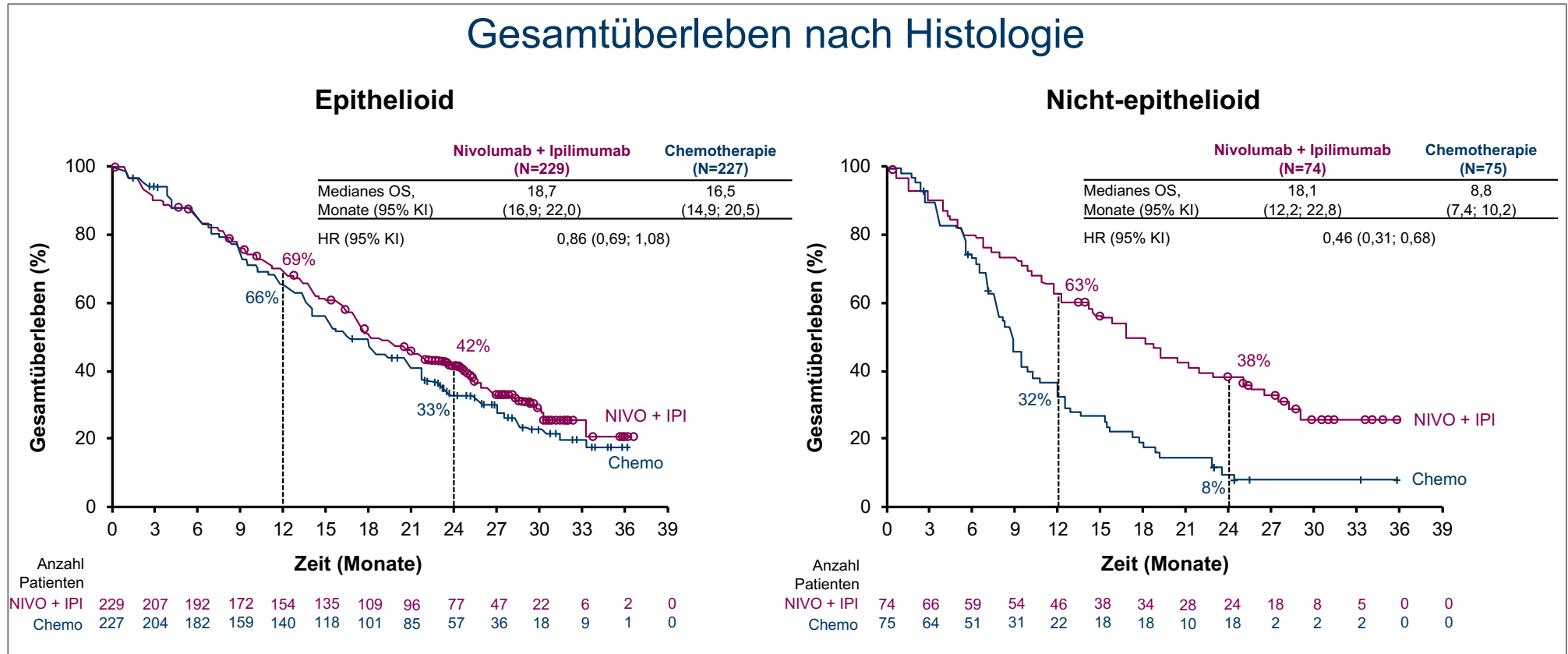


**MARTHA
MARIA**

Unternehmen
Menschlichkeit

Immuntherapie beim Mesotheliom

Erstlinientherapie mit Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie beim nicht-resezierbaren malignen Pleuramesotheliom: CheckMate 743



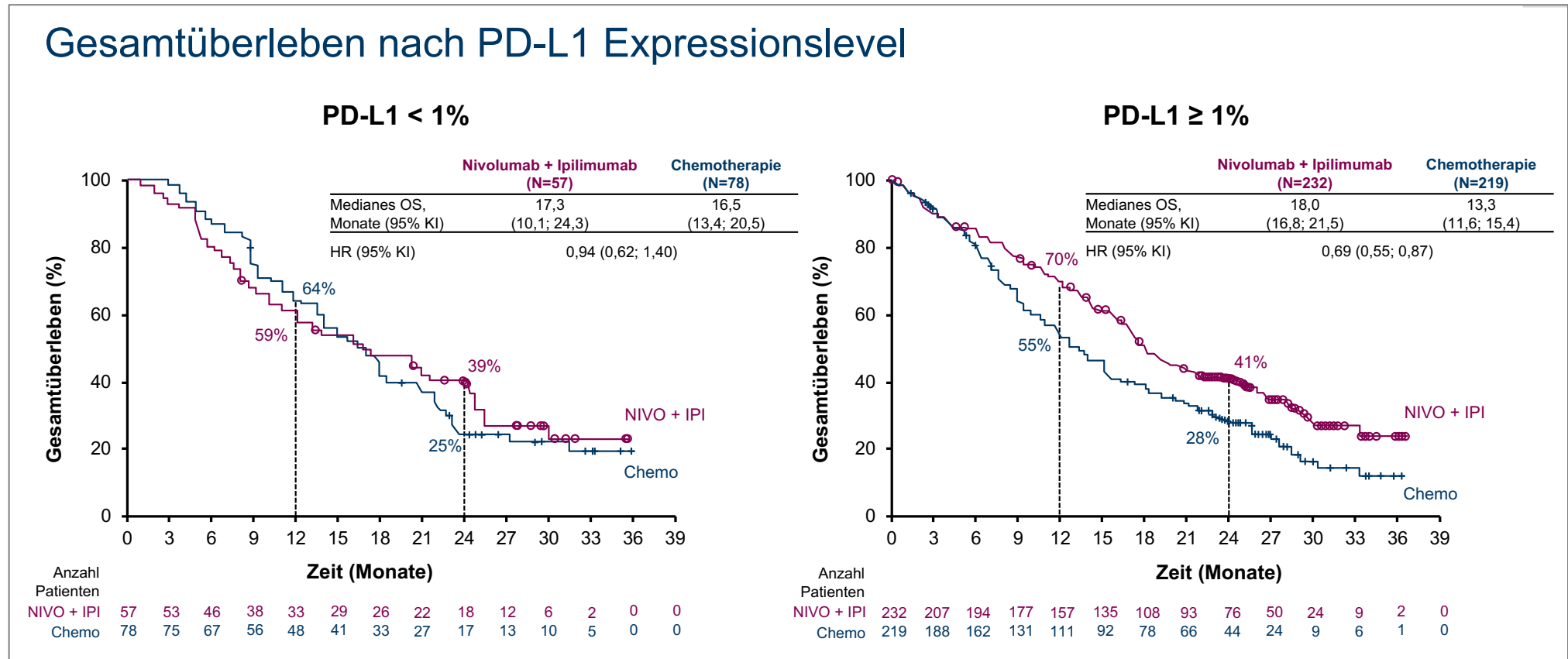
**MARTHA
MARIA**

Unternehmen
Menschlichkeit

Immuntherapie beim Mesotheliom

Erstlinientherapie mit Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie beim nicht-resezierbaren malignen Pleuramesotheliom: CheckMate 743

Gesamtüberleben nach PD-L1 Expressionslevel



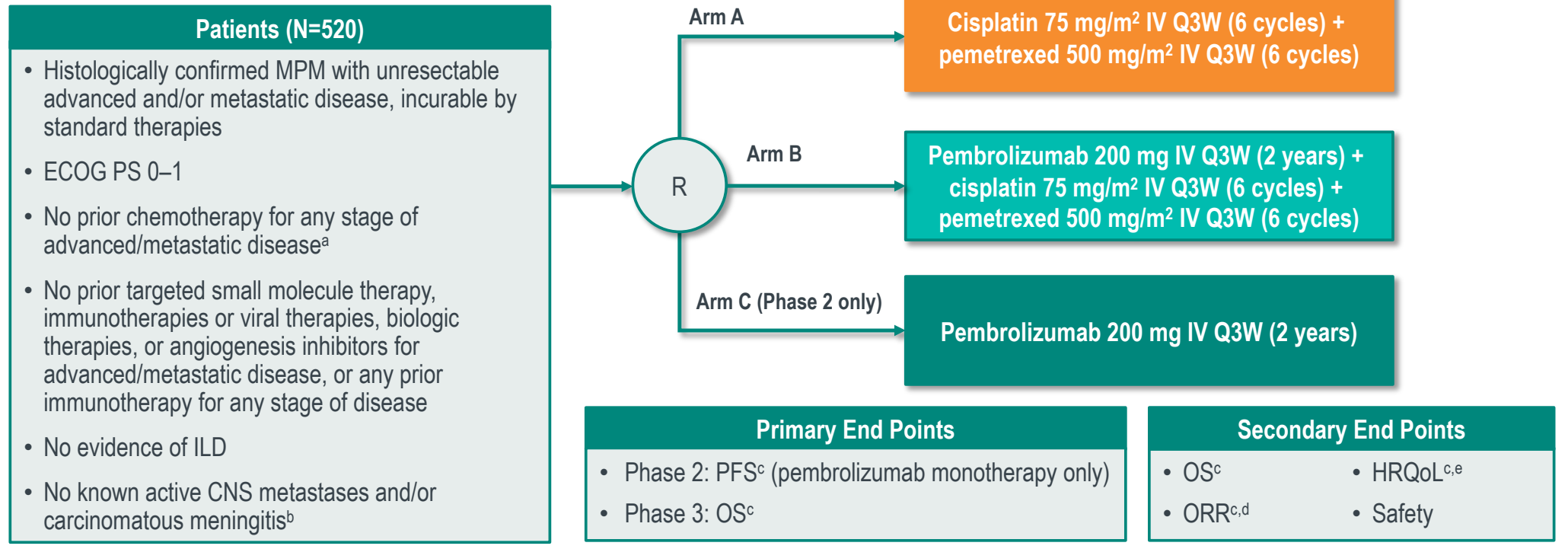
MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Systemische Therapie des MPM

IFCT-1901/KEYNOTE-483: Phase 2/3, Open-label Study of Pembrolizumab ± Chemotherapy in Patients With Advanced MPM

Cooperative Group Study

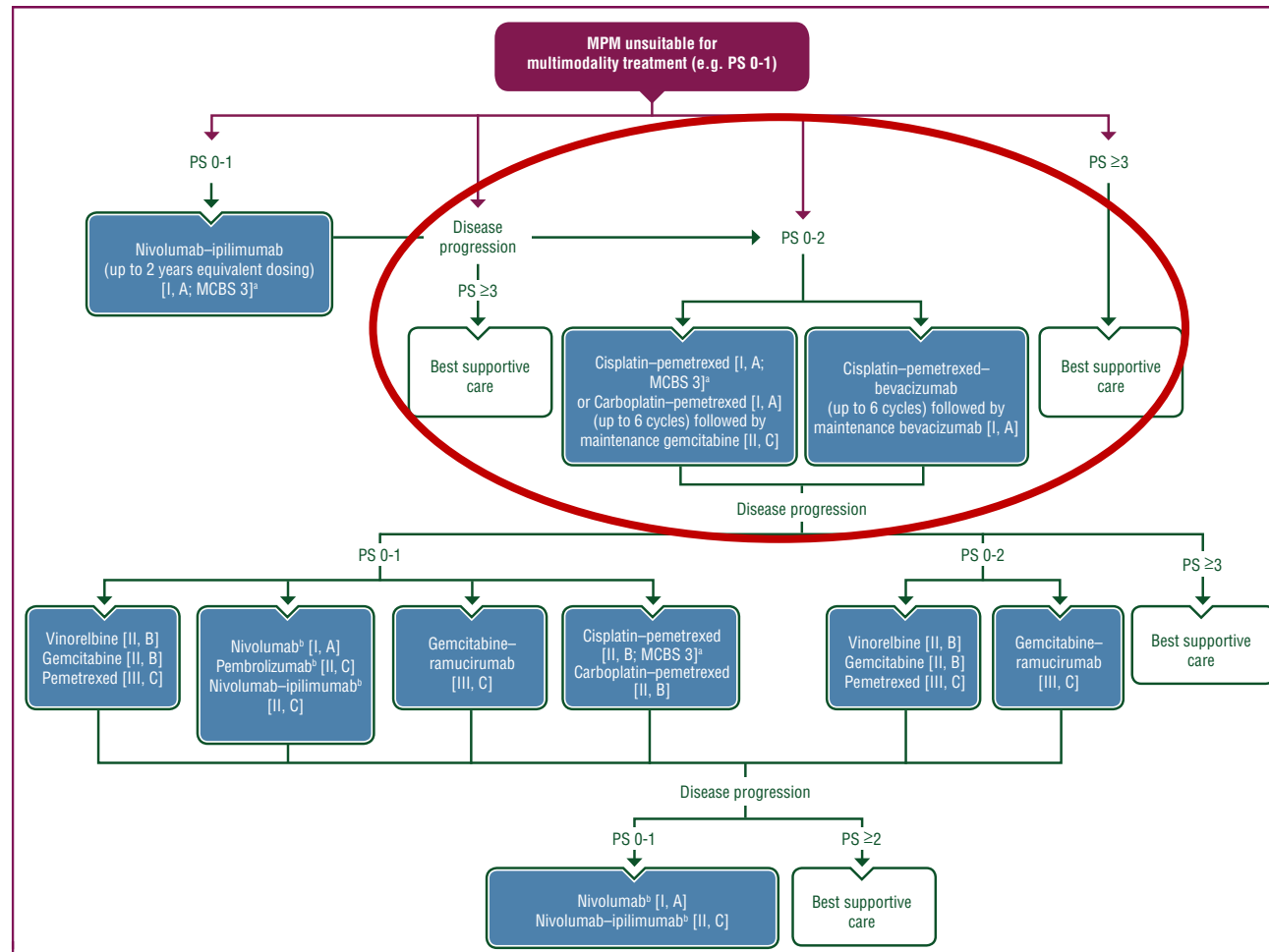


**MARTHA
MARIA**

Unternehmen
Menschlichkeit

Systemische Therapie des MPM

Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [☆]



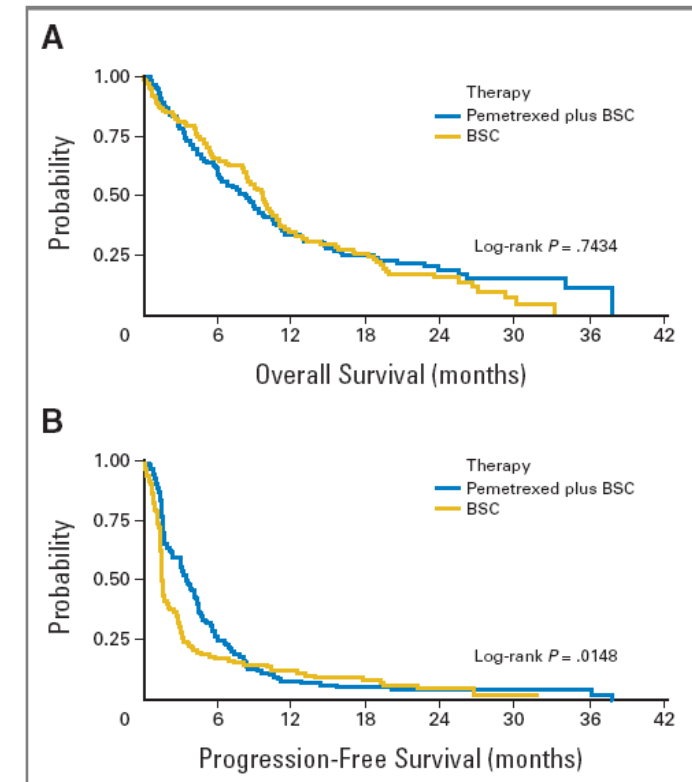
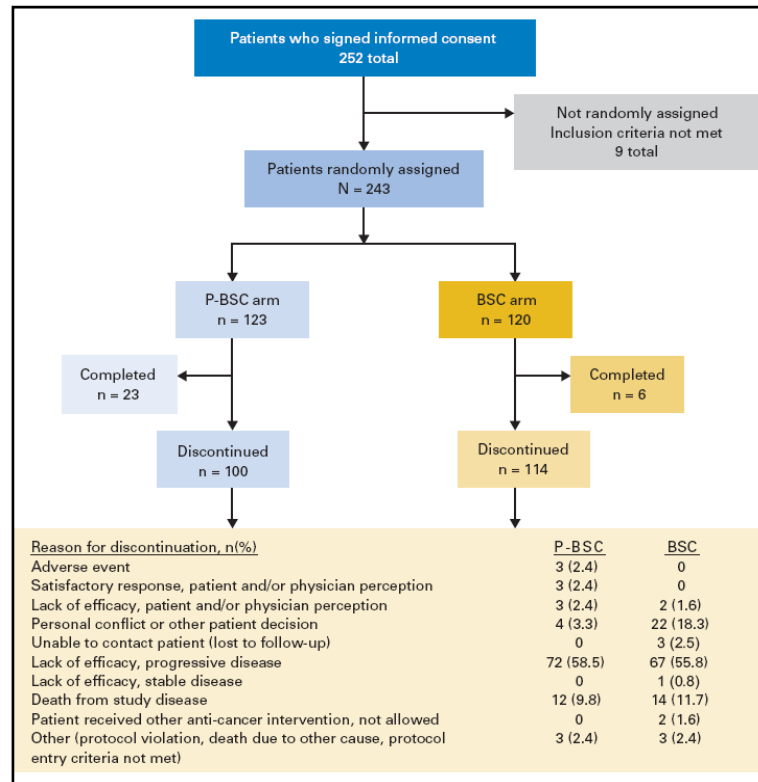
MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Systemische Therapie des MPM

Phase III Trial of Pemetrexed Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care in Previously Treated Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma

Jacek Jassem, Rodryg Ramlau, Armando Santoro, Wolfgang Schuette, Assad Chemaissani, Shengyan Hong, Johannes Blatter, Susumu Adachi, Axel Hanauske, and Christian Manegold



MARTHA
MARIA

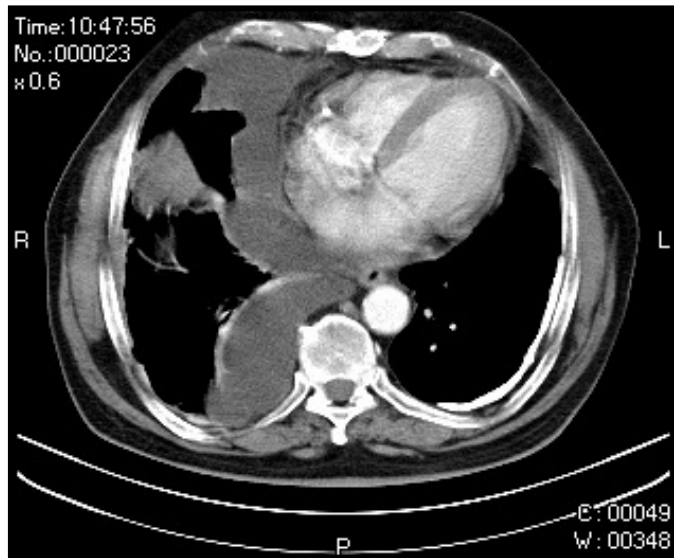
Unternehmen
Menschlichkeit

0er Jahre: Therapiedurchbruch 2nd line

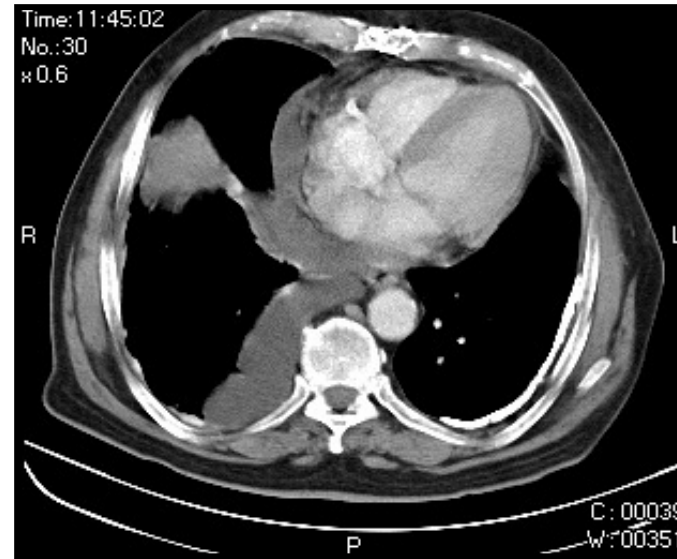
Second-line-Behandlung des malignen Pleuramesothelioms mit Pemetrexed (Alimta®) – eine Kasuistik

S. Nagel¹
E. Hobrack²
P. Jehle²
W. Schütte¹

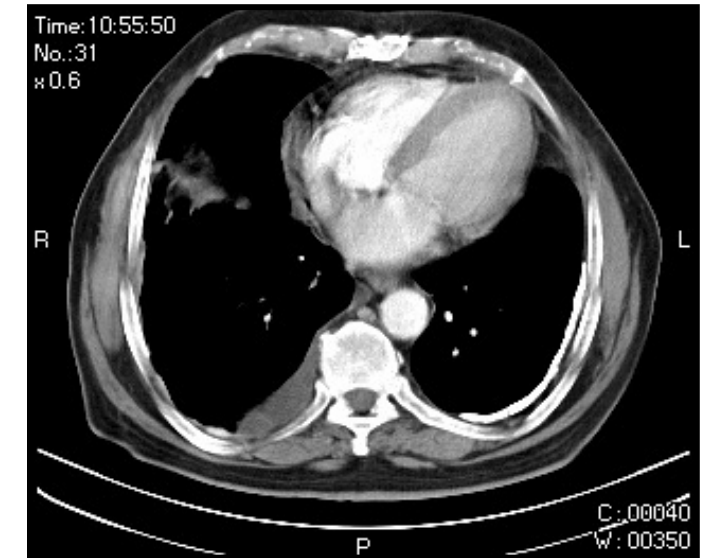
Vor Chemotherapie



Nach 3 Zyklen



Nach 6 Zyklen



Pat. 75 Jahre mit Gemcitabine / Oxaliplatin als Vortherapie mit PR

Nagel et al. Pneumologie 2005

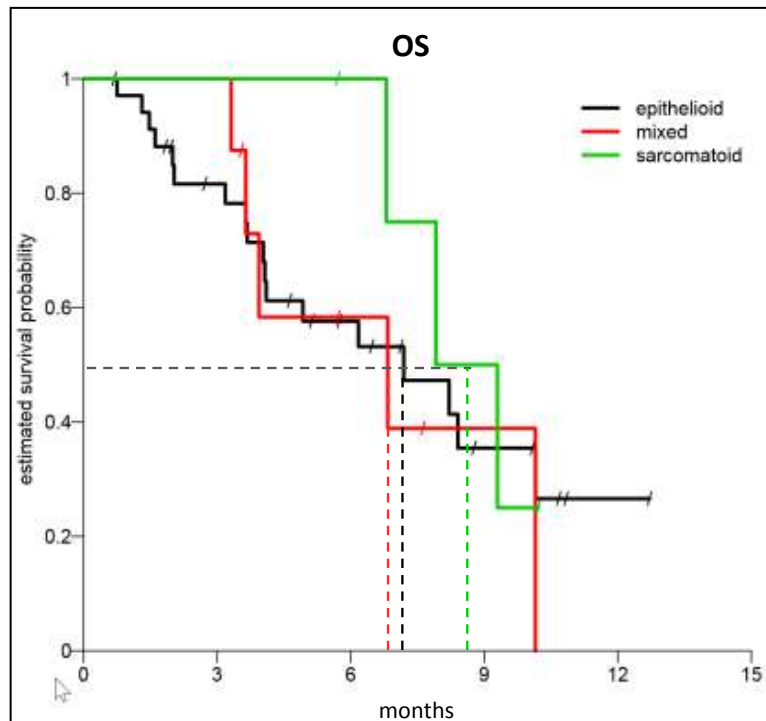


MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Systemische Therapie des MPM

PEMBROLIZUMAB AS SECOND OR FURTHER LINE TREATMENT IN RELAPSED MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA; A SWISS REGISTRY



	total	epithelioid	mixed	sarcomatoid
n	48	35 (73 %)	8 (17 %)	5 (10 %)
ORR	25 %	23 %	13 %	60 %
DCR	52%	43 %	63 %	100 %
mPFS (95% CI)	3.6mo (2.6-5.5)*	2.8 mo (2.1-4.2)	4.4 mo (2.9-NA)	7.3 mo (7.2-NA)
HR PFS <i>vs epith.</i>		NA	0.73 (0.30-1.78) p=0.489	0.22 (0.07-0.76) P=0.016
mOS (95% CI)	7.2mo (4.9-10.2)*	7.2 mo (4.1-NA)	6.8 mo (3.7-NA)	8.6 mo (6.8-NA)
HR OS <i>vs epith.</i>		NA	1.19 (0.44-3.22) P=0.732	0.66 (0.19-2.26) P=0.512

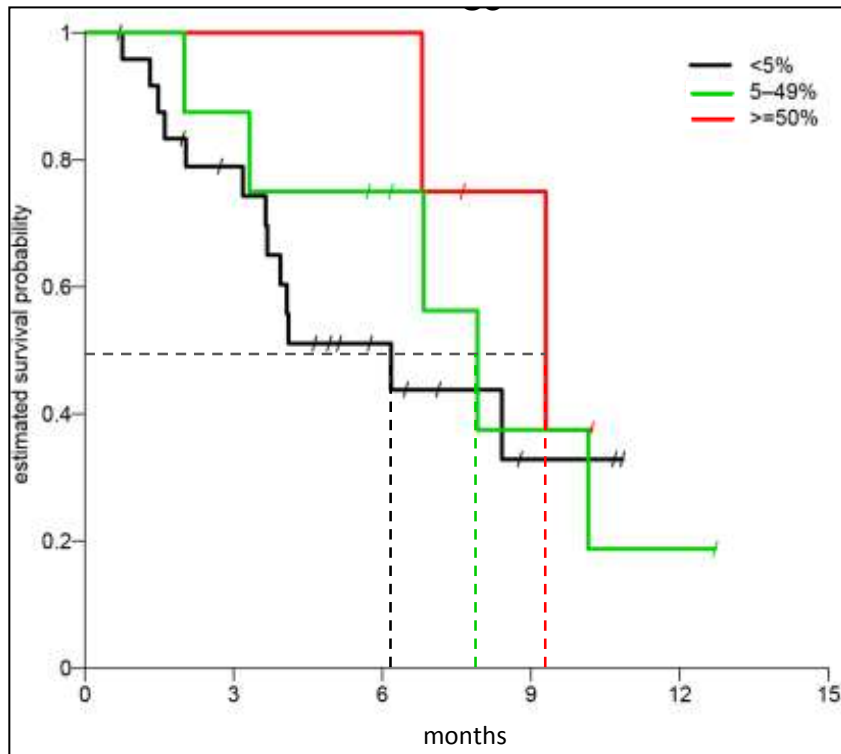


MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Systemische Therapie des MPM

PEMBROLIZUMAB AS SECOND OR FURTHER LINE TREATMENT IN RELAPSED MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA; A SWISS REGISTRY



	Total	PD-L1 <5%	PD-L1 5-49%	PD-L1 ≥50%
n	48	25 (67 %)	8 (22 %)	4 (11 %)
ORR	25 %	16 %	63 %	50 %
DCR	52%	32 %	88 %	100 %
mPFS (95% CI)	3.6mo (2.6-5.5)*	2.6 mo (2.0-3.8)	4.9 mo (3.7-NR)	6.7 mo (4.8-NR)
HR PFS vs <5%		NA	0.55 (0.23-1.31) p=0.177	0.27 (0.08-0.93) p=0.039
mOS (95% CI)	7.2mo (4.9-10.2)*	6.2 mo (3.7-NA)	7.9 mo (6.8-NR)	9.3 mo (9.3-NR)
HR OS vs <5%		NA	0.75 (0.27-1.14) p=0.595	0.44 (0.10-2.00) p=0.291

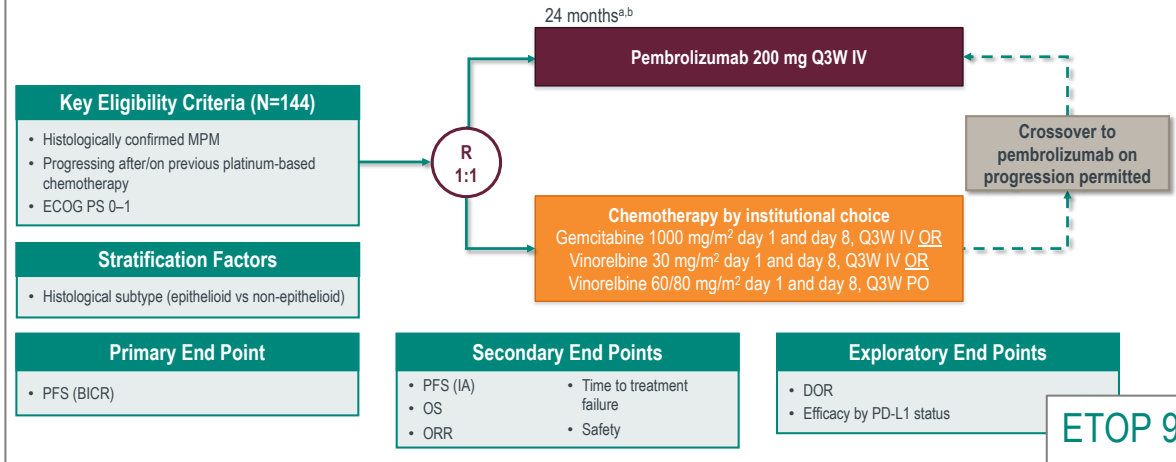


MARTHA
MARIA

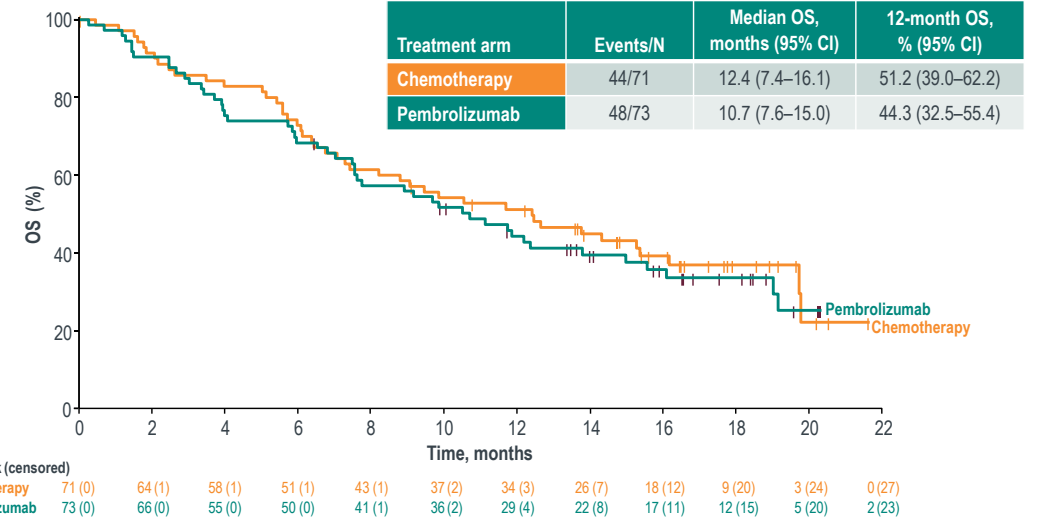
Unternehmen
Menschlichkeit

Systemische Therapie des MPM

ETOP 9-15 PROMISE-meso: Phase 3 Study of Pembrolizumab vs Chemotherapy in Previously Treated Patients With MPM



ETOP 9-15 PROMISE-meso: OS

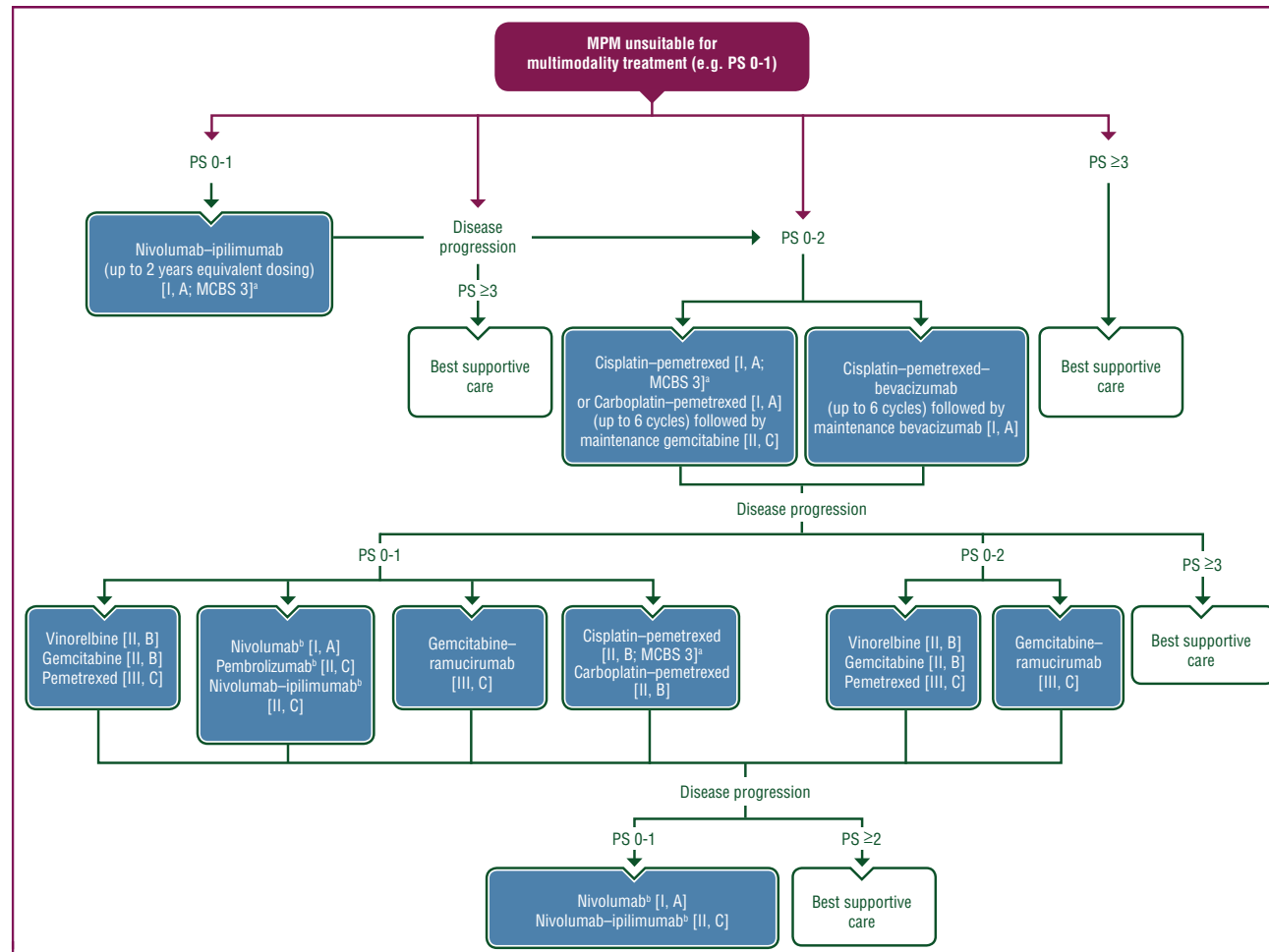


MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit

Systemische Therapie des MPM

Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [☆]



MARTHA
MARIA

Unternehmen
Menschlichkeit