

Tumeurs urologiques autres que prostatiques

Urological tumours other than prostate tumours

Philippe Beuzeboc*



Cancer du testicule

Consensus et revues générales

◆ *Mise à jour de la conférence européenne de consensus sur le diagnostic et le traitement des tumeurs germinales du testicule*

Il s'agit de la version actualisée de la référence sur le sujet parue en 2004. La vaste majorité des recommandations reste évidemment valide trois ans après (1).

Ceux qui préfèrent le français peuvent lire le *Bulletin du cancer*, dans lequel est publiée une revue systématique des données de la littérature sur les traitements après orchidectomie (2).

Tumeurs de stade I

◆ *Séminome de stade I : actualisation de l'étude MRC/EORTC*

Lors de la session plénière du congrès de l'ASCO, R.T. Oliver (3) a présenté l'actualisation, après un suivi de 6,5 ans, de l'étude MRC TE19/EORTC 30982, qui comparait, dans les séminomes du testicule de stade I, une radiothérapie lombo-aortique conventionnelle à la dose de 20 à 30 Gy à un cycle de carboplatine (ASC = 7). Avec le traitement standard de radiothérapie, le taux de récurrence est d'environ 5 %, ce qui justifie un rattrapage par chimiothérapie permettant une curabilité de quasiment 100 %. Mille quatre cent soixante-dix-sept patients ont été randomisés entre 1996 et 2001, 573 dans le bras carboplatine et 904 dans le bras radiothérapie. Vingt-neuf patients ont rechuté dans le bras carboplatine (5 %), versus 37 dans le bras radiothérapie (4 %).

◆ *Analyse de la survenue des tumeurs controlatérales dans l'étude MRC/EORTC*

Le nombre de nouveaux cancers primitifs a été respectivement de 7 (1 %) et de 25 (3 %), celui de

tumeurs testiculaires controlatérales de 2 (0,3 %) et de 15 (1,7 %) : ces résultats sont en faveur du bras chimiothérapie, et peuvent constituer un paramètre à inclure dans la discussion avec le patient, qui prendra la décision finale. L'expérience d'une récurrence controlatérale est psychologiquement difficile, même si elle ne met pas en jeu le pronostic vital.

◆ *Faut-il modifier nos modalités de surveillance dans les cas de séminome de stade I*

G.M. Mead et al. (4) ont analysé les caractéristiques des rechutes de séminomes de stade I à partir d'une cohorte de 2 466 patients ayant été inclus entre 1989 et 2001 dans 3 études randomisées du MRC. Les patients bénéficiaient d'une surveillance clinique et biologique par dosage des marqueurs tous les 3 mois la première année et tous les 4 mois la deuxième, tous les 6 mois la troisième et, ensuite, une fois par an. Une radiographie thoracique était réalisée à 6, 12, 20, 30 et 36 mois et un scanner abdomino-pelvien et thoracique à 12, 24 et 36 mois.

L'immense majorité des rechutes survient dans les 2 ans. Il serait temps, au vu de ces données, alors que les séminomes de stade I représentent près de la moitié des diagnostics initiaux de cancer testiculaire, de redéfinir des standards de surveillance afin d'éviter des irradiations et des coûts inutiles.

◆ *Tumeurs germinales non séminomateuses de stade I à haut risque : un cycle de BEP adjuvant*

D.H. Westermann et al. (5) ont rapporté les excellents résultats à long terme d'une série consécutive de 44 patients présentant une tumeur de stade I à haut risque (emboles vasculaires et carcinome embryonnaire majoritaire > 50 %). Un seul a présenté une rechute à 13 mois (deux ont eu un cancer controlatéral à distance). Un cycle de BEP adjuvant apparaît comme une option thérapeutique dans cette situation.

* Département d'oncologie médicale, Institut Curie, Paris.

Résumé

Dans les cancers du rein métastatiques, l'évérolimus (RAD001), un inhibiteur de mTOR, a montré son efficacité après traitement antiangiogénique dans une vaste étude de phase III. Dans les séminomes de stade I, l'actualisation de l'étude MRC TE19/EORTC 30982 a confirmé les résultats comparables obtenus par un cycle de carboplatine (ASC = 7) et par une radiothérapie conventionnelle lombo-aortique.

Mots-clés

Cancer du testicule
Cancer de la vessie
Cancer du rein
Chimiothérapie
Radiothérapie
Traitement ciblé

Highlights

A large phase III trial has demonstrated the efficacy of everolimus (RAD001), an mTOR inhibitor, in metastatic kidney cancers after antiangiogenic treatments. In stage I seminomas, the updated analysis of the MRC TE19/EORTC 30982 study has confirmed the similar results obtained with one course of carboplatin compared to conventional radiotherapy.

Keywords

Testicular cancer
Bladder cancer
Kidney cancer
Chemotherapy
Radiotherapy
Targeted treatments

Formes à pronostic intermédiaire et à mauvais pronostic

◆ Tumeur germinale non séminomateuse : résultats de l'étude T93 du Groupe d'étude des tumeurs uro-génitales

L'étude T93 du GETUG (6) a inclus 190 patients entre 1994 et 2000, randomisés entre 4 cycles de BEP (bléomycine, étoposide et cisplatine) et 4 à 6 cycles alternant CISCA (cisplatine, cyclophosphamide, adriamycine) et VB (vinblastine, bléomycine). Avec une médiane de suivi de 7,8 ans, les taux de survie à 5 ans étaient respectivement de 69 % et de 59 % (hazard-ratio [HR]=0,73 ; IC₉₅ : 0,46-1,18 ; p=0,24). En raison d'une efficacité identique et d'une moindre toxicité, 4 cycles de BEP demeurent le standard.

Masses résiduelles après chimiothérapie

◆ Intérêt du PET scan dans les séminomes : une mauvaise valeur prédictive positive

L'exérèse est recommandée pour des masses supérieures à 3 cm. Dans une étude prospective allemande portant sur 20 patients (7), la corrélation entre les données du PET scan et la persistance de lésions actives histologiques (3 patients) sur les pièces opératoires a été complète (il n'y a pas eu de faux négatifs). En revanche, 9 patients avaient des résultats faussement positifs. On peut conclure à une valeur prédictive négative correcte (1 ; IC₉₅ : 0,63-1), mais à une mauvaise valeur prédictive positive (0,25 ; IC₉₅ : 0,05-0,57).

◆ Pronostic et traitement optimal en cas de cellules tumorales viables après chimiothérapie et marqueurs normaux : résultats d'une étude internationale (sCR2) validant l'index pronostique sCR1 (surgical complete response)

Les données collectées à partir de 61 patients provenant de 13 institutions (8) ont montré que, avec un suivi médian de 5,4 ans, la survie sans progression (SSP) était de 65 % et la survie globale (SG) de 72 %.

Une exérèse complète des lésions, des lésions viables < 10 % et le classement dans le groupe à bon pronostic de la classification de l'International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) représentent des facteurs favorables de survie sans rechute.

Les patients étaient répartis en 3 groupes pronostiques : aucun facteur de risque (bon pronostic), 1 facteur de risque (pronostic intermédiaire) ou 2 à 3 facteurs de risque (mauvais pronostic). Les SSP à 5 ans ont été respectivement de 92 %, 78 % et 42 % pour les 3 groupes (p=0,002), et les SG à 5 ans de 90 %, 86 % et 52 % (p=0,009).

Une chimiothérapie complémentaire ne se justifie pas chez les patients du groupe à bon pronostic, mais l'exérèse chirurgicale doit être absolument complète.

Rechutes

◆ Pronostic et facteurs prédictifs de survie des patients en rechute tardive

Une analyse, effectuée par l'équipe du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) de New York (9), portant sur 75 patients traités entre 1990 et 2004 et présentant une rechute tardive (médiane de 6,9 ans ; extrêmes : 2,1-37,7 ans), rétro-péritonéale dans 75 % des cas, a retrouvé une survie spécifique à 5 ans de 60 % (IC₉₅ : 46-71). La survie spécifique à 5 ans des patients ayant pu bénéficier d'une exérèse chirurgicale complète au moment de la récurrence (n=45) était de 79 %, versus 36 % en l'absence de résection complète, ce qui témoigne de l'importance d'une chirurgie complète dans ces situations.

◆ Oxaliplatine/paclitaxel dans les formes réfractaires au cisplatine ou à mauvais pronostic de rechute (entre le deuxième et le sixième mois après la fin du traitement par cisplatine)

Une étude de phase II multicentrique française (10) a évalué l'association tous les 21 jours d'oxaliplatine (130 mg/m²) et de paclitaxel (175 mg/m²). Vingt-sept patients, lourdement prétraités, avec une médiane de 2 lignes de chimiothérapie à base de cisplatine (1-5), dont 16 réfractaires absolus, ont été inclus. Aucune rémission complète n'a été observée. Après une médiane de suivi de 65 mois, 2 patients sont encore en vie.

◆ Métastases cérébrales de tumeurs germinales non séminomateuses

K. Oechsle et al. (11) ont procédé à une analyse rétrospective des caractéristiques et du pronostic

de 69 patients se présentant, soit initialement (n=50), soit au moment de la première rechute (n=19), avec des métastases cérébrales et traités par chimiothérapie à fortes doses. Les patients présentant initialement des métastases cérébrales avaient une élévation des HCG dans 88 % des cas et des métastases cérébrales dans 90 % des cas. Quarante-six pour cent des patients ont répondu à la chimiothérapie à fortes doses, 40 % ont été traités par radiothérapie; 44 % avaient une survie prolongée après le premier traitement et 16 % après un traitement de rattrapage. Tous les patients en rechute de métastases cérébrales présentaient initialement des HCG élevées et des métastases pulmonaires; 78 % ont été traités par chimiothérapie, 90 % par radiothérapie et 63 % par chirurgie.

Au total, 60 % des patients avec métastases cérébrales initiales et 26 % des patients en rechute cérébrale ont survécu.

Les effets à long terme de l'irradiation peuvent être sévères. D.M. Doyle et L.H. Einhorn (12) ont rapporté des effets délétères tardifs (médiane de 72 mois) de l'irradiation cérébrale, du type leuco-encéphalopathie multifocale progressive, chez 5 patients traités pour des métastases cérébrales de tumeurs germinales non séminomateuses.

Tumeurs infiltrantes de la vessie

Biologie

◆ Famille ErbB

Les profils d'expression des récepteurs de la famille ErbB peuvent avoir une signification pronostique, comme le montrent les travaux canadiens de l'équipe de l'université McGill (13) à partir d'une cohorte de 248 patients. Des expressions élevées de l'*epidermal growth factor receptor* (EGFR) ou basses d'ErbB-4 (au contraire du niveau d'expression d'ErbB-2 et ErbB-3) étaient associées de façon statistiquement significative à un grade élevé et à des tumeurs invasives ainsi qu'à des survies sans récurrence (SSR) et des SG plus courtes.

◆ Potentiel de ciblage d'HER2

Une équipe japonaise (14) a évalué le potentiel de ciblage d'HER2 dans une série limitée de 40 tumeurs infiltrantes pT2-pT4. Si, en immunohistochimie (IHC), le taux de "surexpression" retrouvé était de 42,5 % (17 tumeurs sur 40), seules 5 tumeurs (12,5 %) présentaient une amplification d'HER2 lors de l'analyse en FISH. Une étude multicentrique française réalisée sur plus de 1000 tumeurs invasives

(publication en cours) a montré que le pourcentage d'amplifications était en fait beaucoup plus faible (5 %). Il faut se méfier des données obtenues sur des séries limitées.

◆ Marqueurs moléculaires

Dans l'avenir, la prise en charge des cancers de vessie passera par des tests moléculaires pour faciliter le diagnostic de la présence de cellules tumorales, définir le pronostic individuel et éventuellement suggérer des thérapeutiques ciblées (15-17).

Il est désormais clairement établi qu'il existe dans la cancérogenèse des tumeurs de la vessie deux voies moléculaires bien distinctes :

- d'une part, celle des tumeurs papillaires (Ta), les principaux marqueurs moléculaires étant les mutations de Hras (*human ras*) et de FGFR3 (*fibroblast growth factor receptor 3*) ainsi que des délétions du chromosome 9 (9q);
- d'autre part, la voie du carcinome in situ (CIS) évoluant vers l'infiltration du muscle vésical, ses principaux marqueurs moléculaires étant les mutations de p53 et de Rb ainsi que celles de PTEN.

Les mutations de Hras et de FGFR3 sont observées dans 75 % des lésions superficielles de bas grade cellulaire, mais pas dans les CIS. À l'opposé, l'altération de p53 (mutations des exons 5 à 11) et la perte de fonction du gène Rb sont notées dans 60 % des lésions infiltrantes.

Les délétions de 3p, 5q, 10q (locus PTEN), 11p, 13q (locus RB), 17p (locus P53) et 18q (locus DCC) sont absentes ou très rares dans les tumeurs Ta, mais très fréquemment retrouvées dans les tumeurs invasives.

Ces différents marqueurs moléculaires devraient à l'avenir permettre de mieux identifier le profil tumoral vésical pour définir le risque évolutif et orienter le traitement.

◆ La survivine, biomarqueur de détection et de pronostic

La survivine est un membre d'une famille de protéines antiapoptotiques, surexprimée dans de nombreuses tumeurs mais rarement détectée dans des tissus adultes différenciés. Elle semble être un marqueur prometteur diagnostique, pronostique et prédictif de la réponse à des traitements intravésicaux et systémiques. Dans des modèles précliniques, l'inhibition de son expression induit une apoptose spontanée ou causée par la chimiothérapie (18).

Chirurgie

◆ *Cystectomie avec préservation de la prostate : expérience de l'institut Montsouris (19)*

Cette approche chirurgicale ne peut se concevoir en alternative à la cysto-prostatectomie totale que chez des patients hautement sélectionnés. Elle expose au risque d'évolution tumorale du carcinome urothélial, mais également à celui d'un éventuel carcinome prostatique.

Entre octobre 1992 et juin 2004, 117 patients ont été sélectionnés pour ce type d'approche : 9 ont subi une cysto-prostatectomie après constatation peropératoire d'une atteinte prostatique. Les taux de récurrence locale et métastatique à 20 mois ont été respectivement de 4,7 % et de 34 %. La SG à 5 ans était de 67 %, les taux de survie sans maladie de 77 % pour les pT2N0 et de près de 44 % pour les pT3N0 et de 22 % pour les pN+. Six cancers de la prostate ont été diagnostiqués. Les auteurs ont conclu que les résultats étaient assez comparables à ceux des cysto-prostatectomies et que, avec un *screening* approprié, le risque de cancer de la prostate clinique "significatif" apparaissait faible.

Facteurs pronostiques

◆ *Nomogrammes*

S.F. Shariat et al. (20) ont fait une analyse systématique des nomogrammes utilisés dans les cas de cancer de la vessie. Huit des 11 moyens prédictifs publiés ont été validés.

◆ *Supériorité de la densité de l'atteinte ganglionnaire sur le statut ganglionnaire selon la classification TNM*

Une analyse rétrospective portant sur 248 patients (21) provenant de 2 centres américains (162 patients du MSKCC et 86 patients du MD Anderson Cancer Center), présentant des métastases ganglionnaires après cystectomie radicale (sans chimiothérapie néo-adjuvante), a montré des survies spécifiques de 57,4 % à 2 ans et de 36,6 % à 5 ans. La médiane de densité ganglionnaire était de 20 %. La survie spécifique à 5 ans était de 54,6 % lorsque cette densité était inférieure ou égale à 20 %, et de 15,3 % sinon. Le statut ganglionnaire était réparti de la façon suivante : 32 % de pN1 (n = 78), 51 % de pN2 (n = 127), 17 % de pN3 (n = 43). En analyse multivariée, seule la densité ganglionnaire supérieure à 20 % conservait une valeur prédictive négative sur la survie spécifique à 5 ans, même en cas de chimiothérapie adjuvante.

Les mêmes conclusions peuvent être tirées pour les tumeurs urothéliales du haut appareil (22).

Chimiothérapies néo-adjuvante et adjuvante

◆ *Chimiothérapie néo-adjuvante par gemcitabine + cisplatine*

Les données rétrospectives du MSKCC de New York concernant 42 patients traités avant cystectomie par 4 cycles néo-adjuvants de gemcitabine et de cisplatine révèlent un taux de pT0 de 26 % (IC₉₅ : 14-42) et une absence de lésions infiltrantes (< pT2) dans 36 % des cas (IC₉₅ : 21-52) comparables aux données rétrospectives obtenues avec le MVAC dans une série de 54 patients (28 % de pT0 et 35 % de lésions < pT2) [23].

◆ *Chimiothérapie néo-adjuvante par paclitaxel, carboplatine et gemcitabine dans les cancers localement avancés (T2 avec hydronéphrose ou T3)*

Cette triple association de paclitaxel (200 mg/m², J1), de carboplatine (ASC = 5, J1) et de gemcitabine (800 mg/m², J1 et J8) a été évaluée dans une étude de phase II portant sur 68 patients répartis en 2 bras (24). Dans le bras I, 31 patients présentaient une tumeur T2 avec hydronéphrose ou T3 ; dans le bras II, 37 patients présentaient une tumeur T4 ou N+. Le taux de pT0 dans le bras I était de 22 % en intention de traitement (ITT). Il y a eu 7 décès (5 durant la chimiothérapie et 2 après cystectomie).

◆ *Préservation vésicale par résection complète et chimiothérapie systémique (3 cycles) dans des cas sélectionnés de tumeur invasive avec persistance de lésions microscopiques résiduelles après résection transurétrale complète (les tumeurs résiduelles macroscopiques après résection transurétrale et les tumeurs avec hydronéphrose ou métastatiques étant exclues)*

Une équipe espagnole (25) a rapporté les résultats d'une étude de phase II non randomisée ayant inclus 146 patients, 75 ayant opté pour une préservation de la vessie, 71 ayant choisi la cystectomie. Les survies spécifiques étaient de 64,5 % à 5 ans et de 59,8 % à 10 ans, sans différence significative par rapport au bras cystectomie (p = 0,544). Les patients présentant des lésions résiduelles microscopiques après résection transurétrale complète (RTU) pourraient être de bons candidats à des traitements conservateurs de vessie en utilisant 3 cycles de chimiothérapie complémentaire.

◆ **Chimiothérapie adjuvante : résultats négatifs d'une étude italienne de phase III interrompue prématurément du fait d'un recrutement insuffisant, comparant chimiothérapie par cisplatine et gemcitabine immédiate et retardée**

Les données des études adjuvantes randomisées sont très limitées, réduites à des études portant sur de petits nombres de patients. La méta-analyse de ces essais ne permet pas de conclure, du fait de la faiblesse des effectifs. F. Cognetti (26) a présenté au congrès de l'ASCO 2008 les résultats d'une étude qui devait inclure 610 patients pour détecter une amélioration de 10 % de la SG à 5 ans (25 % de réduction en HR). Cent quatre-vingt-quatorze patients ont finalement été randomisés. Avec un suivi médian de 27 mois, il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de SSR ($p=0,58$) ni de SG ($p=0,10$). En dépit de ses limites – absence de pouvoir statistique permettant de conclure –, cette étude représente l'essai le plus important en chimiothérapie adjuvante. Il sera difficile après elle de démontrer l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante dans les cancers de la vessie invasifs. Cela va-t-il remettre dans la pratique l'utilisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante, qui a, elle, prouvé son efficacité ?

Formes évoluées

◆ **Vinflunine**

La vinflunine est un nouveau poison du fuseau de la famille des vinca-alcaloïdes, développé en deuxième ligne de traitement du cancer de la vessie, seul ou en combinaison avec d'autres cytotoxiques. Ses toxicités sont gérables et non cumulatives (27).

Il n'existe, en cas de cancer urothélial avancé, en deuxième ligne après une chimiothérapie à base de platine, aucun traitement standard. Les résultats d'essais de phase II avec la vinflunine, rapportés en 2006 par S. Culine, faisaient état d'un taux de réponse de 18 %, avec une SSP de 3 mois et une médiane de SG de 6,6 mois.

Au congrès de l'ASCO 2008, J. Bellmunt et al. (28) ont rapporté les résultats d'une étude randomisée (2:1) de phase III ayant comparé dans cette situation vinflunine (320 mg/m² tous les 21 j, avec une dose de départ de 280 mg/m² tous les 21 j en cas de *performance status* [PS] 1) + *best supportive care* (BSC) au BSC seul dans une série de 370 cancers urothéliaux avancés. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 du bras vinflunine ont été les neutropénies (50 %) et la constipation (16 %). En ITT, l'amélioration de la médiane de survie (6,9 mois versus 4,6 mois) n'était pas statistiquement significative

(HR=0,88 ; IC₉₅ : 0,69-1,12 ; $p=0,28$). Les seuls résultats positifs étaient relevés dans la population traitée ($p=0,04$).

◆ **Traitements antiangiogéniques**

Des essais débutent, qui évaluent notamment le sunitinib après une chimiothérapie de première ligne (29).

Cancer du rein

Traitement local

◆ **Cryothérapie : expérience de la Mayo Clinic**

Cette étude rétrospective (30) a concerné 115 tumeurs traitées chez 110 patients par cryothérapie percutanée. Leur taille moyenne était de 3,3 cm (1,5-7,3 cm). Le diagnostic de carcinome à cellules claires a été posé pour 52 des 90 tumeurs biopsiées (58 %). La plupart des patients (87 %) sont sortis de l'hôpital le lendemain. Il y a eu 7 complications majeures. Le traitement s'est déroulé avec succès dans 97 % des cas (110 cas sur 115). Il faudra attendre le suivi à long terme pour analyser la durée du contrôle tumoral.

◆ **Surveillance active des tumeurs de découverte fortuite chez des patients âgés**

Une étude rétrospective (31) portant sur 110 patients âgés de plus de 75 ans (médiane de 81 ans, 76 à 95 ans), avec un index médian de comorbidités de Charlson de 2, initialement simplement soumis à une surveillance active entre janvier 2000 et décembre 2006, a montré que la croissance annuelle moyenne était de 0,26 cm par an. Quatre patients (3,6 %) ont dû être traités du fait de la progression tumorale entre 12 et 54 mois après le diagnostic. À la fin de cette étude, 34 patients (31 %) étaient décédés d'autres causes.

Traitement adjuvant

◆ **Vaccination adjuvante**

Il n'a été retrouvé aucune différence significative en termes de SSR (HR=0,92 ; IC₉₅ : 0,72-1,16 ; $p=0,50$) dans une large étude randomisée comparant, chez 818 patients présentant un cancer du rein localisé à risque élevé de récurrence après néphrectomie, un vaccin adjuvant autologue, HSPPC-96 (*tumour-derived heat-shock protein-peptide complex*, ou vitespen), à une simple observation (32). En revanche, notons que, dans le sous-groupe de stades I et II prédéfini pour des analyses ultérieures, le taux de rechute est à la limite

de la significativité (15,2 % pour le bras vaccination, versus 27 % ; HR=0,57 ; IC₉₅ : 0,32-1,02 ; p=0,056).

Facteurs pronostiques

◆ *Nomogramme pronostique des formes métastatiques*

Aux critères de R.J. Motzer et à ceux du groupe français d'immunothérapie, il va falloir ajouter un nomogramme pronostique (33), qui devra être validé. Il inclut la calcémie, le nombre de sites métastatiques, la néphrectomie préalable, la présence de métastases pulmonaires ou hépatiques, le taux d'hémoglobine et de plaquettes (thrombocytose), le PS (ECOG), l'intervalle libre après le diagnostic, les taux de phosphatase alcaline et de LDH.

Formes métastatiques

◆ *Cytokines dans les formes métastatiques à bon pronostic : modalités d'utilisation de l'interleukine 2*

S'il reste une place pour les cytokines, elle se limite aux formes métastatiques à bon pronostic (un seul site métastatique). Une étude randomisée du Groupe français d'immunothérapie (34) ayant inclus 155 patients a montré qu'il n'y avait pas d'avantage à utiliser l'interleukine 2 en combinaison avec l'interféron en intraveineux plutôt qu'en sous-cutané.

◆ *Efficacité du sunitinib et du sorafénib dans les cancers métastatiques papillaires et chromophobes*

L'expérience rapportée par 5 institutions françaises (35) a montré que, dans une série de 41 cancers papillaires (77 %) et de 12 cancers chromophobes (23 %), 3 (25 %) des cancers chromophobes ont répondu à un traitement par sunitinib ou sorafénib, avec une SSP de 10,6 mois, alors que 2 (4,8 %) des cancers papillaires ont présenté une réponse objective (RO), avec une SSP de 7,6 mois. La SSP des patients traités par sunitinib a été de 11,9 mois, versus 5,1 mois avec le sorafénib (p < 0,001).

◆ *Le sorafénib chez les patients âgés*

L'étude rétrospective de phase III Global (sorafénib versus placebo) portant sur l'efficacité et la tolérance du sorafénib dans un sous-groupe de patients âgés de plus de 70 ans (n=115) par rapport à une population de moins de 70 ans (n=787) a montré que la médiane de SSP et le bénéfice clinique étaient similaires dans les 2 groupes. Les effets indésirables étaient gérables quel que soit l'âge (36).

◆ *Tolérance et toxicités des antiangiogéniques et des inhibiteurs de mTOR*

I. Bellmunt et al. (37) ont analysé le profil de tolérance et la prise en charge des effets indésirables du temsirolimus dans les formes métastatiques à mauvais pronostic. Une analyse portant sur 208 patients a montré que les principales toxicités de grade 3-4 sont l'anémie (13 %), les hyperglycémies (9 %) et l'asthénie (8 %) ; il a aussi été rapporté des hypercholestérolémies (1 %), des hypertriglycéridémies (3 %) et des hypophosphorémies (4 %). La survenue de pneumopathies est rare, mais la vigilance reste de mise.

N. Bhojani et al. (38) ont réalisé une revue systématique des effets indésirables du sorafénib, du sunitinib et du temsirolimus. Les toxicités de grade 3-4 rapportées vont de 1 à 13 % pour le sorafénib, de 1 à 16 % pour le sunitinib et de 1 à 20 % pour le temsirolimus. C'est le sunitinib qui provoque le plus de toxicités de grade 3-4 ; mais seules des études frontales permettraient de comparer les profils de tolérance.

Reconnaissance, prévention et prise en charge rapide des complications sont nécessaires pour éviter des réductions de dose qui pourraient compromettre l'efficacité thérapeutique. Cependant, il faut noter que l'analyse de la qualité de vie dans l'étude de phase III comparant interféron et sunitinib (39) a montré que celle-ci était meilleure sous sunitinib.

Évérolimus : étude NCT00410124 (40, 41)

L'évérolimus (RAD001) est un inhibiteur oral de mTOR. Quatre cent dix patients présentant un cancer du rein métastatique en progression sous traitement antiangiogénique par un inhibiteur du VEGFR ont été randomisés (randomisation 2:1) entre BSC + évérolimus oral à la dose quotidienne de 10 mg et BSC + placebo dans une large étude multicentrique internationale. Le traitement évalué selon des cycles de 28 jours était poursuivi jusqu'à progression ou intolérance. La dose pouvait être réduite en cas d'intolérance. La médiane de durée de traitement a été de 95 jours dans le bras évérolimus versus 57 jours dans le bras placebo. Il a été retrouvé une différence très significative en termes de médiane de SSP, qui constituait le critère de jugement principal de l'étude : 4 mois versus 1,9 mois (HR = 0,30 ; IC₉₅ : 0,22-0,40 ; p < 0,001). La médiane de SG était de 8,8 mois dans le bras placebo, non atteinte dans le bras évérolimus (p = 0,23). Les toxicités significative-

ment plus fréquentes dans le groupe évérolimus sont les stomatites (40 %), les rashes (26 %), les infections et les pneumopathies (8 %).

L'évérolimus devrait devenir le traitement standard de deuxième ligne.

◆ Nouvelles associations

Bévacizumab et évérolimus peuvent être associés à pleines doses, avec une toxicité acceptable (42). R.C. Whorf et al. (43) ont présenté les résultats d'une étude de phase II associant, chez 59 patients métastatiques inclus entre août 2006 et novembre 2007, bévacizumab (10 mg/kg/2 semaines i.v.) et évérolimus (10 mg/j p.o.) dans deux groupes de patients, l'un n'ayant jamais reçu de traitement ciblé, l'autre préalablement traité par un ou deux agents ciblés. Quatre-vingt-trois pour cent (n = 49) des patients ont reçu plus de 8 semaines de traitement (médiane

de 6 mois ; extrêmes : 1-16). Le taux de RO obtenu a été de 23 % (aucune réponse complète [RC], 7 réponses partielles [RP]) dans le bras non traité antérieurement et de 17 % dans le bras préalablement traité (aucune RC, 5 RP), avec respectivement 53 % et 59 % de stabilisation (notons que, sur 13 des 15 patients ayant reçu du sunitinib, 4 ont répondu et 9 sont restés stables).

La combinaison de sorafénib et de bévacizumab a montré, dans une étude de phase II (44), une activité clinique impressionnante, que les patients aient ou non été préalablement traités par cytokines, avec l'obtention d'une RP (régression de plus de 30 %) dans 52 % des cas (25 cas sur 48), dont 2 cas de forme sarcomatoïde, et une stabilisation dans 38 % des cas (18 cas sur 48). Onze patients sont toujours sous traitement après 13 à 32 mois. La médiane de SSP est de 14 mois (2-33 mois). ■

Références bibliographiques

- Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG). *Eur J Urol* 2008;53(3):478-96.
- Mottet N, Rousmans S, Culine S. Systematic review 2007: primary treatments of testicular germ cell tumors after radical orchidectomy. *Bull Cancer* 2008;95(2):205-34.
- Oliver RT, Mead GM, Fogarty PJ et al. Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: updated analysis of the MRC/EORTC randomized trial (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 1.
- Mead GM, Fossa SD, Oliver RT et al. Relapse patterns in 2,466 stage I seminoma patients entered into Medical Research Council randomised trials. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 5020.
- Westermann DH, Schefer H, Thalmann GN et al. Long-term follow-up results of 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 2008;179(1):163-6.
- Culine S, Kramar A, Theodore C et al. Randomized trial comparing bleomycin/etoposide/cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastine/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate and poor-risk metastatic nonseminomatous germ cell tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. *J Clin Oncol* 2008;26(3):421-7.
- Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *J Urol* 2008;179(3):936-40.
- Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol* 2008;19(2):259-64.
- Sharp DS, Carver BS, Eggener SE et al. Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5502-3.
- Theodore C, Chevreau C, Yataqhe Y et al. A phase II multicenter study of oxaliplatin in combination with paclitaxel in poor prognosis patients who failed cisplatin-based chemotherapy for germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2008;19(8):1465-9.
- Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F et al. Cerebral metastases in non-seminomatous germ cell tumour patients undergoing primary high-dose chemotherapy. *Eur J Cancer* 2008;44(12):1663-9.
- Doyle DM, Einhorn LH. Delayed effects of whole brain radiotherapy in germ cell tumor patients with central nervous system metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1300-2.
- Kassouf W, Black PC, Tuziak T et al. Distinctive expression pattern of ErbB family receptors signifies an aggressive variant of bladder cancer. *J Urol* 2008;179(1):353-8.
- Matsubara H, Yamada Y, Naruse K et al. Potential for HER-2/neu molecular targeted therapy for invasive bladder carcinoma: comparative study of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization. *Oncol Rep* 2008;19(1):57-63.
- Mitra AP, Cote RJ. Molecular pathogenesis and diagnostics of bladder cancer. *Annu Rev Pathol* 2008 [Epub ahead of print].
- Vrooman OP, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol* 2008;53(5):909-16.
- Shariat SF, Karakiewicz PI, Ashfaq R et al. Multiple biomarkers improve prediction of bladder cancer recurrence and mortality in patients undergoing cystectomy. *Cancer* 2008;112(2):315-25.
- Margulis V, Lotan Y, Shariat SF et al. Survivin: a promising biomarker for detection and prognosis of bladder cancer. *World J Urol* 2008;26(1):59-65.
- Rozet F, Lesur G, Cathelineau X et al. Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris long-term results. *J Urol* 2008;179(6):2170-4.
- Shariat SF, Margulis V, Lotan Y et al. Nomograms for bladder cancer. *Eur Urol* 2008;54(1):41-53.
- Kassouf W, Agarwal PK, Herr HW et al. Lymph node density is superior to TNM nodal status in predicting disease-specific survival after radical cystectomy for bladder cancer: analysis of pooled data from MDACC and MSKCC. *J Clin Oncol* 2008;26(1):121-6.
- Bolenz C, Shariat SF, Fernandez MI et al. Risk stratification of patients with nodal involvement in upper tract urothelial carcinoma: value of lymph-node density. *BJU Int* 2008 [Epub ahead of print].
- Dash A, Pettus JA, Herr HW et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer* 2008;113(9):2471-7.
- Smith DC, Mackler NJ, Dunn RL et al. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin and gemcitabine in patients with locally advanced carcinoma of the bladder. *J Urol* 2008;180(6):2384-8.
- Solsona E, Climent MA, Iborra I et al. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of a phase II non randomized comparative trial with radical cystectomy. *Eur Urol* 2008 [Epub ahead of print].
- Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin + gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy. An Italian multicenter randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 5023.
- Bellmunt J, Delgado FM, George C. Clinical activity of vinflunine in transitional cell carcinoma of the urothelium and other solid tumors. *Semin Oncol* 2008;35(3 Suppl. 3): S34-43.
- Bellmunt Molins J, von der Maase H, Theodore C et al. Randomised phase III trial of vinflunine plus best supportive care (B) versus B alone as 2nd line therapy after a platinum-containing regimen in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 5028.
- Bradley DA, Dunn R, Nanus D et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial of maintenance sunitinib versus placebo after chemotherapy for patients with advanced urothelial carcinoma: scientific rationale and study design. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5(7):460-3.
- Atwell TD, Farrell MA, Leibovich BC et al. Percutaneous renal cryoablation: experience treating 115 tumors. *J Urol* 1996;157(6):2136-40.
- Abouassaly R, Lane BR, Novick AC. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *J Urol* 2008;180(2):505-8.

Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite de la p. 49)

32. Wood C, Srivastava P, Bukowski R et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372(9633):145-54.
33. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;113(7):1552-8.
34. Négrier S, Perol D, Ravaud A et al. Randomized study of intravenous versus subcutaneous interleukin-2, and IFN alpha in patients with good prognosis metastatic renal cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(18):5907-12.
35. Choueiri TK, Plantade A, Elson P et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(1):127-31.
36. Eisen T, Oudard S, Szczylik C et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(20):1454-63.
37. Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J et al. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 2008;19(8):1387-92.
38. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;53(5):917-30.
39. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3763-9.
40. Motzer RJ, Escudier BJ, Oudard S et al. RAD001 plus best supportive care (BSC) versus BSC plus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma, that has progressed on VEGFr-TKI therapy; results from a randomized, double-blind, multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 5026.
41. Motzer RJ, Escudier BJ, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449-56.
42. Zafar Y, Bendell J, Lager J et al. Preliminary results of a phase I study of bevacizumab in combination with everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 3097.
43. Whorf RC, Hainsworth JD, Spigel DR et al. Phase II study of bevacizumab and everolimus (RAD001) in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 5010.
44. Sosman JA, Flaherty KT, Atkins MB et al. Updated results of a phase I trial of sorafenib and bevacizumab in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 5011.