

L'année 2015 dans les cancers urologiques

Tumeurs urothéliales

P. Beuzeboc*

Classification moléculaire des cancers urothéliaux : une signature pronostique et prédictive de l'intérêt d'une CT néo-adjuvante par MVAC dose-dense + bévacicumab

Le profil d'expression génique des tumeurs urothéliales envahissant le muscle suggère l'existence de 3 sous-types : basal, p53-like et luminal. Ils présentent des caractéristiques particulières d'agressivité, de prolifération et de sensibilité thérapeutique qui vont permettre, enfin, une prise en charge plus personnalisée (figure 1).

À partir d'un essai de phase II testant, chez 60 patients, une combinaison de CT néo-adjuvante par 4 cycles de MVAC (méthotrexate + vinblastine + doxorubicine + cisplatine) intensifié (dose-dense) + bévacicumab, D.J. McConkey et al. (1) ont publié les données d'efficacité des 3 sous-groupes. La survie à 5 ans est meilleure pour les tumeurs basales que pour les tumeurs luminales et p53-like (91 versus 73 et 36 % ; $p = 0,015$). Il n'y avait des métastases osseuses que dans le sous-groupe p53-like. Une cohorte séparée traitée par MVAC a confirmé le bénéfice en survie en fonction des sous-types génomiques, avec des taux de survie à 5 ans de 77 % pour les tumeurs basales, de 56 % pour les luminales et de 56 % pour les p53-like ($p = 0,021$) [figure 2].

La limite de cette publication tient aux faibles effectifs cliniques. Néanmoins, même s'ils nécessitent confirmation, les résultats sont très importants, notamment en ce qui concerne les tumeurs basales, qui bénéficient de façon importante d'une CT néo-adjuvante, alors qu'au contraire celle-ci apparaît inefficace pour les tumeurs p53-like. Il faudra dorénavant tenir compte, comme dans les cancers du sein, de l'appartenance à l'un des 3 sous-types génomiques.

Le phénotype basal est prédominant chez les Afro-Américains

J. Kardos et al. (2) ont rapporté les résultats d'une étude évaluant la proportion de phénotypes basaux et luminaux chez ces patients, en utilisant une méthode de classification selon les variations d'expression d'un ensemble de 47 gènes. Sur 2 cohortes indépendantes, une augmentation significative du phénotype basal par rapport au phénotype luminal a été retrouvée. Ces résultats fournissent une base rationnelle biologique pour mieux comprendre le pronostic plus péjoratif de ce groupe ethnique.

L'analyse des caractéristiques génomiques des cancers urothéliaux peut-elle améliorer la prise en charge des patients ?

L'équipe du Weill Cornell Medicine, à New York (3), a analysé le profil moléculaire de 21 patients atteints d'un cancer urothélial métastatique devenu résistant à la CT. Les analyses ont été réalisées sur des métastases obtenues par biopsie ou par autopsie. Les résultats montrent que le profil moléculaire est extrêmement différent d'un patient à l'autre. Les anomalies moléculaires les plus fréquentes sont des mutations de p53, des délétions de CDKN2A/B ou encore des mutations de gènes impliqués dans la régulation épigénétique. Des altérations moléculaires touchant HER2 (essentiellement des mutations) étaient retrouvées dans 16 % des cas. Des aberrations moléculaires de FGFR3 étaient présentes dans 21 % des cas. L'analyse séquentielle de plusieurs préle-

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

Cancer urothélial : une maladie hétérogène divisée en 3 sous-types moléculaires

Basal

- Chimiosensible
- Signature immunitaire
- Angiogénèse

Traitements

- GC/ddMVAC
- CTLA-4/PD-1/PD-L1 ?
- Inhibiteur du VEGF ?

p53-like

- Chimiorésistante
- Enrichissement des cellules stromales
- Métastases osseuses

Traitements

- Inhibiteur de Met ?
- Chirurgie initiale ?

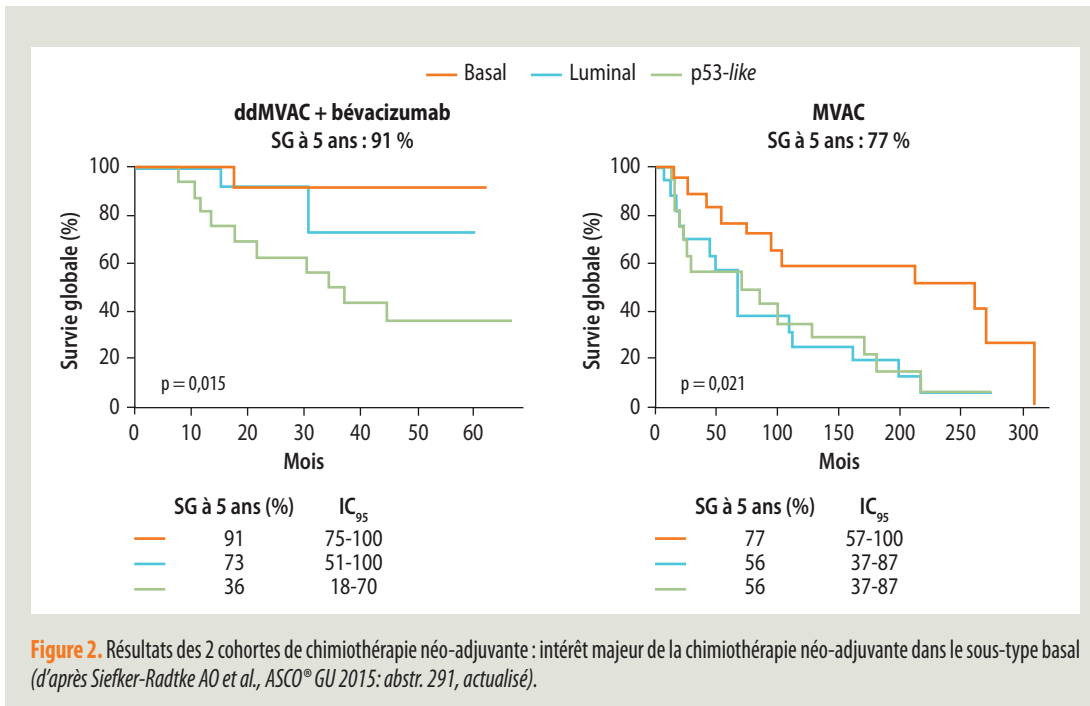
Luminal

- Chimiosensibilité intermédiaire
- Signature FGFR

Traitements

- GC/ddMVAC
- Inhibiteur du FGFR ?

Figure 1. Changement de paradigme dans les cancers urothéliaux (d'après Siefker-Radtke AO et al., ASCO® GU 2015; abstr. 291, actualisé).



vements chez un même patient a permis d'évaluer l'hétérogénéité spatiale et temporelle de l'architecture clonale de ces tumeurs. Cette étude confirme que des essais thérapeutiques évaluant une stratégie reposant sur l'analyse moléculaire des tumeurs pour guider le traitement seraient justifiés. Cependant, l'hétérogénéité spatiale et temporelle souligne la nécessité de réaliser une nouvelle biopsie afin d'évaluer de façon très précise le paysage génomique de chaque patient au moment où se pose la question d'un traitement personnalisé.

Profil moléculaire comparatif des tumeurs urothéliales infiltrantes de la vessie et du haut appareil

Une étude (4) a analysé, dans 537 tumeurs urothéliales avancées ou métastatiques de la vessie, 74 du haut appareil, et 55 tumeurs de la vessie non urothéliales, les mutations (NGS et séquençage de Sanger) et l'expression de marqueurs prédictifs de réponse en FISH et IHC. Il a été constaté un taux élevé comparable de surexpression de la topo-isomérase 2 α et de PTEN dans les primitifs vésicaux (68 et 21 %, respectivement) et du haut appareil (72 et 27 %).

Dans les tumeurs urothéliales de la vessie, une surexpression plus importante de HER2 (10 versus 3 % ; $p = 0,04$), de c-Kit (11 versus 5 %), du proto-oncogène

de c-MET et de son récepteur (25 versus 8 %), ainsi que du RA (16 versus 6 %) a été retrouvée.

Des mutations ont été constatées dans 51 cas de cancers urothéliaux de la vessie (38 %). Les plus fréquentes concernaient TP53 (23/46, 50 %), PIK3CA (19/113, 17 %), PTEN (4/47, 9 %) et CDH1 (3/47, 6 %). Il n'a été retrouvé des mutations de FGFR3 que dans les tumeurs du haut appareil (3 sur 10). Ces données confirment que les anomalies moléculaires "ciblables" sont fréquentes dans les tumeurs urothéliales, quelle que soit la localisation primitive. Il faut noter que ces différentes mutations n'étaient pas exclusives.

La sous-stadification TNM T1a/b/c, principal facteur pronostique du devenir des cancers de la vessie T1 de haut grade : résultats d'une méta-analyse de 15 215 patients (5)

Cette méta-analyse des données issues de 56 études, dont les patients présentaient une tumeur T1 de haut grade, montre des taux de récurrence, de progression et une survie spécifique liée au cancer 5 ans après le diagnostic de respectivement 42 % (IC₉₅ : 39-45), 21 % (IC₉₅ : 18-23) et 87 % (IC₉₅ : 85-89). L'analyse des facteurs pronostiques portant sur 33 études cumulant 8 880 patients montre que le facteur de risque le plus important est la profondeur de l'infiltration à travers

la lamina propria (T1b/c) [HR = 3,34 ; $p < 0,001$]. D'autres facteurs pronostiques précédemment décrits sont également prédictifs du risque de progression et de la survie au cancer : l'envahissement lymphovasculaire, la présence de CIS, l'absence de traitement par BCG, une taille tumorale supérieure à 3 cm et l'âge (HR entre 1,32 et 2,88 pour le risque de progression, et entre 1,28 et 2,08 pour le risque de décès spécifique ; $p < 0,02$). Les auteurs recommandent l'utilisation de ces facteurs pour stratifier le pronostic des patients dans les essais cliniques à venir, insistant notamment sur l'importance d'inclure la sous-classification TNM en stades T1a/b/c dans les critères d'inclusion, et la sélection des patients pour la cystectomie précoce. Ce travail constitue une référence désormais incontournable pour la prise en charge des cancers de la vessie T1 de haut grade.

Tumeur de l'urètre : impact de la CT périopératoire sur la survie, résultats d'une étude rétrospective internationale

Les carcinomes primitifs de l'urètre sont des tumeurs rares, avec une incidence annuelle estimée à 650 nouveaux cas (1,6/million pour les hommes, 0,6/million chez les femmes) en Europe. Aux États-Unis, l'incidence est 3 fois plus élevée, selon les données SEER (4,3/million pour les hommes, 1,5/million pour les femmes). Le taux de survie est estimé à environ 40 % pour les tumeurs localisées traitées par chirurgie seule. La place de la RT n'est pas clairement précisée, pas plus que celle d'une CT périopératoire. Une revue rétrospective multicentrique (6) de bases de données prospectives de 10 centres spécialisés a concerné 124 patients (86 hommes, 38 femmes ; âge médian : 66 ans) traités entre 1993 et 2012, avec un suivi médian de 21 mois. Trente-neuf (31 %) ont reçu une CT périopératoire. En règle générale, le nombre de cycles reçus était de 3 ou 4, à base de cisplatine dans 57,2 % des cas. L'utilisation de cette CT était souvent associée à une atteinte ganglionnaire clinique. Sur les 39 patients traités par CT, 23 (59 %) ont rechuté (survie sans récurrence [SSR] à 3 ans : 54 %). La RFS était associée seulement au stade ($\geq pT3$). La survie à 3 ans était de 100 % pour les patients ayant une RO au traitement néo-adjuvant, et de 58,3 % pour les maladies stables ou en progression ($p = 0,30$). Dans cette cohorte, 26 patients (21 %) avaient un stade avancé ($\geq cT3$ ou $cN+$). Pour les 16 (62 %) ayant reçu une CT avant la chirurgie, il existait une amélioration significative de la RFS à 3 ans ($p = 0,022$) mais

aussi de la SG ($p = 0,022$). Il est difficile de tirer des recommandations de données rétrospectives très limitées, vu les biais.

Comparaison de l'efficacité en situation néo-adjuvante de l'association gemcitabine + cisplatine et du MVAC

Dans une étude rétrospective (7) qui a analysé les données de 146 patients traités par gemcitabine + cisplatine et de 66 patients traités par MVAC (médiane de 3 cycles), les taux de réponse pathologique complète (pCR) étaient comparables, respectivement de 31 et 29 %, ce qui peut justifier l'utilisation de gemcitabine + cisplatine en routine.

Étude randomisée de phase II comparant, en première ligne métastatique de cancers de la vessie, gemcitabine/cisplatine + OGX-427 ou placebo

L'OGX-427 est un oligonucléotide antisens (ASO) de deuxième génération inhibant Hsp27, une protéine chaperon qui joue un rôle de promotion dans l'agressivité des tumeurs et la résistance aux traitements. Son blocage augmente l'apoptose, inhibe la transition épithéliale et sensibilise les cellules cancéreuses à la CT. Une étude à 3 bras (8) a évalué 2 doses différentes d'OGX-427 (600 mg et 1 000 mg/sem. après 1 dose de charge la première semaine). Elle a inclus 179 patients. Il n'a été retrouvé aucune différence notable entre les 3 bras, avec des médianes de SSP de 7,5 mois et de SG de 15 mois.

Étude internationale de phase II randomisée JASINT-1 : vinflunine + gemcitabine (VG) versus vinflunine + carboplatine (VC) chez les patients unfit au cisplatine (9)

Pour pouvoir être inclus, les patients devaient avoir une clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/mn et ne pas avoir reçu plus de 1 ligne de CT antérieure. Au total, 69 patients ont été inclus. Avec la combinaison VG, il y a eu moins de toxicités hématologiques de grade 3-4 (38 versus 68 %) et de neutropénies fébriles (3 versus 14 %). La dose reçue, dans les 2 groupes, était de 77 %. Les taux de réponse étaient respectivement de 44,1 et 28,6 %, les médianes de SSP étaient de 5,9 et 6,1 mois, et les médianes de SG, de 14 et 12,8 mois.

Étude randomisée de phase II/III comparant un traitement d'entretien par lapatinib à un placebo après une première ligne de CT dans les cancers de la vessie métastatiques HER1+ ou HER2+

Le lapatinib est un double inhibiteur de HER1 et HER2. L'étude menée par C. Wülfing et al. (10) avait montré des résultats très décevants. Difficile de justifier cette étude de phase II/III qui ne modifie pas les critères de sélection des patients, recrutés sur la positivité en IHC de HER1/HER2 (environ la moitié des patients tout-venant). Après des tests pour 446 patients, 232 ont été randomisés entre lapatinib 1 500 mg/j et placebo. Dans ces conditions, espérer 30% d'augmentation de la SSP tenait du rêve... Les résultats sont conformes à la réalité, avec des médianes de SSP de 4,6 mois pour le lapatinib (avec un taux de réponse de 14%) et de 5,1 mois pour le placebo (11).

Dans les cancers urothéliaux avancés, en deuxième ligne, une combinaison avec taxane pourrait être supérieure à un taxane seul : données regroupées de 8 essais

Une étude (12), réalisée à partir des données de 8 essais ayant inclus au total 370 patients, a évalué l'impact de l'association d'un autre cytotoxique à un taxane par rapport à un taxane utilisé seul. Deux essais ont utilisé le docétaxel ou le paclitaxel seul, 6 essais ont évalué une combinaison de paclitaxel et de gemcitabine, de cyclophosphamide, d'ifosfamide + nédoplatine, d'ifosfamide + cisplatine ou d'épirubicine. En analyse multivariée, après ajustement sur les variables pronostiques initiales, l'utilisation d'une combinaison s'est avérée associée à une amélioration de la SG (HR = 0,60; IC₉₅ : 0,45-0,82). Il faut évidemment prendre ces données avec beaucoup de circonspection, vu les limites inhérentes à la méthodologie de cette analyse rétrospective, mais elles peuvent servir de support à de possibles essais prospectifs pour évaluer la place d'une combinaison à base de taxane.

Éribuline dans les cancers de la vessie métastatiques, étude d'expansion en deuxième ligne et au-delà après sel de platine : essai NCI/CTEP 7435 du California Cancer Consortium

Cette étude (13) a inclus 150 patients en progression après un sel de platine, répartis en 2 cohortes traitées ou

non par un inhibiteur de la tubuline. La dose d'éribuline était classique (1,4 mg/m² à J1 et J8 tous les 21 jours). Le taux de réponse a été de 34,7% (26,7% après exposition à un inhibiteur de la tubuline); la SSP, de 4,1 mois, et la SG, de 9,5 mois. L'éribuline n'est pas néphrotoxique et peut être délivrée à pleine dose avec une tolérance acceptable, y compris chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Une étude de phase III comparant l'éribuline au meilleur choix du clinicien est programmée.

Association de l'expression de PD-L1 au niveau des cellules mononucléées infiltrant la tumeur (TIMC) avec la SG chez les patients atteints d'un cancer urothélial métastatique

Une étude portant sur 160 patients présentant une tumeur urothéliale avait pour objet d'analyser l'impact pronostique de l'expression de PD-L1 au niveau des TIMC en IHC (14). L'expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales a été retrouvée positive dans 32 cas (20%) et négative dans 128 (80%). Dans la sous-population métastatique traitée par une CT de première ligne à base de platine, PD-L1 était exprimé dans 14 cas sur 100 (14%). Pour la recherche d'expression spécifique au niveau des TIMC, sur les 143 tumeurs qui en présentaient, 58 (37%) ont été considérées comme positives. Dans la sous-population métastatique, 33 patients sur 89 ont été considérés comme positifs (37,1%). Dans cette population métastatique, la positivité de l'expression de PD-L1 au niveau des TIMC était significativement associée à un allongement de la survie (12 versus 23 mois), à la fois en analyse univariée (p = 0,04) et multivariée (p = 0,0007), alors que l'expression au niveau des cellules tumorales ne l'était pas (p = 0,45). Il n'a été retrouvé de relation ni avec le stade ni avec le tabagisme. Si ces résultats préliminaires sont intéressants, seules des études prospectives permettront de définir le rôle pronostique et prédictif de l'expression de PD-L1, que ce soit au niveau de la tumeur ou des cellules mononucléées qui l'infiltrent.

Anticorps anti-PD-L1 actif dans les cancers de la vessie métastatiques

Ce n'est pas tous les jours que l'on publie dans *Nature* des résultats cliniques précoces (15). C'est que l'on sent poindre à l'horizon l'annonce d'une révolution thérapeutique pour une tumeur qui n'a pas vu les standards de sa prise en charge dans les formes métastatiques évoluer en 20 ans. Les données de l'étude de phase I

du MPL3280A, un anticorps ciblant PD-L1 exprimé sur les lymphocytes T activés, montrent qu'un pourcentage élevé de patients dont les tumeurs expriment des TIL PD-L1+ présente une RO. La toxicité est apparue faible, sans toxicité rénale notamment, ce qui laisse prévoir une utilisation potentielle chez des patients âgés, moins capables de tolérer une CT. Néanmoins, 57 % ont présenté une toxicité, qui n'était de grade 3 que pour 3 patients (1 asthénie, 1 thrombopénie, 1 hypophosphorémie). En moyenne, la durée de traitement a été de 65 jours (259 jours maximum).

Au total, 67 patients étaient évaluable après 6 semaines, 17 (25 %) ont répondu. Sur les 30 patients avec une expression élevée de PD-L1, 13 (43 %) ont présenté une RO, dont 7 % une réponse complète. En revanche, parmi les patients avec une expression faible de PD-L1, seuls 4 sur 35 (11 %) ont été répondeurs.

Actualisation à l'ASCO® GU 2015 des 2 études évaluant l'atézolizumab (MPDL3280A), un inhibiteur de PD-L1, et le pembrolizumab, un inhibiteur de PD-1 (figure 3) [16, 17]

En termes d'efficacité, l'atézolizumab obtient une RO chez environ 50 % des patients exprimant PD-L1

au niveau des cellules immunitaires. Et, même chez les patients n'exprimant pas PD-L1, le taux de réponse n'est pas nul (16%). Ces réponses sont obtenues rapidement et sont en général durables. Des résultats similaires ont été rapportés avec le pembrolizumab. Le score pour établir la positivité du statut PD-L1 est différent de celui utilisé pour l'atézolizumab. Parmi les patients exprimant PD-L1, le taux de réponse était de 25 %, avec des réponses complètes et durables. Des études de grande ampleur avec randomisation sont en cours pour évaluer l'efficacité de ces 2 molécules par rapport à une CT classique chez les patients atteints d'un cancer de la vessie métastatique résistant aux sels de platine. Ces molécules sont également évaluées à des stades plus précoces de la maladie et pourraient donc radicalement changer le pronostic des patients atteints d'un cancer urothélial.

Données de la cohorte 2 de l'étude de phase II IMvigor 210 présentées à l'ESMO 2015, portant sur 311 patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, progressant pendant ou après une CT à base de platine (18)

Ils ont reçu 1 200 mg d'atézolizumab i.v. toutes les 3 semaines jusqu'à disparition du bénéfice clinique.

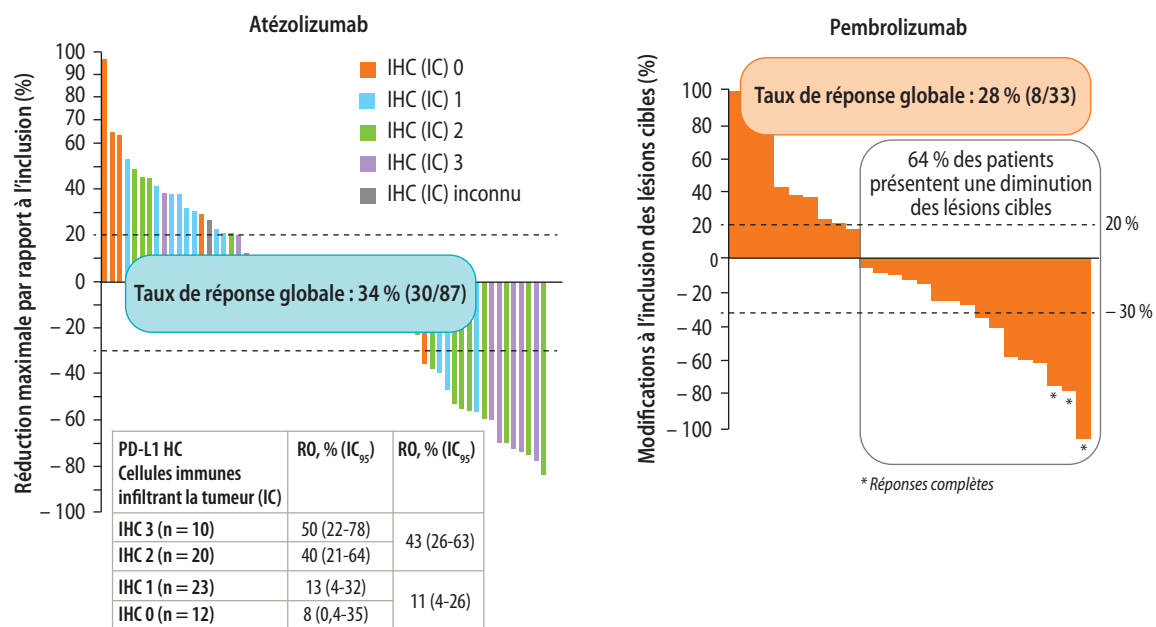


Figure 3. Cancers urothéliaux et anticorps anti-PD-L1 et anti-PD-1 : taux de réponse objective (d'après Petrylak DP et al., ASCO® 2015: abstr. 4501, et Plimack E et al., ASCO® 2015: abstr. 4502, actualisés).

Le critère principal de cette étude était le taux de RO. Les patients étaient porteurs de métastases viscérales dans 78 % des cas, et 20 % étaient en troisième ligne de traitement ou au-delà. La répartition était équilibrée entre les patients avec expression de PD-L1 inférieure à 1 % (IC0: 33 %), comprise entre 1 et 5 % (IC1: 35 %) et de 5 % ou plus (IC2/3: 32 %). Le taux de réponse global était de 15 % pour l'ensemble de la cohorte et de 27 % dans le groupe IC2/3. Le critère principal était atteint pour tous les sous-groupes (taux de réponse > 10 %). Au total, 43 % des patients ont présenté une réduction tumorale avec des durées de réponse prolongées (médianes non atteintes) [tableau].

Avec un suivi médian de 7 mois, 92 % des patients étaient encore répondeurs au moment de l'analyse. En revanche, la médiane de SSP était de 2,1 mois, confirmant que ce paramètre n'est peut-être pas pertinent pour l'immunothérapie. Les données préliminaires montrent une médiane de SG de 7,9 mois (6,7-NA). Quinze pour cent des patients ont présenté un événement indésirable de grade 3-4 lié au traitement, les principales toxicités étant la fatigue, les nausées et le prurit (29, 13 et 10 %, respectivement, tous grades confondus). Des événements indésirables liés à l'immunité ont été rapportés chez 6 % des patients. Ces données sont particulièrement intéressantes dans une population lourdement prétraitée, dans laquelle le taux de réponse est généralement proche de 10 %, et les durées de réponse, très courtes.

Vessie et angiogénèse : toujours et encore...

Le ramucirumab est un anticorps monoclonal ciblant le VEGFR2 qui prolonge la SG dans 4 essais de phase III dans d'autres localisations tumorales. L'icrucumab est un anticorps monoclonal ciblant le VEGFR1. D. Petrylak (19) a présenté les résultats de l'analyse intermédiaire d'un essai de phase II randomisé posant la question de l'intérêt de l'association du docétaxel à l'un ou l'autre de ces anticorps. L'objectif principal était la SSP. Cent trente-neuf patients ont été inclus. Les médianes de SSP ont été de 10,4 mois pour le docétaxel, de 22 mois ($p < 0,001$) pour l'association docétaxel + ramucirumab et de 7 mois ($p = 0,93$) pour l'association docétaxel + icrucumab. Le taux de RO était de 20 % pour le bras docétaxel + ramucirumab versus 5 et 10 %, respectivement, pour les bras docétaxel et docétaxel + icrucumab. Le taux de toxicité de grade 3-4 était de 5 % supérieur à celui rapporté dans le bras standard, avec essentiellement l'asthénie (33 %)

Tableau. Étude IMvigor 210 : taux de réponse confirmée avec l'atézolizumab.

Évaluation par revue centralisée indépendante (critères RECIST v1.1)					
Sous-groupe PD-L1	Patients (n)	Réponse complète (%)	Réponse objective (%)	IC ₉₅	p
IC2/3	100	8	27	19-37	< 0,0001
IC1/2/3	208	5	18	13-24	0,0004
Tous	311	4	15	11-20	0,0058
IC1	108	3	10	5-18	N/A
IC0	103	1	9	4-16	N/A

et la neutropénie fébrile (20 %). Ainsi, le bras docétaxel + ramucirumab a atteint l'objectif principal avec une SSP médiane impressionnante en deuxième ligne métastatique!

Une étude de phase III randomisée 1:1 (docétaxel + ramucirumab versus docétaxel) va commencer prochainement. L'angiogénèse reste une voie pertinente à cibler. Des essais testant l'association avec des anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 sont en cours.

La voie PI3K reste d'actualité dans le cancer de la vessie !

L'évérolimus a précédemment fait l'objet de plusieurs essais de phase II dans les tumeurs de la vessie, avec des résultats encourageants. Par ailleurs, les programmes de recherche d'anomalies moléculaires ont mis en évidence que la voie PI3K AKT/mTOR est très fréquemment dérégulée dans les carcinomes urothéliaux. Les résultats de l'essai de phase II VESTOR ont été rapportés par N. Houédé (20). Cet essai posait la question de l'efficacité du temsirolimus en deuxième ligne chez des patients atteints d'un carcinome urothélial métastatique. Le critère de jugement principal était l'absence de progression à 8 semaines. Sur un total de 54 patients, dont 45 évaluable, 21 (49 %) n'ont pas présenté de progression. Les médianes de SG et de SSP ont été respectivement de 7,2 et 2,8 mois. Les toxicités rapportées étaient comparables à celles décrites sous évérolimus et temsirolimus dans les tumeurs urothéliales. Notons toutefois 2 décès toxiques. Cette étude de phase II souligne que la voie PI3K AKT/mTOR reste une voie importante à cibler dans le cancer de la vessie, avec des résultats d'efficacité rapportés pour la première fois pour le temsirolimus. L'étude annexe s'attachant à rechercher des anomalies moléculaires au niveau de cette

RÉFÉRENCES

1. McConkey DJ, Choi W, Shen Y et al. A prognostic gene expression signature in the molecular classification of chemotherapy-naïve urothelial cancer is predictive of clinical outcomes from neoadjuvant chemotherapy: a phase 2 trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with bevacizumab in urothelial cancer. *Eur Urol* 2015. [Epub ahead of print]
2. Kardos J, Melquist JJ, Chism DD et al. Evaluation of basal and luminal subtypes of urothelial carcinoma in African American and non-African American patients. *ASCO® GU 2015: abstr. 305.*
3. Faltas B, Beltran H, Eng K et al. Clonal heterogeneity in platinum-resistant metastatic urothelial cancer. *ASCO® GU 2015: abstr. 290.*
4. Millis SZ, Bryant D, Basu G et al. Molecular profiling of infiltrating urothelial carcinoma of bladder and nonbladder origin. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(1):e37-49.
5. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade T1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol* 2015;33:643-50.
6. Gakis G, Morgan TM, Daneshmand S et al. Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: results of the international collaboration on primary urethral carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26:1754-9.

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

P. Beuzebec déclare avoir des liens d'intérêts avec Sanofi, Janssen, Astellas, Bayer, Novartis, Ipsen, Pierre Fabre et Amgen.

voie permettra peut-être de confirmer ou d'affiner les caractéristiques des patients bénéficiant le plus de ce type de traitement.

Altérations des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (ATM, RB1, FANCC): biomarqueurs prédictifs de réponse à une CT à base de cisplatine

Selon l'étude de E.R. Plimack et al. (21), les altérations d'ATM, de RB1 et de FANCC sont prédictives d'une réponse pathologique complète ($p < 0,001$) et d'une meilleure survie ($p = 0,007$).

Les mutations de HER2 caractérisent un sous-groupe de cancers invasifs ayant une excellente réponse à la CT néo-adjuvante

L'obtention d'une pCR à la CT néo-adjuvante à base de platine est un déterminant majeur du pronostic. Dans une étude (22), 9 des 38 sujets présentant une pCR avaient des mutations *missense* (faux-sens), alors qu'aucun des 33 non-répondeurs n'en présentait ($p = 0,003$). Il a été confirmé que ces mutations étaient activatrices.

Cibler les tumeurs urothéliales avec le TDM-1 est efficace dans des modèles expérimentaux de tumeurs surexprimant HER2 (23)

ESMO 2015

Plusieurs nouvelles thérapies viennent améliorer le pronostic globalement sombre des patients atteints d'un carcinome urothélial avancé. Les antiangiogéniques avaient montré, jusqu'à maintenant, une efficacité très modérée, mais des résultats prometteurs ont été présentés pour le ramucirumab, un anticorps monoclonal anti-VEGFR2 qui a déjà montré son efficacité dans d'autres types de cancer. Dans cette

étude de phase II, des patients atteints d'un carcinome urothélial avancé ou métastatique ayant progressé pendant une première ligne de CT à base de platine ou dans les 12 mois suivants ont été randomisés entre docétaxel 75 mg/m²/21 jours seul ($n = 45$), docétaxel + ramucirumab 10 mg/kg/j ($n = 46$) et icrucumab 12 mg/kg à J1 et J8 ($n = 49$) [24]. Le critère principal était la SSP. L'association docétaxel + ramucirumab a montré une réduction du risque de progression de 61 % par rapport au docétaxel seul, avec un allongement de la SSP de 2,5 mois (5,4 versus 2,8 mois; HR = 0,39; IC₉₅: 0,24-0,64; $p = 0,0002$). Le bénéfice du docétaxel + ramucirumab était observé dans tous les sous-groupes, y compris chez les patients ayant des métastases viscérales. Le gain de SG n'était pas significatif (10,4 versus 9,2 mois; $p = 0,20$), mais l'étude n'était pas conçue pour montrer un tel avantage en survie. Le taux de RO était de 24 % (12,6-38,8) pour le docétaxel + ramucirumab et de 9 % (2,5-21,2) pour le docétaxel seul ($p = 0,09$). De même, le taux de contrôle de la maladie était significativement plus élevé pour le docétaxel + ramucirumab (78 %) que pour le docétaxel seul (58 %; $p = 0,04$). Les événements indésirables de grade 3-4 étaient plus fréquents avec le docétaxel + ramucirumab, notamment la fatigue (35 %), la neutropénie (33 %) et la neutropénie fébrile (17 %). Cependant, cette amélioration significative de la SSP chez des patients en deuxième ligne de traitement a conduit à mettre en place une étude de phase III, actuellement en cours (RANGE). Par ailleurs, l'immunothérapie poursuit son développement dans le carcinome urothélial avec l'atézolizumab, un anticorps humanisé anti-PD-L1 qui, en conservant l'interaction entre PD-L2 et PD-1, aurait l'avantage théorique de préserver l'homéostasie immunitaire périphérique (18). Compte tenu de ces résultats, auxquels on peut ajouter ceux présentés à Chicago en 2015 sur le pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-012, les questions qui se posent maintenant sont la confirmation du bénéfice de ces inhibiteurs de *checkpoints* immunologiques dans les études de phase III en cours (IMvigor 211, KEYNOTE-045), la place des antiangiogéniques et l'intérêt de les associer à l'immunothérapie dans le traitement des tumeurs urothéliales avancées. ■

RÉFÉRENCES (SUITE DE LA PAGE 32)

- 7.** Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S et al.; Retrospective International Study of Cancers of the Urothelial Tract (RISC) Investigators. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2015;121:2586-93.
- 8.** Bellmunt J, Eigel BJ, Senkus-Konefka E et al. First-line randomized phase II study of gemcitabine/cisplatin plus apatersen or placebo in patients with advanced bladder cancer: the international Borealis-1 trial. *ASCO* 2015: abstr. 4503.
- 9.** De Santis M, Wiechno PJ, Bellmunt J et al. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol* 2015. [Epub ahead of print]
- 10.** Wülfing C, Machiels JP, Richel DJ et al. A single-arm, multicenter, open-label phase 2 study of lapatinib as the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:2881-90.
- 11.** Powles T, Huddart RA, Elliott T et al. A phase II/III, double-blind, randomized trial comparing maintenance lapatinib versus placebo after first line chemotherapy in HER1/2 positive metastatic bladder cancer patients. *ASCO* 2015: abstr. 4505.
- 12.** Sonpavde G, Pond GR, Choueiri TK et al. Single-agent taxane versus taxane-containing combination chemotherapy as salvage therapy for advanced urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2015. [Epub ahead of print]
- 13.** Quinn DI, Ruel N, Twardowski P et al. Eribulin in advanced urothelial cancer (AUC) patients (pts): a California Cancer Consortium trial - NCI/CTEP 7435. *ASCO* 2015: abstr. 4504.
- 14.** Bellmunt J, Mullane SA, Werner L et al. Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26:812-7.
- 15.** Powles T, Eder JP, Fine GD et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515:558-62.
- 16.** Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J et al. A phase Ia study of MPDL3280A (anti-PDL1): updated response and survival data in urothelial bladder cancer (UBC). *ASCO* 2015: abstr. 4501.
- 17.** Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S et al. Pembrolizumab (MK-3475) for advanced urothelial cancer: Updated results and biomarker analysis from KEYNOTE-012. *ASCO* 2015: abstr. 4502.
- 18.** Rosenberg J, Petrylak DP, Abidoye O et al. Atezolizumab in patients (pts) with locally-advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): results from a pivotal multicenter phase II study (IMvigor 210). *ECC ESMO* 2015: abstr. LBA21.
- 19.** Petrylak D et al. Interim results of a randomized phase 2 study of docetaxel with ramucirumab versus docetaxel in second-line advanced or metastatic urothelial carcinoma. *ASCO* GU 2015: abstr. 295.
- 20.** Houédé N, Roubaud G, Mahammedi H et al. Safety and efficacy of tlemsolimimus as second-line treatment for patients with recurrent bladder cancer. *ASCO* GU 2015: abstr. 304.
- 21.** Plimack ER, Dunbrack RL, Brennan TA et al. Defects in DNA repair genes predict response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2015;68:959-67.
- 22.** Groenendijk FH, de Jong J, Fransen van de Putte EE et al. ERBB2 mutations characterize a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with excellent response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2015. [Epub ahead of print]
- 23.** Hayashi T, Seiler R, Oo HZ et al. Targeting HER2 with T-DM1, an antibody cytotoxic drug conjugate, is effective in HER2 over-expressing bladder cancer. *J Urol* 2015;194:1120-31.
- 24.** Petrylak DP, Tagawa ST, Kohli M et al. Three-arm phase II randomized trial of docetaxel monotherapy or combined with ramucirumab or icrucumab in second-line locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *ECC ESMO* 2015: abstr. 2508.