

Coordination : Philippe Beuzebec et Stéphane Oudard (Paris)

PROSTATE

Études ARADES et ARAFOR : ODM-201, actualisation des données de tolérance de traitements prolongés

L'ODM-201 (darolutamide) est un nouvel inhibiteur du récepteur aux androgènes (RA) structurellement distinct de l'enzalutamide (MDV3100) et de l'apalutamide (ARN-509). Une étude préclinique a montré une activité antitumorale supérieure à celle de l'enzalutamide dans un modèle de xénogreffe (1). Sa pénétration au niveau de la barrière cérébro-méningée est négligeable, laissant supposer un risque faible de convulsion (2).

L'ODM-201 a montré son activité en clinique dans 2 études de phase I/II (les patients présentant des antécédents convulsifs pouvaient être inclus). Ces études, ARADES (3) et ARAFOR (2), s'adressaient à des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) non prétraités par chimiothérapie ou inhibiteur de CYP17 (abiratéron). ARADES est une étude de phase I d'escalade de dose (200-1 200 mg/j) qui n'a pas trouvé de toxicité dose-limitante chez les 21 patients inclus. Dans la phase II d'extension (110 patients), la dose de 1 400 mg/j a permis d'obtenir le meilleur taux de réponse biologique (baisse du PSA). ARAFOR est un essai multicentrique incluant une phase pharmacocinétique (30 patients) et une phase d'expansion (30 patients). Une réponse biologique (baisse du PSA > 50 %) a été observée chez 83 % des patients. Le temps médian jusqu'à progression du PSA a été de 12,5 mois.

Au total, l'actualisation récente des analyses de tolérance de traitements prolongés (4) a concerné 41 patients, qui ont été traités par ODM-201 à des doses de 1 200, 1 400 ou 1 800 mg (en 2 prises orales). Après une durée médiane de traitement de 13,5 mois (IC₉₅ : 9,7-15,6 mois), un effet indésirable (EI) a été rapporté chez 80,5 % des patients (33/41) et plus d'un dans 70,7 % des cas. Les principaux EI ont été la fatigue de grade 1 chez 8 patients (19,5 %), des nausées, des douleurs des extrémités, des douleurs du dos, des diarrhées chez 5 patients (12,2 %), des arthralgies chez 4 patients (9,8 %). La majeure partie des EI était de grade 1-2, et 17,1 % étaient de grade 3.

Commentaire. Les auteurs ont conclu que la tolérance générale était bonne, sans nouvelle alerte par rapport aux données initiales, et assez comparable à celle de l'enzalutamide et de l'apalutamide. Il faudra attendre les résultats des études de phase III en cours : ARAMIS en phase non métastatique

et ARASENS en phase métastatique, dans lesquelles les patients sont traités à la dose journalière de 1 200 mg, pour avoir des données à large échelle...

L'étude randomisée ODENZA, qui commence en France, va comparer l'enzalutamide et l'ODM-201 en première ligne de CPRCm chez des patients chimionéoplasiques.

P. Beuzebec, Suresnes

PROSTATE

Études ARADES et ARAFOR : ODM-201, actualisation des données de tolérance de traitements prolongés

PROSELICA : comparaison de 2 doses de cabazitaxel chez les patients atteints d'un CPRCm après traitement par docétaxel

Talazoparib + carboplatine : étude de phase I dans les tumeurs avancées, toxicité différentielle chez les patients avec ou sans mutations de gènes de réparation de l'ADN

Activité antitumorale de l'enzalutamide dans les CPRCm prétraités par acétate d'abiratéron plus de 24 semaines : expérience européenne

VESSIE

Chimiothérapie adjuvante après chimiothérapie néo-adjuvante et cystectomie radicale pour un carcinome de la vessie pT3/4 ou pN+

Enfortumab védotin dans les cancers de la vessie : un anticorps antinecrotine 4 conjugué à un cytotoxique

TESTIS

Cancer du testicule métastatique : survie améliorée par approche multidisciplinaire

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

1. Moilanen AM, Riihonen R, Oksala R et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* 2015;5:12007.

2. Massard C, Penttinen HM, Vjaters E et al. Pharmacokinetics, antitumor activity, and safety of ODM-201 in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label phase 1 study. *Eur Urol* 2016;69(5):834-40.

3. Fizazi K, Massard C, Bono P et al. Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. *Lancet Oncol* 2014;15(9):975-85.

4. Shore ND, Tammela TL, Massard C et al. Safety and antitumor activity of ODM-201 (BAY-1841788) in chemotherapy-naïve and CYP17 inhibitor-naïve patients: follow-up from the ARADES and ARAFOR trials. *Eur Urol Focus* 2017. [Epub ahead of print]

PROSELICA : comparaison de 2 doses de cabazitaxel chez les patients atteints d'un CPRCm après traitement par docétaxel

L'étude PROSELICA (1) a été réalisée à partir de données préliminaires suggérant qu'une dose réduite de cabazitaxel pourrait diminuer ses effets indésirables. Il s'agit d'une étude de non-infériorité de phase III ayant comparé cabazitaxel 25 mg/m² (C25) et 20 mg/m² (C20) en termes de survie globale (SG) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) précédemment traités par docétaxel. Au total, 1 200 patients ont été randomisés. Dans l'analyse en intention de traiter, aucune différence significative n'a été retrouvée pour la SG entre C20 et C25 (13,4 versus 14,5 mois ; HR = 1,024) dans la population globale ou dans l'analyse en sous-groupes. Une tendance en faveur de C25 a été observée dans différents sous-groupes chez les patients préalablement traités par abiratéron présentant à l'inclusion des taux élevés de lactate déshydrogénase (LDH) avec l'apparition de nouvelles lésions osseuses comparativement aux patients ayant des lésions préexistantes en progression et/ou ayant une progression biologique. Par ailleurs, les patients traités par C20 présentaient plus de bénéfice lorsque le performance status était supérieur ou égal à 2 et en présence exclusive de métastases osseuses. Le taux de réponse biologique (PSA) était significativement plus élevé dans le groupe C25 (42,9 versus 29,5 %). L'incidence des effets indésirables de grade 3 ou plus, en particulier

la présence de neutropénie plus ou moins fébrile, était supérieure en cas de traitement par C25. L'usage des facteurs de croissance à partir du cycle 1 était permis. Il a été enregistré 21,7 % de réduction de dose dans le groupe C25 contre 10,3 % dans le groupe C20.

Commentaire. Cette étude nous montre que le C20 n'est pas non inférieur en SG. Le C25 et le C20 pourraient bénéficier de des sous-groupes spécifiques, mais une confirmation de ces données est nécessaire avant de tirer des conclusions définitives. Pour C25, le taux de réponse du PSA est significativement supérieur, et un bénéfice est observé pour les autres objectifs secondaires, sans être significatif. Le profil de toxicité est plus favorable pour C20. Les 2 dosages montrent une activité antitumorale; par conséquent, il est nécessaire de bien sélectionner la population et d'avoir plus d'expérience clinique.

N. Martínez Chanzá et T. Roumeguère, Bruxelles

1. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3198-206.

Talazoparib + carboplatine : étude de phase I dans les tumeurs avancées, toxicité différentielle chez les patients avec ou sans mutations de gènes de réparation de l'ADN

Le talazoparib est un inhibiteur de PARP (1) ayant une activité cytotoxique antitumorale à des concentrations inférieures à celles de l'olaparib (1 mg/j en monothérapie). Il fait l'objet d'essais thérapeutiques dans les cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration (CPRCm) [2]. Il peut potentialiser l'activité de la chimiothérapie et la toxicité dans des cellules vulnérables aux lésions de l'ADN. La diminution de l'activité anti-PARP entraîne l'accumulation de cassures mono-brin pouvant conduire à des cassures double-brin. Les cellules, incapables de réparer ces dommages double-brin par recombinaison homologue, comme c'est le cas en présence de mutations BRCA1 ou BRCA2, ne survivent pas (concept de létalité synthétique).

Le carboplatine est un agent alkylant donnant des adduits mono-brin et inter-brin au niveau de l'ADN. Les sels de platine sont particulièrement efficaces dans les tumeurs présentant des mutations de gènes de réparation de l'ADN (surtout les tumeurs de l'ovaire et du sein BRCA1 ou BRCA2 mutés).

Cette étude de phase I-II (3) a évalué la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité de la combinaison du talazoparib (0,75 mg et 1 mg) et du carboplatine hebdomadaire (AUC = 1 ou 1,5 toutes les 2 ou 3 semaines) dans 4 cohortes. Vingt-quatre patients porteurs d'une tumeur solide avancée ont été inclus (5 cancers de la prostate [21 %]), 14 avaient déjà reçu du cisplatine. Trois ont présenté une réponse partielle. Les toxicités dose-limitantes ont été la fatigue de grade 3 et les thrombopénies de grade 4. Les toxicités de grade 3 ou 4 ont concerné essentiellement la fatigue (13 %), les neutropénies (63 %), les thrombopénies (29 %) et l'anémie (38 %). Après le deuxième cycle, il a été requis des délais et des réductions de dose chez tous les patients. Après 3 cycles de carboplatine (AUC = 1,5/3 semaines) et talazoparib (1 mg/j), les neutrophiles ont baissé dans 78 % des cas chez les patients mutés BRCA (IC₉₅ : 68-87 %) versus 63 % chez les non-mutés (IC₉₅ : 55-72 %) laissant supposer un risque de toxicité plus important chez les patients porteurs de la mutation.

Commentaire. Ces problèmes de tolérance hématologique ont conduit à interrompre l'étude en supprimant la phase d'expansion. Ils rendent compte des difficultés d'association de la chimiothérapie et des inhibiteurs de PARP en pratique...

Actuellement, une étude randomisée évalue la combinaison talazoparib-enzalutamide chez les patients atteints d'un CPRCm présentant des altérations au niveau de gènes de réparation de l'ADN et en progression après abiratérone et docétaxel.

P. Beuzebec, Suresnes

1. Wang B, Chu D, Feng Y, Shen Y, Aoyagi-Scharber M, Post LE. Discovery and characterization of (8S,9R)-5-Fluoro-8-(4-fluorophenyl)-9-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrida[4,3,2-de]phthalazin-3-one (BMN 673, talazoparib), a novel, highly potent, and orally efficacious poly(ADP-ribose) polymerase-1/2 inhibitor, as an anticancer agent. *J Med Chem* 2016;59(1):335-57.

2. de Bono J, Ramanathan RK, Mina L et al. Phase I, dose-escalation, two-part trial of the PARP inhibitor talazoparib in patients with advanced germline BRCA1/2 mutations and selected sporadic cancers. *Cancer Discov* 2017;7(6):620-9.
3. Dhawan MS, Bartelink IH, Aggarwal RR et al. Differential toxicity in patients with and without DNA repair mutations: phase I study of carboplatin and talazoparib in advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23(21):6400-10.

Activité antitumorale de l'enzalutamide dans les CPRCm prétraités par acétate d'abiratérone plus de 24 semaines : expérience européenne

Plusieurs études rétrospectives limitées (1-8) ont montré qu'il existait des résistances croisées entre acétate d'abiratérone et enzalutamide avec également un effet des séquences. Les taux et la durée de réponse à l'abiratérone après enzalutamide apparaissent plus faibles qu'en cas de séquence inverse (9). Aucune donnée prospective n'avait encore été publiée.

Cette étude de phase IV (10), ouverte, a évalué l'enzalutamide chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) en progression après abiratérone à partir des données de multiples sites cliniques européens. Les patients devaient avoir reçu au minimum 24 semaines d'abiratérone et avaient un intervalle libre minimum de 4 semaines avant de commencer l'enzalutamide tout en poursuivant la castration médicale. Le critère de jugement principal était la survie sans progression radiographique (SSPr), la progression osseuse étant définie par l'apparition d'au moins 2 nouveaux foyers d'hyperfixation (confirmée par une nouvelle scintigraphie en cas de survenue avant la semaine 13, selon les critères du PCWG3).

Au total, 215 patients ont été inclus, 145 étaient chimionatifs. Le taux de réponse biologique, non confirmée, sur les données disponibles (48/181 patients) était de 27 %. La médiane de durée de traitement par enzalutamide a été de 5,7 mois pour l'ensemble de la population, avec respectivement 72 % des patients sous traitement à 3 mois, 46 % à 6 mois, 30 % à 9 mois, et 16 % à 12 mois. La durée médiane de traitement était similaire

que les patients aient reçu une chimiothérapie ou pas (5,5 versus 5,0 mois). À 9 mois, 11,6% des patients prétraités par chimiothérapie étaient toujours sous enzalutamide versus 18,6% des patients chimionatifs.

La médiane de SSPr a été de 8,1 mois, respectivement de 7,9 mois (IC₉₅: 5,5-11,0 mois) pour les patients traités par chimiothérapie avant abiraterone et de 8,1 mois (IC₉₅: 5,7-8,3 mois) pour les patients chimionatifs. La médiane de survie n'était pas encore atteinte. Le principal effet indésirable a été la fatigue (32%). Aucun cas de convulsion n'a été rapporté.

Une analyse systématique de données regroupées de 10 études cliniques posant la même question après abiraterone et docétaxel a rapporté récemment (11) un taux de réponse de 22,9% (IC₉₅: 19,3-27,1%), une médiane de survie sans progression de 3,1 mois (IC₉₅: 1,4-4,9 mois) et une médiane de survie de 8,3 mois (2,9-10,6 mois). Un tiers des patients répondeurs étaient toujours en traitement 9 mois après le début de l'enzalutamide.

Commentaire. On peut conclure de ces données assez concordantes qu'environ un quart des patients vont répondre à l'enzalutamide après abiraterone qu'ils aient reçu ou non du docétaxel et qu'il existe un pourcentage non négligeable de longs répondeurs. Le problème reste l'absence de critère prédictif pour les sélectionner. La recherche de variant d'épissage (AR-V7) sur cellules tumorales circulantes ou ARN circulant n'a pas d'application en pratique (12, 13).

Ces résultats peuvent orienter le choix des séquences dans une vision stratégique globale de prise en charge des CPRCm. Il sera intéressant d'analyser les données chez les patients traités au stade hormonosensible dans les essais LATITUDE et STAMPEDE pour voir si le taux de résistances croisées est identique...

P. Beuzebec, Suresnes

1. Lloriot Y, Bianchini D, Illeana E et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013;24(7):1807-12.
2. Noonan KL, North S, Bittling RL et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013;24(7):1802-7.
3. Azad AA, Eigel BJ, Murray RN, Kollmannsberger C, Chi KN. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol* 2015;67(1):23-9.

4. Badrising SK, van der Noort V, van den Eertwegh AJ et al. Prognostic parameters for response to enzalutamide after docetaxel and abiraterone treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer patients; a possible time relation. *Prostate* 2016;76(1):32-40.
5. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer* 2014;50(1):78-84.
6. Brasso K, Thomsen FB, Schrader AJ et al. Enzalutamide antitumour activity against metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel and abiraterone: a multicentre analysis. *Eur Urol* 2015;68(2):317-24.
7. Thomsen FB, Røder MA, Rathenborg P et al. Enzalutamide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy and abiraterone acetate. *Scand J Urol* 2014;48(3):268-75.
8. Zhang T, Dhawan MS, Healy P et al. Exploring the clinical benefit of docetaxel or enzalutamide after disease progression during abiraterone acetate and prednisone treatment in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(4):392-9.
9. Miyake H, Hara T, Tamura K et al. Comparative assessment of efficacies between 2 alternative therapeutic sequences with novel androgen receptor-axis-targeted agents in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(4):e591-e597.
10. de Bono JS, Chowdhury S, Feyereabend S et al. Antitumour activity and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with abiraterone acetate plus prednisone for ≥24 weeks in Europe. *Eur Urol* 2017. [Epub ahead of print]
11. Petrelli F, Coiu A, Borionovo K et al. Enzalutamide after docetaxel and abiraterone acetate treatment in prostate cancer: a pooled analysis of 10 case series. *Clin Genitourin Cancer* 2014;13(3):193-8.
12. Antonarakis ES, Lu C, Wang H et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371(11):1028-38.
13. Del Re M, Biasco E, Crucitta S et al. The detection of androgen receptor splice variant 7 in plasma-derived exosomal RNA strongly predicts resistance to hormonal therapy in metastatic prostate cancer patients. *Eur Urol* 2017;71(4):680-7.

VESSIE

Chimiothérapie adjuvante après chimiothérapie néo-adjuvante et cystectomie radicale pour un carcinome de la vessie pT3/4 ou pN+

Dans les cancers de la vessie envahissant le muscle, seule la chimiothérapie néo-adjuvante a prouvé son efficacité, avec une méta-analyse des essais randomisés montrant un bénéfice absolu de 5% en termes de curabilité (1). Néanmoins, malgré ce niveau de preuve, de nombreux patients ne bénéficient pas de cette approche thérapeutique, qui est sous-utilisée. Une chimiothérapie adjuvante est, en revanche, souvent utilisée en cas d'atteinte en profondeur (pT3/T4) ou d'atteinte ganglionnaire, sans reposer sur un niveau de preuve 1 (2-5). Récemment, une étude observationnelle américaine (6),

menée à partir de la National Cancer Database, regroupant plus de 1 500 hôpitaux (596 248 patients atteints d'un cancer de la vessie enregistrés), a permis de colliger les données de 5 653 patients présentant une tumeur urothéliale de la vessie pT3-T4 ou pN+, traités entre 2003 et 2006, dont 23% ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Sur un suivi médian de 6,8 ans, la chimiothérapie adjuvante était associée à une amélioration de la survie à 5 ans: 37% (IC₉₅: 34,3-39,7) dans le groupe adjuvant versus 29,1% (27,7-30,5) [p < 0,001] dans le groupe surveillance.

La récente publication de T. Seisen dans *JAMA Oncology* (7) est la première à analyser l'intérêt potentiel d'une chimiothérapie adjuvante après une cystectomie radicale chez des patients ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante et atteints d'une tumeur pT3/T4 ou pN+. L'objectif de cette étude observationnelle portant sur 788 patients traités entre janvier 2006 et décembre 2012, intégrés dans la National Cancer Database, était d'évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante par rapport à la simple observation dans une cohorte. L'âge moyen était de 65,3 ans; 76,5% des patients étaient des hommes. Au total, 184 (23,5%) patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante, et 604 (76,6%) ont été simplement surveillés après la cystectomie.

Les résultats montrent que la survie est significativement augmentée dans la cohorte chimiothérapie adjuvante: 29,9 versus 24,2 mois (p = 0,046). Les taux de survie à 5 ans étaient respectivement de 36,8 et 24,7%. Il faut noter que le bénéfice semble diminuer avec l'âge (HR = 0,97; IC₉₅: 0,95-0,99; p = 0,02).

Commentaire. C'est la première publication d'importance sur le sujet. Évidemment, s'agissant d'une étude rétrospective, ces données ne permettent pas d'en faire une recommandation. Néanmoins, cette étude constitue une publication de référence qui permet de justifier des décisions prises en RCP au cas par cas.

Rappelons qu'un essai adjuvant est en cours en France pour les tumeurs pN+, évaluant un anticorps anti-PD-L1 (l'atézolizumab) par rapport à la simple observation.

P. Beuzebec, Suresnes

1. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9373):1927-34.
2. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;66(1):42-54.
3. Raghavan D, Bawtinimer A, Mahoney J, Eckrich S, Riggs S. Adjuvant chemotherapy for bladder cancer—why does level 1 evidence not support it? *Ann Oncol* 2014;25(10):1930-4.
4. Pouessel D, Bastuji-Garin S, Houédé N et al. Adjuvant chemotherapy after radical cystectomy for urothelial bladder cancer: outcome and prognostic factors for survival in a French multicenter, contemporary cohort. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(1):e45-e52.
5. Vetterlein MW, Seisen T, May M et al. PROMETRICS 2011 Study Group. Effectiveness of adjuvant chemotherapy after radical cystectomy for locally advanced and/or pelvic lymph node-positive muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a propensity score-weighted competing risks analysis. *Eur Urol Focus* 2016. [Epub ahead of print]
6. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(8):825-32.
7. Seisen T, Jamzadeh A, Leow JJ et al. Adjuvant chemotherapy vs observation for patients with adverse pathologic features at radical cystectomy previously treated with neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Oncol* 2017. [Epub ahead of print]

Enfortumab védotin dans les cancers de la vessie : un anticorps antinectine 4 conjugué à un cytotoxique

Parmi les nouvelles thérapies ciblées en développement dans le cancer de la vessie, on trouve de nouveaux ADC (Antibody-Drug Conjugates). Le chef de file des ADC dans les tumeurs solides est le trastuzumab emtansine, utilisé dans les cancers du sein métastatiques HER2+ (1). Sur le même modèle, l'enfortumab védotin est un anticorps conjugué, couplant un anticorps dirigé contre la nectine 4 et un cytotoxique (l'aurostatine E, ou "MMAE", un poison du fuseau mitotique).

La nectine 4 est un peptide transmembranaire exprimé dans près de 97 % des carcinomes urothéliaux testés, mais aussi dans d'autres types tumoraux (2).

Après fixation de l'anticorps sur sa cible, cette dernière est internalisée, et le lien (linker) reliant l'anticorps à l'aurostatine E est lysé, ce qui permet le relargage de la CT et son activité antitumorale.

L'enfortumab védotin a été évalué dans un essai de phase I portant sur 81 patients atteints de carcinomes urothéliaux métastatiques, rapporté au 53^e congrès américain en oncologie clinique (Petrylak DP, abstr. 106) et publié (3). L'âge médian des patients était de 67 ans (extrêmes : 41-84) ; 95 % avaient été

traités par platine ; 43 %, par taxanes, et 46 %, par un inhibiteur de checkpoint immunitaire. Au total, 61 % étaient porteurs de métastases viscérales ; 23 %, de métastases hépatiques, et 48 %, de métastases pulmonaires. La tolérance a été acceptable, marquée par des événements indésirables de grade 3, à type d'infection urinaire (8 %) et d'hypophosphorémie (3 %). La dose recommandée est de 1,25 mg/kg i.v. à J1, J8 et J15, tous les 28 jours.

L'activité est très prometteuse, avec au total un taux de réponse de 41,0 % (IC₉₅ : 29,3-53,2), dont 4 % de réponse complète. Le taux de réponse était de 44,0 % (IC₉₅ : 26,4-62,3) chez les patients antérieurement traités par immunothérapie et de 47,0 % (IC₉₅ : 24,4-71,1) chez ceux porteurs de métastases hépatiques.

Commentaire. Ces résultats sont très prometteurs. Un essai de phase III d'enregistrement est actuellement en cours d'activation pour les patients déjà traités par chimiothérapie à base de platine et d'immunothérapie.

P. Beuzeboç, Suresnes

1. Verma S, Miles D, Gianni , et al.; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-91.
2. Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. *Cancer Res* 2016;76(10):3003-13.
3. Targeting nectin-4 in bladder cancer. *Cancer Discov* 2017;7(8):OF3.

TESTIS

Cancer du testicule métastatique : survie améliorée par approche multidisciplinaire

Environ 8720 cas de tumeurs germinales sont diagnostiqués annuellement aux États-Unis, entraînant 410 décès. Le protocole BEP (bléomycine-étoposide-cisplatine) reste le traitement standard des formes métastatiques (1). L'équipe de L.H. Einhorn (2), de l'université d'Indianapolis (IU), a rapporté son expérience de concertation multidisciplinaire dans le traitement des tumeurs germinales métastatiques depuis la publication, en 1997 (3), de la classification de l'IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) en comparant ses résultats avec les

données du programme SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results). Cette réunion de concertation pluridisciplinaire avant l'heure, hebdomadaire, incluait des urologues, des oncologues, des anatomopathologistes et des chirurgiens thoraciques, des infirmières et des coordinateurs à plein temps...

Historiquement, les données de l'IGCCCG rapportaient des survies sans progression (SSP) et globale (SG) à 5 ans de 88 et 91 % dans le groupe bon pronostic, de 75 et 79 % dans le groupe intermédiaire et de 41 et 48 % dans le groupe mauvais pronostic.

Cette analyse rétrospective à partir des 1611 cas pris en charge à l'IU entre 1998 et 2014 a pris en compte 704 cas dont le traitement de première ligne a été établi par la concertation multidisciplinaire. Tous les patients ont été traités par une chimiothérapie à base de cisplatine et d'étoposide.

Avec un suivi médian de 4,4 ans, les patients classés comme à bon pronostic, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic de l'IGCCCG ont à 5 ans une SSP de 90, 84 et 54 % et une SG de 97, 92 et 73 %, respectivement. Pour l'ensemble de la population, les taux de SSP et de SG à 5 ans sont de 79 (IC₉₅ : 76-82 %) et 90 % (IC₉₅ : 87-92 %).

Si l'on ne considère que les cancers du testicule, le taux de SG est de 94 (IC₉₅ : 91-96 %) versus 75 % (IC₉₅ : 73-78 %) dans la cohorte SEER 2000-2014, qui a servi de comparateur (p < 0,0001).

Commentaire. Cette analyse a beaucoup de limites du fait des biais majeurs de sélection, les patients n'étant pas appariés... Néanmoins, l'importance des différences met le doigt sur la nécessité d'avoir une prise en charge pour ces tumeurs rares, curables dans des centres de référence pour assurer à l'ensemble des patients toutes les chances de guérison.

P. Beuzeboç, Suresnes

1. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987;316(23):1435-40.
2. Albany C, Adra N, Snavely AC et al. Multidisciplinary clinic approach improves overall survival outcomes of patients with metastatic germ cell tumors. *Ann Oncol* 2017. [Epub ahead of print]
3. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997;15(2):594-603.