

Coordination : Philippe Beuzebob (Suresnes) et Stéphane Oudard (Paris)

PROSTATE

Myosite aiguë : un effet indésirable inhabituel et sévère du docétaxel

Le docétaxel est souvent responsable d'arthralgies et de myalgies qui apparaissent généralement en fin de traitement, après 6 ou 8 cycles, cédant habituellement en quelques semaines (moins de 2 mois).

Une équipe de la Timone (1) a rapporté un cas, chez un homme âgé de 52 ans, de myosite aiguë de grade 4 – un effet très rare du docétaxel. Ce patient, diabétique traité par metformine et gliclazide, fumeur (15 paquets-années), était pris en charge pour un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique après échec de l'acétate d'abiratéron associé au dénosumab. Une semaine après la seconde injection de docétaxel, il a présenté des douleurs bilatérales des membres inférieurs avec un déficit moteur, responsable d'une impotence fonctionnelle, une perte de poids de 2 kg et une altération de l'état général (ECOG 2).

À l'examen, le déficit de la force musculaire était coté 4/5. Un œdème inflammatoire, douloureux, des 2 cuisses mais aussi du bras gauche était noté. Les réflexes étaient respectés, ainsi que la sensibilité et la mobilité articulaire.

Les enzymes musculaires étaient très élevées, avec un taux de créatine phosphokinase à 3 200 UI/l (N < 308) et de myoglobine à 36 800 µg/l (N < 7), la fonction rénale étant normale. Les causes classiques de rhabdomyolyse médicamenteuse (statine, colchicine, hydroxychloroquine) ou compressive ont été facilement écartées. Les explorations thyroïdienne et infectieuses (hémocultures, sérologie de Lyme, trichinose, grippe, virus d'Epstein-Barr, cytomégalovirus) se sont révélées négatives. Il n'a pas été retrouvé d'anticorps auto-immuns, notamment parmi ceux qui sont spécifiques de la myosite (antinucléaires, antineutrophiles, anti-PL-7, PL-12, anti-EJ, anti-SRP, anti-Mi-2, anti-MDA5, anti-TIF-1, anti-SSA, anti-SAE-1, anti-NXP-2). L'IRM a montré un œdème marqué par un hypersignal en T2 au niveau de plusieurs muscles, notamment des adducteurs, avec prise de contraste lors de l'injection de gadolinium. Il y avait aussi une infiltration liquidienne au niveau des fascias intermusculaires.

Le patient présentant un taux très faible d'albumine (19,7 g/l) alors que son bilan hépatique était normal, l'hypothèse la plus probable était celle d'une fuite capillaire, confirmée par une scintigraphie à l'albumine marquée au technétium montrant une hyperfixation au niveau des cuisses et des bras.

Sur l'ensemble de ces arguments, le diagnostic de myosite et de fasciite au docétaxel a été retenu. Il n'a pas été réalisé de biopsie musculaire, le diagnostic de

dermatopolymyosite paranéoplasique étant improbable. L'évolution a confirmé le diagnostic de rhabdomyolyse médicamenteuse.

Le patient a été traité par antalgiques simples et morphiniques sans corticothérapie (à cause du diabète). Les signes cliniques et biologiques se sont résolus en 2 semaines. La mobilité était revenue à la normale à 2 mois.

Commentaire. En tout, 5 cas de myosite consécutive au docétaxel ont été rapportés dans la littérature (2-5). Dans les 5 cas, les patients étaient diabétiques, et, dans 4 cas, ils étaient aussi hypertendus. Diabète et hypertension sont des facteurs de risque connus de myosite idiopathique (6). Cette complication, sans doute sous-estimée en cas de présentation a minima, doit évidemment faire suspendre le docétaxel.

P. Beuzebob, Suresnes

PROSTATE

Myosite aiguë : un effet indésirable inhabituel et sévère du docétaxel

Radium 223 : alerte de l'EMA sur l'augmentation du risque de fracture en cas de combinaison avec l'acétate d'abiratéron

VESSIE

Altérations des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, marqueurs potentiels du bénéfice clinique du blocage PD-1/PD-L1 dans les cancers urothéliaux avancés

REIN

Nivolumab dans les carcinomes métastatiques du rein non à cellules claires

TESTIS

Cancer du pénis N+ : pronostic et traitement – données de la database américaine

Adénocarcinome primitif de la vésicule séminale

P. Beuzebob déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec ces articles.

Radium 223 : alerte de l'EMA sur l'augmentation du risque de fracture en cas de combinaison avec l'acétate d'abiratéron

Le radium 223 est approuvé, depuis novembre 2013, dans les cancers de la prostate résistants à la castration (CPRC) avec métastases osseuses symptomatiques.

L'EMA (European Medicines Agency) vient de formuler un "formal warning" (1) contre l'utilisation d'acétate d'abiratéron + prednisone avec le radium 223, en raison d'un risque accru, rapporté par le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), de décès et de fracture retrouvé dans l'essai randomisé en cours comparant le radium 223 combiné avec l'acétate d'abiratéron + prednisone ou la prednisone seule dans les CPRC avec métastases osseuses peu ou pas symptomatiques (certains patients ayant reçu du docétaxel).

Les résultats préliminaires de cette étude ont rapporté un taux de décès de 35 % dans le bras combiné avec abiratéron, contre 28 % dans le bras combiné avec

prednisone seule. La prévalence des fractures également était plus élevée (26 versus 8%). L'aveugle a été levé pour permettre une surveillance étroite de ces patients, et le radium 223 a été interrompu chez les patients traités par sa combinaison avec l'abiraterone.

Commentaire. La décision actuelle prise par le PRAC est une mesure temporaire contre-indiquant cette combinaison pour protéger les patients avant de faire une revue en profondeur des bénéfices et risques du traitement. L'utilisation séquentielle de ces traitements n'est, en revanche, pas remise en cause actuellement.

P. Beuzebob, Suresnes

1. Gourd E. EMA guidance on radium-223 dichloride in prostate cancer. *Lancet Oncol* 2018;19(4):e190.

VESSIE

Altérations des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, marqueurs potentiels du bénéfice clinique du blocage PD-1/PD-L1 dans les cancers urothéliaux avancés

L'approbation aux États-Unis de l'atézolizumab, du nivolumab, du durvalumab, de l'avélumab et du pembrolizumab a révolutionné la prise en charge des cancers urothéliaux métastatiques. Cependant, le taux de réponse reste relativement faible: 15 à 24% des patients ayant une réponse durable. Le vrai défi est de pouvoir disposer de biomarqueurs prédictifs d'efficacité. L'expression de PD-L1 n'apparaît pas comme un critère robuste et aucun autre biomarqueur prédictif n'a été validé dans les cancers urothéliaux. La charge mutationnelle ou des altérations génomiques pourraient s'avérer utiles. Les carcinomes urothéliaux ont des anomalies génomiques complexes incluant sur le plan somatique des défauts de réparation aux dommages de l'ADN. Ces altérations des gènes DDR (DNA Damage Repair) sont associées à une plus forte charge mutationnelle, une augmentation des TIL (Tumor Infiltrating Lymphocytes) et une réponse à une chimiothérapie à base de platine (1).

Sur la base de ces observations, l'étude de M.Y. Teo et al. (2) a émis l'hypothèse que la présence de mutations au niveau

de gènes DDR pouvait être associée à un bénéfice clinique en cas de traitement par un anticorps anti-PD-1 ou PD-L1. Sur un total de 78 patients atteints d'un cancer urothélial enrôlés dans des essais prospectifs de phase II évaluant un traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1, 60 tumeurs ont pu être analysées dans cette étude. Le séquençage a fait appel à la technique du MSK-IMPACT™ (Memorial Sloan Kettering Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets).

Soixante-quatorze altérations DDR, quel qu'en soit le type, et 27 mutations délétères connues ont été respectivement retrouvées chez 28 (47%) et 15 (25%) patients.

La présence d'une altération DDR était associée à un taux plus élevé de réponse (67,9 versus 18,8%; $p < 0,001$). Le taux était encore plus élevé pour les mutations connues (80% par rapport aux altérations de signification inconnue [54%] et aux *wild-type* pour les gènes DDR (19%; $p < 0,001$).

Commentaire. Les altérations DDR paraissent indépendamment associées à la réponse thérapeutique au blocage PD-1/PD-L1 dans les cancers urothéliaux métastatiques. Le problème est pratique: difficile d'envisager un séquençage pour toutes les tumeurs urothéliales...

P. Beuzebob, Suresnes

1. Teo MY, Bambury RM, Zabor EC et al. DNA damage response and repair gene alterations are associated with improved survival in patients with platinum-treated advanced urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2017;23(14):3610-8.

2. Teo MY, Seier K, Ostrovskaya I et al. Alterations in DNA damage response and repair genes as potential marker of clinical benefit from PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancers. *J Clin Oncol* 2018. [Epub ahead of print]

REIN

Nivolumab dans les carcinomes métastatiques du rein non à cellules claires

Les carcinomes non à cellules claires représentent 15 à 25% des cancers du rein. Ils forment un groupe hétérogène incluant les cancers papillaires, chromophobes, des tubes collecteurs, avec translocation Xp11, médullaires et inclassables. Ces différents sous-types histologiques ont des caractéristiques pathologiques et moléculaires spécifiques.

Une importante méta-analyse portant sur 49 études et 1 244 cas de carcinomes non à cellules claires a montré des taux de réponses aux antiangiogéniques et aux anti-mTOR plus faibles, ainsi qu'une survie sans progression (SSP) et une survie globale (SG) plus courtes (1). Des essais randomisés ont mis en évidence que les anti-mTOR étaient inférieurs aux antiangiogéniques (2, 3). Du fait du peu d'essais prospectifs, les stratégies thérapeutiques sont souvent extrapolées à partir des essais des cancers à cellules claires (4). Le nivolumab, un anticorps anti-PD-1 récemment agréé en deuxième ligne dans les carcinomes à cellules claires à la suite des résultats de l'essai de phase III CheckMate 025 (5), est-il efficace dans les sous-types histologiques non à cellules claires? Ces derniers peuvent exprimer PD-L1 (6).

Cette étude multicentrique de 6 institutions américaines (7) a analysé rétrospectivement l'efficacité et la tolérance de ce traitement dans une cohorte de 41 patients traités entre décembre 2015 et juin 2017. L'âge médian était de 58 ans (33-82 ans), et 71% des sujets étaient des hommes. La répartition sur le plan histologique était la suivante: 16 papillaires, 14 non classés, 5 chromophobes, 4 des tubes collecteurs, 1 avec une translocation Xp11, 1 MTSCC (Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma).

Sur les 35 patients évaluable, 7 (20%) ont présenté une réponse objective. Les réponses ont été observées dans les sous-types inclassable, papillaire et des tubes collecteurs. Le suivi médian est de 8,5 mois. La durée médiane de traitement est de 3 mois, et le nombre médian de doses de nivolumab reçues est de 7. La médiane de SSP est de 3,5 mois.

La médiane de durée de réponse n'était pas atteinte chez les répondeurs, ni la médiane de SG.

Les principaux effets indésirables sont la fatigue (12%), la fièvre (10%), les rashes cutanés (10%), l'hypothyroïdie (7%) et un cas de détresse respiratoire, comme cela était attendu et avait été rapporté récemment dans l'étude NIVOREN, conduite par le GETUG et exposée à l'ASCO® GU 2018.

Cette étude prospective, monobras et multicentrique avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité du nivolumab chez des

patients plus proches de la "vraie vie" que ceux de l'essai CheckMate 025. Sur le plan de l'efficacité, le taux de réponses globales est de 18,5%. La SSP médiane est de 4,0 mois (IC₉₅: 2,9-4,6), avec un taux de SSP de 35,1% (extrêmes : 31,0-39,3) à 6 mois et de 23,7% (extrêmes : 19,8-27,7) à 12 mois.

Commentaire. On peut conclure que l'étude multicentrique américaine montre pour la première fois que le nivolumab a dans une population hétérogène une certaine efficacité, obtenant un taux de réponses de 20%, proche de ce qui est observé dans les carcinomes à cellules claires.

P. Beuzebec, Suresnes

1. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, Duran I et al. Systemic therapy for non-clear cell renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;67(4):740-9.
2. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. *Eur Urol* 2016;69(5):866-74.
3. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicenter, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):378-88.
4. Malouf GG, Joseph RW, Shah AY, Tannir NM. Non-clear cell renal cell carcinomas: biological insights and therapeutic challenges and opportunities. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017;15(5):409-18.
5. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-13.
6. Choueiri TK, Fay AP, Gray KP et al. PD-L1 expression in nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014;25(11):2178-84.
7. Koshkin VS, Barata PC, Zhang T et al. Clinical activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):9.

TESTIS

Cancer du pénis N+ : pronostic et traitement – données de la database américaine

Le carcinome épidermoïde du pénis est rare et, de ce fait, le niveau de preuve concernant les indications thérapeutiques est faible. Aux États-Unis, environ 2 100 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Le taux de survie à 5 ans est d'environ 59% en cas d'atteinte ganglionnaire (1). Le curage ganglionnaire inguinal et/ou pelvien améliore la survie (2). Des données limitées ont suggéré un bénéfice apporté par une chimiothérapie à base de platine (3-5).

En cas d'atteinte ganglionnaire sans métastase, les *guidelines* du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recommandent un curage ganglionnaire ou une radiothérapie avec discussion d'une chimiothérapie au cas par cas.

Cette étude (6) a analysé, à partir de la database américaine, les tendances temporelles concernant l'utilisation de la chimiothérapie, et évalué le pronostic des patients ayant eu ou pas un curage ganglionnaire et une radiothérapie.

Ces données ont concerné 1 123 patients ayant présenté un carcinome épidermoïde N+ M0 entre janvier 2004 et décembre 2014 (sur une totalité de 11 469 patients atteints d'un cancer du pénis dans la base de données). La majorité d'entre eux étaient de race blanche (82,3%), la population noire représentant 12,6% des patients. Les deux tiers des patients étaient âgés de 50 à 75 ans (64,7%). Au total, 750 patients (66,8%) ont eu un curage ganglionnaire. De 2004 à 2014, les indications de la chimiothérapie ont augmenté de 38,2 à 47,1% ($p < 0,001$). Cependant, seulement 52,8% des patients N3 (177/335) ont reçu une chimiothérapie versus 31,4% pour les N1 (106/338) et 39,6% pour les N2 (178/450). Les indications de la radiothérapie après avoir atteint un pic à 36,8% en 2007 ont baissé à 23,5% en 2014. Les patients traités par radiothérapie ont plus été traités par chimiothérapie (OR = 4,38; IC₉₅: 3,10-6,18; $p < 0,001$) ainsi que les N2 (OR = 1,62; IC₉₅: 1,16-2,27; $p = 0,005$) et les N3 (OR = 2,32; IC₉₅: 1,67-3,22; $p < 0,001$). Les centres ayant traité moins de 4 patients ont eu davantage tendance à utiliser une chimiothérapie que des centres plus experts.

En analyse multivariée, la survie globale était meilleure en cas de curage ganglionnaire (HR = 0,64; IC₉₅: 0,52-0,78; $p < 0,001$), alors que ni la chimiothérapie ni la radiothérapie n'étaient associées à une amélioration de la survie globale.

Commentaire. Ces données montrent le décalage entre les recommandations et les pratiques pour des tumeurs rares et l'importance des RCP pour que plus de patients soient traités selon des recommandations en vigueur (7).

P. Beuzebec, Suresnes

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2018*. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7-30.
2. Lubke WL, Thompson IM. The case for inguinal lymph node dissection in the treatment of T2-T4, N0 penile cancer. *Semin Urol* 1993;11(2):80-4.
3. Necchi A, Pond GR, Raggi D et al. Clinical outcomes of perioperative chemotherapy in patients with locally advanced penile squamous-cell carcinoma: results of a multicenter analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(5):548-555.e3.
4. Dickstein RJ, Munsell MF, Pagliaro LC, Pettaway CA. Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy. *BJU Int* 2016;117(1):118-25.

5. Pagliaro LC, Williams DL, Dallani D et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28(24):3851-7.
6. Joshi SS, Handorf E, Strauss D et al. Treatment trends and outcomes for patients with lymph node-positive cancer of the penis. *JAMA Oncol* 2018. [Epub ahead of print]
7. Correa AF, Handorf E, Joshi SS et al. Differences in survival associated with performance of lymph node dissection in patients with invasive penile cancer: results from NCCN. *J Urol* 2018;199(5):1238-44.

Adénocarcinome primitif de la vésicule séminale

Les cancers primitifs de la vésicule séminale sont rares (une soixantaine de cas publiés dans la littérature) [1], de diagnostic difficile du fait de l'absence de symptômes à un stade précoce et du manque de critères diagnostiques bien établis. Le premier cas a été rapporté en France en 1946 par J.A. Lazarus (2). Le plus souvent ces cancers surviennent après 50 ans. Il n'existe pas de recommandations sur le plan thérapeutique.

L'équipe d'urologie de Saint-Louis a rapporté 1 cas survenant chez un patient de 43 ans, avec une métastase pulmonaire d'emblée (3).

Après résection du nodule pulmonaire et une excellente réponse à une chimiothérapie de type MVAC, une cysto-prostatectomie avec curage ganglionnaire a été réalisée. Les analyses anatomopathologiques ont montré un carcinome centré sur les vésicules séminales, CK7, CK20, PSA, p63 et P504S étaient négatifs en immunohistochimie. Le diagnostic retenu a été celui d'un adénocarcinome de la vésicule séminale avec invasion de la prostate et de la vessie. Le patient était en rémission complète persistante 4 ans après.

Commentaire. Jusqu'à présent cette tumeur était réputée chimiorésistante, et de multiples types de chimiothérapie avaient été utilisés (FOLFOX, docétaxel, cisplatine-gemcitabine). Cette observation est la première recourant au MVAC. Vu la réponse thérapeutique, ce protocole pourrait être envisagé comme une option. À confirmer.

P. Beuzebec, Suresnes

1. Thiel R, Effert P. Primary adenocarcinoma of the seminal vesicles. *J Urol* 2002;168(5):1891-6.
2. Lazarus JA. Primary malignant tumors of the retrovesical region with special reference to malignant tumors of the seminal vesicles; report of a case of retrovesical sarcoma. *J Urol* 1946;55:190-205.
3. Terrisse S, Comblor ME, Vérine J et al. Primary adenocarcinoma of the seminal vesicle. *Rare Tumors* 2017;9(3):7074.