

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

## PROSTATE

### PLATO : abiratérone seule ou en combinaison avec l'enzalutamide dans les cancers de la prostate résistants à la castration métastatiques en échec biologique sous enzalutamide

En pré-docétaxel, la médiane de survie sans progression (SSP) sous enzalutamide est de l'ordre de 18 mois (1). Partant de l'hypothèse que la progression biologique sous enzalutamide pouvait être liée à l'augmentation des concentrations d'androgènes par la surexpression de CYP17 (2), les investigateurs de l'étude PLATO (3) ont évalué l'intérêt de poursuivre un traitement par enzalutamide dans les cancers de la prostate résistants à la castration métastatiques (CPRCm) en associant un traitement par abiratérone et prednisone. Les patients, naïfs de chimiothérapie, avaient reçu préalablement de l'enzalutamide en première ligne de traitement du CPRCm. Ceux qui n'avaient pas présenté de la progression biologique avant la 21<sup>e</sup> semaine continuaient le traitement jusqu'à progression définie par une augmentation du PSA  $\geq$  25 % et un taux  $\geq$  2 ng/ml. Ils étaient alors randomisés entre 1 bras associant la poursuite de l'enzalutamide à l'introduction d'un traitement par abiratérone + prednisone, et 1 bras avec abiratérone + prednisone où l'enzalutamide était remplacé par un placebo. Les critères d'évaluation de l'étude étaient les survies, sans progression radiologique, clinique et globale. L'étude a inclus 509 patients. Au moment de l'analyse, sur les 509 patients inclus dans la période 1, 251 avaient été randomisés (125 et 126 dans les bras enzalutamide et placebo, respectivement). La durée médiane de traitement a été de 5,6 mois dans les 2 bras. Les taux de SSP radiologique, clinique et de survie globale ont été de respectivement 38, 25 et 2 % dans le bras enzalutamide, contre 55, 18 et 1 % dans le bras placebo. La SSP était de 5,7 mois dans le bras enzalutamide, contre 5,6 mois dans le bras placebo (différence non significative). La progression biologique (PSA) était de 2,8 mois dans les 2 bras. En revanche, le temps jusqu'à progression radiologique a été de 10 mois pour l'enzalutamide, contre 7 mois pour le placebo (différence significative). Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans le bras enzalutamide + abiratérone + prednisone ont été les douleurs dorsales (21 %), l'hypertension (20 %), les nausées (17 %) et la fatigue (14 %), avec une différence significative par rapport au bras

placebo + abiratérone + prednisone pour l'hypertension et les nausées.

**Commentaire.** Les auteurs ont pu conclure à l'absence d'indication à associer de l'abiratérone en cas de progression sous enzalutamide vu la morbidité supérieure sans gain de SSP. Il faut manifestement changer radicalement de traitement. La place est à la chimiothérapie...

P. Beuzeboc, Suresnes

1. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424-33.
2. Efstathiou E, Titus M, Wen S et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67:53-60.
3. Attard G, Borre M, Gurney H et al.; PLATO collaborators. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J Clin Oncol* 2018;36(25):2639-46.

### Lu-PSMA : une radiothérapie métabolique théranostique dans les CPRCm en progression après chimiothérapie et hormonothérapie de nouvelle génération

L'antigène spécifique membranaire de la prostate (PSMA) est une glycoprotéine transmembranaire surexprimée dans le cancer de la prostate, notamment dans les maladies métastatiques résistantes à la castration (CPRCm). La liaison d'un radionuclide au PSMA peut avoir un objectif diagnostique (TEP-scan au <sup>68</sup>Ga-PSMA) ou thérapeutique (1). Cette première étude prospective allemande de phase II, non randomisée (2), où le PSMA a été combiné au lutétium 177, émetteur de rayonnement bêta (<sup>177</sup>Lu-PSMA) a inclus 30 patients atteints d'un CPRCm progressant après chimiothérapie (docétaxel : 87 %, cabazitaxel : 47 %) et enzalutamide ou abiratérone, montrant une fixation élevée à la TEP au <sup>68</sup>Ga-PSMA. L'administration de Lu-PSMA consistait en 4 cycles espacés de 6 semaines, pour lesquels la dose, variant de 4 à 8 GBq (dose moyenne reçue : 7,5 GBq), était ajustée en fonction de la dosimétrie. Les patients présentaient tous une maladie avancée, 47 % avaient reçu du cabazitaxel en deuxième ligne de chimiothérapie, 83 % avaient été traités par enzalutamide ou abiratérone, 97 % avaient des métastases osseuses et 10 %, des métastases viscérales.

Une réponse PSA (diminution > 50 %), critère de jugement principal, a été observée chez 57 % des patients (n = 17). Une réponse objective sur des lésions ganglionnaires ou viscérales a été observée chez 14 des 17 patients (82 %) présentant des lésions mesu-

#### PROSTATE

*PLATO : abiratérone seule ou en combinaison avec l'enzalutamide dans les cancers de la prostate résistants à la castration métastatiques en échec biologique sous enzalutamide*

*Lu-PSMA : une radiothérapie métabolique théranostique dans les CPRCm en progression après chimiothérapie et hormonothérapie de nouvelle génération*

#### VESSIE

*Impact du nombre de cycles de chimiothérapie avec du cisplatine dans les cancers urothéliaux avancés ou métastatiques*

*Une neutropénie sévère induite par le pembrolizumab*

#### TESTIS

*Cancers familiaux du testicule : une étiologie polygénique*

rables. Cliniquement, il faut aussi noter une efficacité sur les douleurs osseuses. Les toxicités étaient le plus souvent de grade 1 ; les plus fréquentes étaient la sécheresse buccale (87 %), les nausées (50 %), les vomissements (20 %) et la fatigue (50 %, dont 3 % de grade 3-4). Sur le plan hématologique, une neutropénie et une thrombopénie de grade 3 ou 4 possiblement attribuables au traitement ont été rapportées chez 4 patients, sans épisode de neutropénie fébrile. Les médianes de survie sans progression du PSA et de survie globale étaient de 6,3 mois (IC<sub>95</sub> : 4,8-8,3) et de 12,7 mois (IC<sub>95</sub> : 9,9-non atteinte), respectivement. La qualité de vie et la fatigue ont été améliorées ou inchangées dans la grande majorité des cas (90 %). Certains patients ont pu recevoir des administrations supplémentaires à titre compassionnel avec des réponses après chaque administration.

**Commentaire.** L'intérêt de ce nouveau champ de la théranostique est de faire appel à une nouvelle approche de radiothérapie métabolique (3) et de visualiser ce que l'on traite. Ces résultats encourageants mais très préliminaires demandent, bien sûr, confirmation. Des études sont en cours, en monothérapie ou en association avec une immunothérapie ou des inhibiteurs de PARP ouvrant de larges perspectives thérapeutiques.

P. Beuzeboç, Suresnes

1. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H et al. PSMA theranostics: current status and future directions. *Mol Imaging* 2018;17(17):1536012118776068.
2. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ et al. [<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(6):825-33.
3. Paganelli G, De Giorgi U. [<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617 for targeted prostate cancer treatment: a magic bullet? *Lancet Oncol* 2018;19(6):725-6.

## VESSIE

### Impact du nombre de cycles de chimiothérapie avec du cisplatine dans les cancers urothéliaux avancés ou métastatiques

Définir le nombre optimal de cycles de chimiothérapie est toujours difficile en phase

métastatique. Souvent, la durée des chimiothérapies à base de platine est de l'ordre de 6 cycles, limitée plus par des considérations de toxicité cumulative (qu'elle soit rénale et neurologique pour le cisplatine ou hématologique pour le carboplatine) que par des preuves d'efficacité.

Dans les cancers urothéliaux métastatiques, l'étude pivotale de phase III comparant le MVAC au protocole gemcitabine + cisplatine (GC) avait prévu un maximum de 6 cycles. Si une majorité des patients du bras GC avaient bien reçu 6 cycles (1), ceux du bras MVAC avaient reçu une médiane de 4 cycles. En première ligne de cancer urothélial avancé, le nombre de cycles de chimiothérapie à base de platine influence-t-il le pronostic ? C'est la question à laquelle a essayé de répondre l'étude rétrospective RISC (*Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium*), rapportée par G.P. Sonpavde (2) à partir d'une base de données internationale.

Elle a comparé les survies globales d'une chimiothérapie < 6 cycles (3-5 cycles) et d'une chimiothérapie conventionnelle ≥ 6 cycles (6-8 cycles) avec une analyse multifactorielle selon le modèle de Cox. Les patients ayant reçu moins de 3 cycles et ceux en ayant reçu plus de 9 étaient exclus. Sur les 1 020 patients de la base de données, 472 ont été analysés, 338 traités par cisplatine et 134 par carboplatine. Au total, 157 ont reçu 3 à 5 cycles (médiane : 4) et 315, 6 à 9 cycles (médiane : 6).

Les résultats montrent l'absence de différence significative entre les 2 groupes (HR = 1,02 ; IC<sub>95</sub> : 0,78-1,33 ; p = 0,91). Il n'a pas été retrouvé d'interaction avec le type de sel de platine (p = 0,09).

**Commentaire.** Quatre cycles de chimiothérapie d'induction pourraient suffire sans compromettre la survie des patients. Il faut néanmoins rester prudent concernant ces conclusions car il s'agit d'une analyse rétrospective et il n'y a pas de données concernant les longs survivants (qui représentent environ 6 % des patients traités par cisplatine) [3].

Néanmoins, limiter à 4 cycles la chimiothérapie d'induction peut éviter la survenue inutile de

toxicités cumulatives et favoriser le switch vers des stratégies de maintenance.

Déjà les essais thérapeutiques ont intégré ce fait. Dans les essais évaluant l'adjonction d'une immunothérapie d'entretien chez les bons répondeurs, la randomisation peut se faire après une induction de 4 à 6 cycles. C'est, par exemple, le cas de l'essai JAVELIN qui évalue l'avélumab et qui est actuellement ouvert en France.

P. Beuzeboç, Suresnes

1. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068-77.
2. Sonpavde GP, Mariani L, LoVullo S et al. Impact of the number of cycles of platinum-based first-line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. *J Urol* 2018;pii:S0022-5347(18)43531-8.
3. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602-8.

### Une neutropénie sévère induite par le pembrolizumab

Les complications immunes secondaires aux inhibiteurs de checkpoints immuns peuvent toucher tous les organes (1).

A. Barbacki et al. (2) viennent de rapporter un cas bien documenté de neutropénie sévère induite par le pembrolizumab qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché dans les cancers urothéliaux métastatiques.

La patiente, âgée de 73 ans, était traitée pour un adénocarcinome bronchique métastatique présentant une forte positivité de PD-L1 en immunohistochimie (90 %). Dans un premier temps, elle avait été traitée par une association de carboplatine + pémédretexed.

Elle a développé une neutropénie de grade 4 après la deuxième perfusion de pembrolizumab. Cette toxicité a justifié dans un premier temps une corticothérapie à fortes doses associée à du G-CSF et un traitement par immunoglobulines. Devant la persistance de la neutropénie, un traitement par ciclosporine a même été introduit mais rapidement arrêté. La neutropénie a mis 6 semaines et demie pour se corriger. Elle n'a pas récidivé à l'arrêt de la corticothérapie.

**Commentaire.** Cette observation a l'intérêt particulier de survenir chez une patiente ayant des antécédents de manifestations auto-immunes (3) : une myosite avec des anticorps antinucléaires élevés, une maladie de Crohn quiescente, et une hypothyroïdie. Une revue de l'analyse des effets indésirables rapportés avec le pembrolizumab avait mis en évidence un taux de neutropénie très rare de 0,004 % sans réactions sévères de grade 3 ou 4 (4). Cependant, 2 cas de neutropénie sévère ont été publiés avec le nivolumab dont un devenu corticodépendant (5). Les neutropénies sont, en revanche, plus fréquentes avec l'ipilimumab (6). Si l'existence d'un désordre immun préalable n'est pas une contre-indication absolue à l'utilisation d'anticorps anti-PD-1 ou PD-L1, cette observation incite à la prudence. Des études à large échelle sont nécessaires pour mieux apprécier le rapport bénéfice/risque du traitement dans ces cas et la prise en charge optimale des effets indésirables immuns.

**P. Beuzeboc, Suresnes**

1. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: a systematic review of case reports. *PLoS One* 2016;11(7):e0160221.
2. Barbacki A, Maliha PG, Hudson M et al. A case of severe pembrolizumab-induced neutropenia. *Anticancer Drugs* 2018;29(8):817-9.
3. Menzies A, Johnson DB, Ramanujam S et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28(2):368-76.
4. Wang M, Ma X, Guo L et al. Safety and efficacy profile of pembrolizumab in solid cancer: pooled reanalysis based on randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2851-60.
5. Turgeman I, Wollner M, Hassoun G et al. Severe complicated neutropenia in two patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Anticancer Drugs* 2017;28(7):811-4.
6. Ban-Hoefen M, Burack R, Sievert L et al. Ipilimumab-induced neutropenia in melanoma. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2016;4(3):2324709616661835.

## TESTIS

### Cancers familiaux du testicule : une étiologie polygénique

En cas de cancer du testicule, les analyses de registre ont montré que les hommes jeunes au premier degré de la famille ont un risque multiplié par 4 à 8 de développer ce type de cancer. Selon le registre national suédois, chez environ 2 % des patients atteints d'une tumeur germinale du testicule, on retrouve un cas parmi les membres de la famille au premier degré (1). Ont été décrits également des formes familiales de cancer du testicule avec de multiples cas ainsi que des cas chez des jumeaux homozygotes, suggérant une base héréditaire (2).

Des analyses génomiques à large échelle (exome) ont permis de confirmer que le cancer du testicule n'était pas une maladie monogénique liée à des gènes à forte pénétrance (3). Dans les formes sporadiques, les études récentes pangénomiques ou GWAS (*Genome-Wide Association Studies*) ont identifié 49 loci indépendants associés au risque de cancer du testicule (4, 5). Jusqu'à présent, il n'a pas été démontré que les formes familiales étaient liées à un enrichissement de ces variants.

Pour explorer le rôle de la susceptibilité polygénique dans l'étiologie des formes familiales de tumeurs germinales du testicule, cette étude suédoise (6) a analysé le génotype de 236 cas familiaux et de 3 931 cas sporadiques ainsi que celui de 12 368 sujets contrôles d'une population en bonne santé. Les auteurs ont extrait des SNP (*Single-*

*Nucleotide Polymorphism*) de 37 loci associés de façon robuste au risque de tumeurs germinales du testicule. Ils ont calculé un score de risque polygénique (PRS) combinant le nombre d'allèles à risque et leur effet taille. Comparant les différents groupes, ils ont observé un enrichissement significatif d'allèles à risque dans les cas familiaux par rapport aux cas sporadiques (pour le nombre d'allèles,  $p = 0,0001$  ; pour le PRS,  $p = 0,0001$ ), le plus représenté étant le SNP rs3751 673 (situé sur le chromosome 16q24.2). Une majorité des cas familiaux (84 à 100 %) était attribuable à un enrichissement polygénique. Le PRS était plus élevé dans les familles présentant 3 cas ou plus comparativement à celles n'en comptant que 2.

**Commentaire.** Jusqu'à présent, on ne savait pas si les cas familiaux étaient dus à des facteurs génétiques seuls ou à des facteurs environnementaux. Cette étude montre clairement qu'ils sont liés, au moins en grande partie, à la présence élevée de mêmes variants génétiques.

**P. Beuzeboc, Suresnes**

1. Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA et al. Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology. *Lancet* 1997;350(9093):1723-8.
2. Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl* 2006;29(1):205-10.
3. Stone L. Testicular cancer: no major predisposition gene in TGCT. *Nat Rev Urol* 2018;15(4):202.
4. Litchfield K, Loveday C, Levy M et al. Large-scale sequencing of testicular germ cell tumour (TGCT) cases excludes major TGCT predisposition gene. *Eur Urol* 2018;73(6):828-31.
5. Wang Z, McGlynn KA, Rajpert-De Meyts E et al. Meta-analysis of five genome-wide association studies identifies multiple new loci associated with testicular germ cell tumor. *Nat Genet* 2017;49(7):1141-7.
6. Loveday C, Law P, Litchfield K et al.; UK Testicular Cancer Collaboration, The PRACTICAL Consortium, Reid A, Huddart RA, Houlston RS, Turnbull C. Large-scale analysis demonstrates familial testicular cancer to have polygenic aetiology. *Eur Urol* 2018;74(3):248-52.

P. Beuzeboc n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

