

Tumeurs urologiques

Urological cancers

P. Beuzeboc*



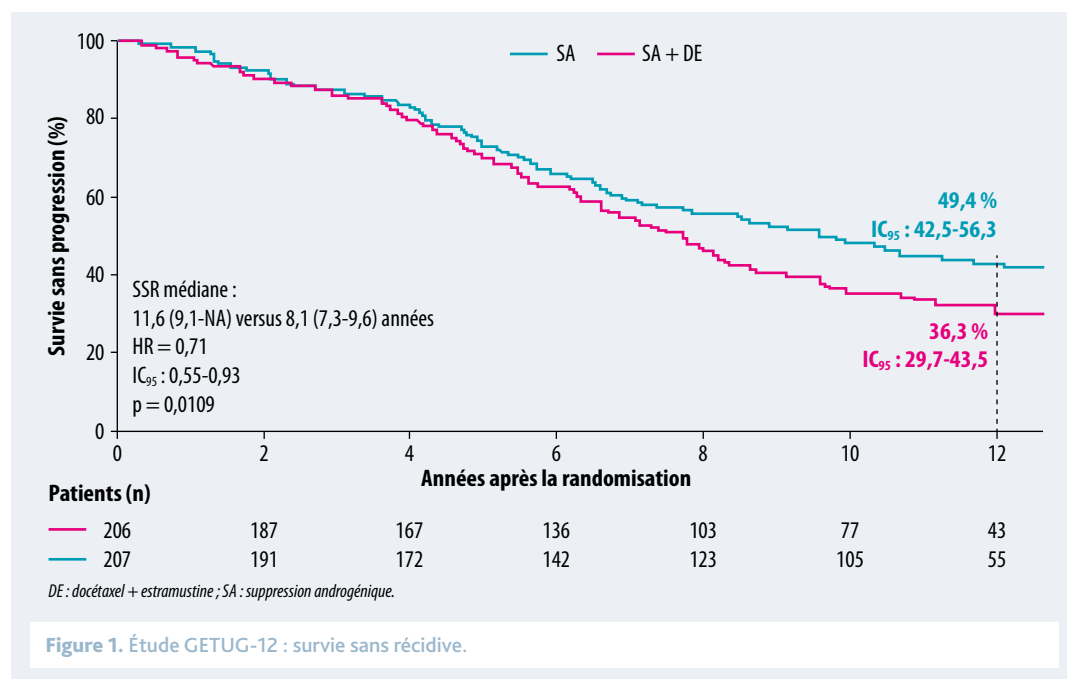
Cancer de la prostate

Résultats à 12 ans de l'étude de phase III GETUG-12 dans les cancers de la prostate à haut risque

(Fizazi K et al., abstr. 7910)

L'étude GETUG-12 a randomisé 413 patients entre une suppression androgénique (SA) administrée pendant 3 ans seule (n = 206) ou associée à 4 cycles de docétaxel 70 mg/m² + estramustine (DE) [n = 207]. Le haut risque était défini par la présence d'au moins 1 des critères suivants: T3 ou T4, PSA > 20 ng/ml, pN+, score de Gleason ≥ 8. Tous les patients avaient un curage ganglionnaire pelvien de stadification. Le traitement local réalisé 3 mois après la randomisation a fait appel dans 87 % des cas à une radiothérapie (RT). Un tiers des patients étaient pN+, 67 % avaient une tumeur T3/T4, 42 %, un score de Gleason ≥ 8 et 59 %, un taux de PSA > 20 ng/ml. Les analyses préalables de cette étude avaient montré

un allongement significatif de la survie sans récurrence (SSR) dans le bras DE (HR = 0,71), avec 2 % de patients atteints de neutropénie fébrile, aucun décès toxique et aucun impact négatif sur la qualité de vie à 1 an. Le bénéfice initial reposait principalement sur la diminution des rechutes biologiques. Les résultats actualisés ont été présentés selon un plan d'analyse statistique hiérarchisé : SSR, puis SSR clinique (SSRc), puis survie sans métastases (SSM). Le bénéfice en SSR a été confirmé et s'est maintenu, avec une différence de 3,5 ans entre les médianes : 11,6 et 8,1 ans dans les bras SA + DE et SA seule, respectivement (HR = 0,71; IC₉₅ : 0,55-0,93 ; p = 0,0109) [figure 1]. Le bénéfice semblait plus important chez les patients ayant les facteurs pronostiques les plus défavorables (T3/T4, PSA > 20 ng/ml, pN1/pN2), sauf pour le score de Gleason (bénéfice plus important en cas de score de Gleason ≤ 7). L'analyse de la SSRc a confirmé le bénéfice de la chimiothérapie, avec des médianes de 13,9 et 12,5 ans pour les bras SA + DE et SA



*Département d'oncologie médicale et de soins de support, hôpital Foch, Suresnes.

Résumé

Pour les tumeurs urologiques, le congrès ESMO 2018 a été marqué dans les cancers de la prostate par les résultats des 2 études STAMPEDE, l'actualisation à 12 ans des données du GETUG 12, les données préliminaires génomiques et thérapeutiques des études TRITON 2 et 3 ainsi que celles du démantèlement progressif de l'hétérogénéité tumorale des formes métastatiques. Dans les cancers du rein, la déception est venue des données de survie globale négatives de l'étude adjuvante ATLAS, qui a testé l'axitinib. Toutefois, dans les formes métastatiques, en traitement de première ligne, la combinaison de l'avélumab à l'axitinib s'est montrée significativement supérieure au sunitinib sur la survie sans progression, notamment dans la population PD-L1+. Différents profils génomiques devraient aider dans un proche avenir à mieux orienter les choix de première ligne entre antiangiogénique et immunothérapie. Dans les cancers urothéliaux, les premières données de l'étude KEYNOTE-057 avec le pembrolizumab dans les formes n'infiltrant pas le muscle, après échec du BCG, ouvrent de nouvelles perspectives de conservation de la vessie.

Mots-clés

Cancer de la prostate
Cancer du rein
Cancers urothéliaux

seule, respectivement (HR = 0,75 ; IC₉₅ : 0,56-0,99 ; p = 0,049). La SSM était améliorée dans le bras SA + DE, mais de façon non statistiquement significative (HR = 0,81 ; IC₉₅ : 0,60-1,09 ; p = 0,161). L'analyse exploratoire de la survie spécifique et de la survie globale (SG) n'a pas montré de différence entre les 2 bras, mais il y a eu peu d'événements.

Deux conclusions peuvent être tirées de cette étude :

- en premier lieu, la nécessité de mieux définir les tumeurs à haut risque pour les essais de chimiothérapie, étant donné le peu d'événements mortels à 12 ans. C'est la raison pour laquelle les critères d'inclusion de l'étude PEACE 2, qui est en cours et évalue la place du cabazitaxel, impliquent 2 facteurs de mauvais pronostic et non un seul comme dans l'étude GETUG 12 ;
- en second lieu, le bénéfice maintenu à long terme de la chimiothérapie. On attend les résultats d'autres études pour modifier éventuellement les pratiques.

Résultats des 2 études STAMPEDE

Deux études STAMPEDE, la première randomisée multistades et la seconde multiétapes, dans les cancers de la prostate hormonosensibles métastatiques, ont été présentées en session présidentielle.

A. Hoyle (*abstr. LBA4*) a rapporté les résultats d'une analyse rétrospective de l'étude qui a comparé acétate d'abiraterone + prednisone (AAP) associé à SA à la SA seule selon le groupe pronostique défini par le niveau de risque établi par l'étude LATITUDE.

Tableau I. Définition des patients à haut risque et haut volume dans les études CHARTED et LATITUDE.

Étude	Dénomination	Définition
CHAARTED	Haut volume	Métastases viscérales ET/OU ≥ 4 métastases osseuses dont au moins 1 en dehors du rachis ou pelvis
LATITUDE	Haut risque	Au moins 2 des éléments suivants - ≥ 3 métastases osseuses - métastases viscérales - score de Gleason ≥ 8

La comparaison dans la population totale avait montré que l'addition d'AAP améliorait la SG, mais l'incertitude demeurait sur le bénéfice dans le sous-groupe à faible risque. Une analyse exploratoire a aussi été réalisée selon les critères de haut et de bas volume de CHARTED (*tableau I*). Selon les critères retenus, près de 20 % des patients n'appartenaient pas à la même catégorie.

Les résultats montrent que tous les groupes bénéficient de l'AAP (*figure 2, p. 702*). Dans le sous-groupe à faible risque, la réduction de la mortalité toutes causes était de 34 % (HR = 0,66 ; IC₉₅ : 0,44-0,98 ; p = 0,041), le risque de décès spécifique était diminué de 49 % (HR = 0,51 ; IC₉₅ : 0,31-0,84 ; p = 0,008) ; le risque d'échec (principalement une rechute PSA), de 76 % (HR = 0,24 ; IC₉₅ : 0,17-0,33 ; p < 0,001), et enfin, le risque de nouvelles métastases, de 34 % (HR = 0,66 ; IC₉₅ : 0,44-0,98 ; p = 0,041). Des résultats très similaires ont été obtenus par les analyses de survie selon les critères de CHARTED.

Le débat est maintenant clos : l'acétate d'abiraterone est efficace pour tous les patients métastatiques d'emblée en combinaison avec la SA.

C. Parker (*abstr. LBA5*) a rapporté, dans la seconde étude STAMPEDE, l'intérêt potentiel de la RT localisée de la prostate dans les cancers nouvellement métastatiques en association avec une SA. Pour les tumeurs avec atteinte ganglionnaire (N+), les données sont maintenant claires, plusieurs études (notamment STAMPEDE) ayant apporté la preuve du bénéfice d'un traitement locorégional par RT combiné à la SA.

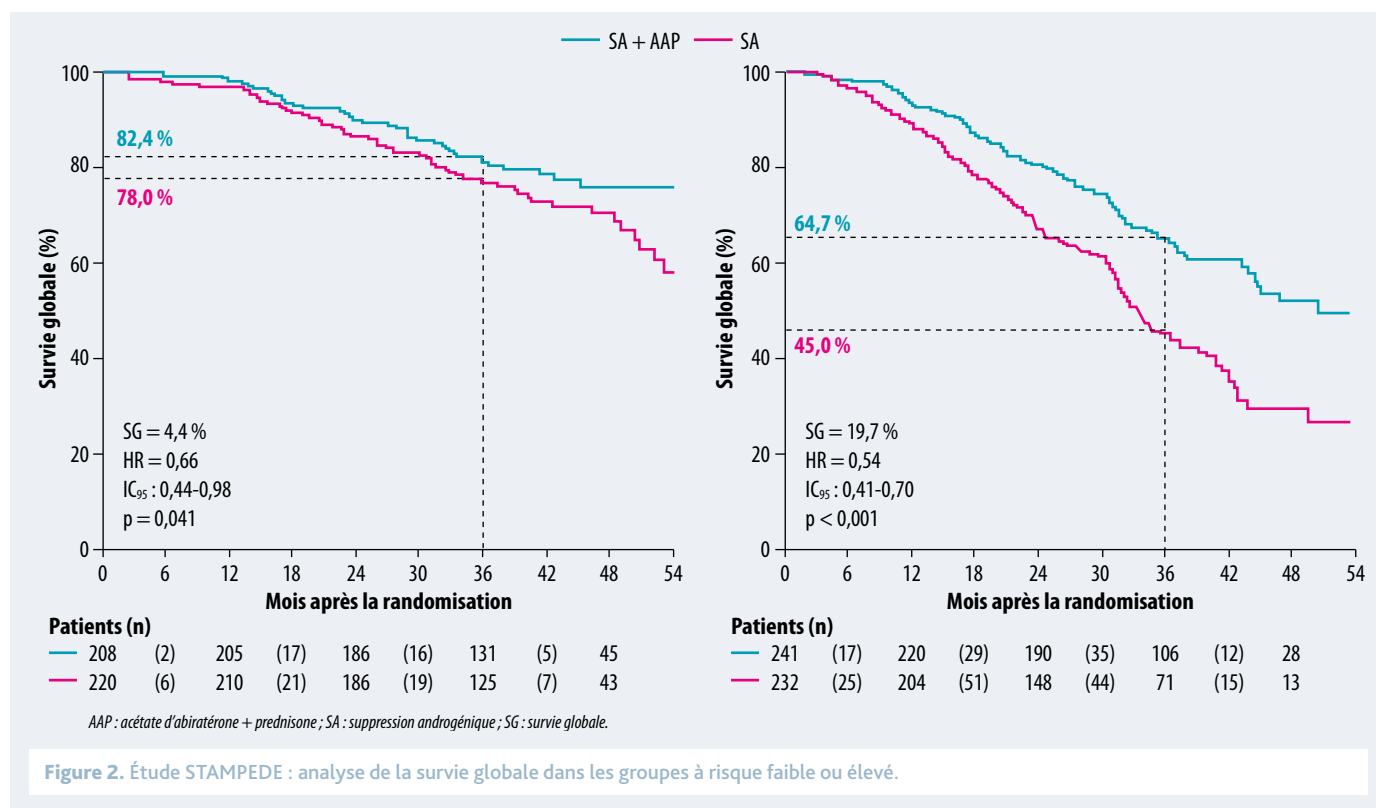
La question posée par cette étude STAMPEDE était celle de l'effet, dans les cancers de la prostate nouvellement métastatiques, d'une irradiation de la prostate (36 Gy en 6 fractions/6 semaines ou 55 Gy en 20 fractions/4 semaines) associée à une SA (RT-SA, 1032 patients) par rapport à une suppression androgénique seule (SA, 1 029 patients). Dans le groupe RT-SA, 410 patients (43 %) étaient classés à faible volume tumoral et 553 (57 %), à haut volume. Dans le groupe SA, 409 (42 %) étaient classés à faible volume et 567 (58 %) à haut volume métastatique. La RT localisée améliore la survie sans événement quelle que soit l'extension des métastases (HR = 0,76 ; IC₉₅ : 0,68-0,84 ; p = 0,000 003 3). Toutefois, la SG, critère de jugement principal de l'étude, n'est améliorée que dans le groupe à faible volume métastatique (HR = 0,68 ;

Summary

The highlights of the 2018 ESMO meeting in prostate cancers have been the results of 2 different STAMPEDE studies, the actualisation at 12 years of the GETUG 12 trial, the preliminary genomic and therapeutic data of the TRITON 2 and 3 trials, as well as a new landscape of the tumour heterogeneity in metastatic disease. In kidney cancer, if the adjuvant ATLAS phase III trial comparing axitinib to placebo following nephrectomy is negative, the combination of avelumab and axitinib improves progression-free survival compared to sunitinib in first-line metastatic treatment, especially in PD-L1-expressing tumours. Different genomic profiles are going to help us to choose between antiangiogenic treatment of immune therapy. In urothelial cancers, preliminary data of KEYNOTE-057 with pembrolizumab are encouraging in BCG-resistant NMIBC to opening new perspectives of bladder preservation.

Keywords

Prostate cancer
Kidney cancer
Urothelial carcinomas



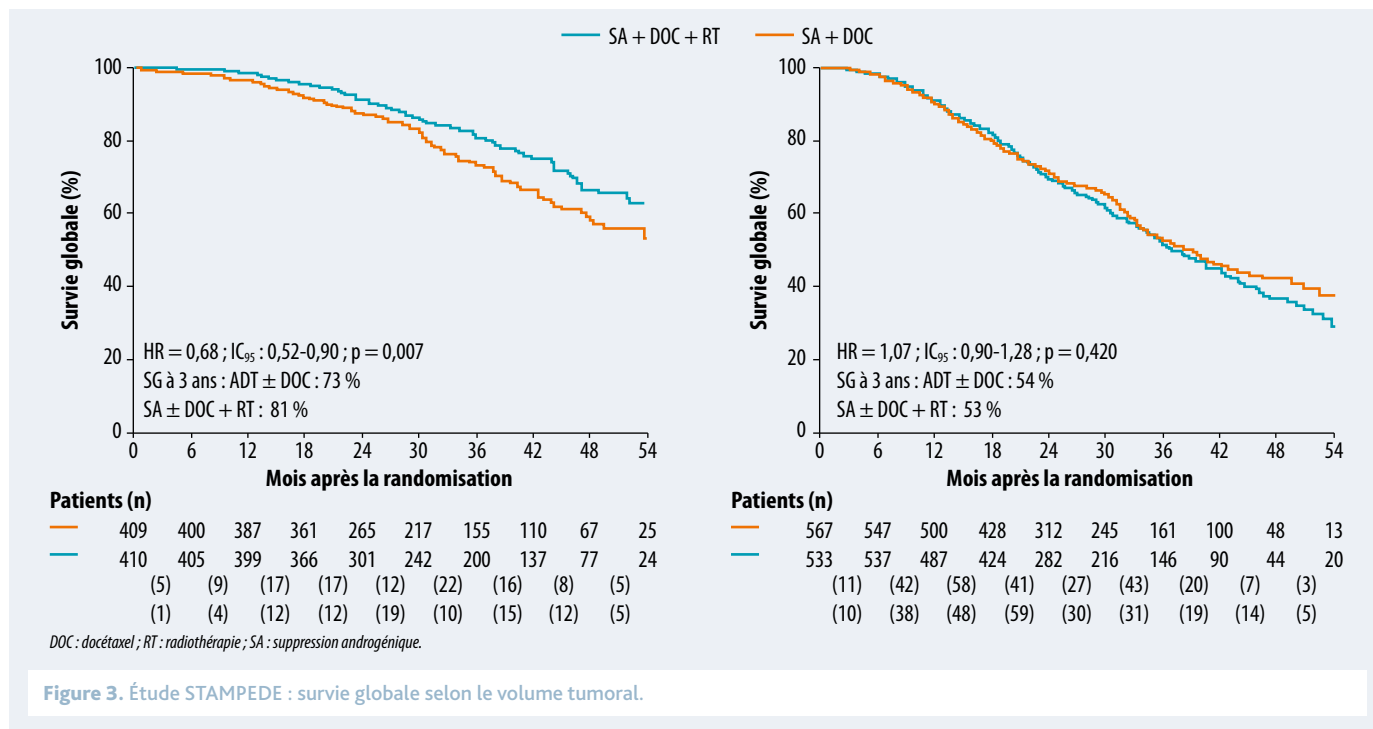
IC_{95} : 0,52-0,90; $p = 0,007$) [figure 3, p. 704], mais pas dans le groupe à haut volume tumoral défini suivant les critères d'inclusion du haut risque de l'étude LATITUDE ($HR = 1,07$; IC_{95} : 0,90-1,28; $p = 0,42$). Dans le groupe à faible volume métastatique, le pourcentage de survivants à 3 ans était de 81% pour les patients traités par RT, versus 73% chez ceux traités par hormonothérapie seule. La tolérance de la RT locale a été bonne, comme attendu. L'article a été mis en ligne dans le *Lancet* le jour même (1).

Ces résultats sont conformes à ceux de l'étude HORRAD (432 patients avec métastases osseuses initiales), récemment publiés, qui ne montrent pas de gain en SG pour l'ensemble de la population métastatique (2). Une RT locale doit maintenant être proposée pour les cancers d'emblée métastatiques. Mais ne faut-il pas étendre l'irradiation aux aires ganglionnaires pelviennes ?

On attend les résultats de l'étude randomisée PEACE 1, qui pose aussi la question de l'intérêt d'une irradiation locorégionale. Son recrutement est bientôt clos avec 1120 sujets inclus sur les 1168 prévus. Elle a l'avantage d'être la seule étude à avoir inclus des patients traités par docétaxel, des patients traités par acétate d'abiratéronne, mais aussi des patients ayant été traités par les 2.

Cancer de la prostate résistant à la castration M0 : résultats de l'étude PROSPER

K. Fizazi a présenté l'étude PROSPER (abstr. 805P) sur le cancer de la prostate résistant à la castration M0 avec un temps de doublement du PSA inférieur à 10 mois. Cette étude, qui a randomisé 1401 patients, avec un âge médian de 74 ans a montré que l'enzalutamide 160 mg/j + SA permettait d'allonger significativement la SSM, par rapport à la SA seule (3). Une analyse complémentaire a étudié le bénéfice chez les patients de moins de 75 ans ou d'au moins 75 ans (54 et 46% de la population, respectivement). Dans la population totale, le risque de métastases ou de décès était réduit de 71% sous enzalutamide + SA, avec une SSM médiane de 36,6 versus 14,7 mois en cas de SA seule. Le bénéfice est du même ordre de grandeur chez les patients de moins de 75 ans ou de 75 ans et plus, avec des HR de 0,25 et 0,35, respectivement. Des arrêts de traitement pour toxicité ont été rapportés chez 6 et 3% des patients sous enzalutamide + SA parmi les moins de 75 ans et chez 13% et 10% pour les patients de 75 ans et plus.



Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique : étude randomisée de séquences après une ligne d'hormonothérapie de nouvelle génération

K. Chi (*abstr. 7920*) a présenté les résultats actualisés de l'étude de phase II randomisée qui a comparé le cabazitaxel suivi à progression de l'AAP ou de l'enzalutamide (bras A) à la séquence inverse (bras B). Les patients inclus présentaient un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) de mauvais pronostic (métastases hépatiques, développement rapide de la résistance à la castration, altération de l'état général et paramètres biologiques défavorables). La moitié environ avait reçu du docétaxel. Le critère principal était le taux de bénéfice clinique défini par une réduction du PSA $\geq 50\%$, une réponse mesurable ou une maladie stable pendant plus de 12 semaines. L'étude n'a pas atteint sa cible d'inclusion ($n = 120$). Seuls 95 patients ont été randomisés, en raison de difficultés de recrutement. De plus, la moitié des patients environ a arrêté l'étude au moment du *crossover*. À la fin de la première séquence, le taux de bénéfice clinique était significativement plus élevé dans le bras cabazitaxel (90 versus 70 % ; $p = 0,02$), en raison notamment du taux plus important de patients ayant maladie stable (31 versus 10 %). Les taux de réponse bio-

logique et radiologique n'étaient pas différents dans les 2 bras, de même que la survie sans progression (SSP) : 6,2 mois dans le bras cabazitaxel versus 3,1 dans le bras AAP ou enzalutamide ($p = 0,18$). Après la deuxième séquence, le taux de bénéfice clinique était similaire dans les 2 bras (75 et 86 %). D'une façon générale, les patients du bras A ont globalement moins bien répondu à la deuxième ligne que ceux du bras B. La SG semblait allongée dans le bras cabazitaxel, mais la différence n'était pas significative. Difficile de tirer des conclusions de cette étude, en raison de ses faiblesses.

Données de faisabilité et premiers résultats des études de traitement par le rucaparib pour des CPRCm présentant des altérations sur des gènes de réparation de l'ADN (DDR)

Les études TRITON 2 (phase II) et TRITON 3 (phase III) évaluent le rucaparib, un inhibiteur de PARP, chez des patients souffrant d'un CPRCm, porteurs d'altérations d'un gène DDR, en progression tumorale après une hormonothérapie de nouvelle génération et au moins 1 ligne de taxane au stade de CPRC, pour TRITON 2, ou n'ayant pas reçu de taxane, pour TRITON 3.

Une analyse intermédiaire de TRITON 2 portant sur les 85 premiers patients inclus a été présentée par W. Abida et al. (*abstr. 793PD*). Parmi les 25 patients avec une mutation de BRCA1/2 et une maladie mesurable, 11 (44 %) ont eu une réponse objective confirmée. En revanche, aucune réponse n'a été observée chez les patients porteurs d'une altération d'ATM ou de CDK12, et 2 réponses ont été observées pour d'autres gènes DDR. Une réponse v-biologique PSA a été également rapportée plus fréquemment en cas d'altération de BRCA1/2 (51,1 %) qu'en cas d'altération d'ATM (aucun patient), de CDK12 (7,7 %) ou d'autres gènes DDR (22,2 %). Quarante-cinq patients (53 %) ont eu un événement indésirable lié au traitement de grade 3 ou plus, les plus fréquents étant l'anémie (15,3 %), l'asthénie (4,7 %) et l'élévation des enzymes hépatiques (4,7 %). Il faut attendre d'avoir un suivi plus long pour tirer des conclusions de cette étude et sur l'intérêt réel du rucaparib dans cette population, mais les résultats en cas de mutation de BRCA1/2 sont déjà prometteurs. Une autre présentation portant sur le ciblage des anomalies de la réparation de l'ADN dans le CPRC a montré les résultats de l'analyse des tumeurs et de l'ADN circulant, réalisée chez 1516 patients dans le but de déterminer l'éligibilité dans les études TRITON 2 et TRITON 3 (*Chowdury S et al., abstr. 795PD*). Dans le tissu tumoral, une altération de BRCA1/2 a été identifiée dans plus de

10 % des cas pour les patients éligibles dans TRITON 2, versus 6,8 % pour TRITON 3 qui présentaient selon les critères d'éligibilité une maladie moins avancée, ce qui confirme les données obtenues dans d'autres travaux. De la même façon, dans le plasma, les altérations des gènes DDR étaient plus fréquentes chez les patients éligibles à TRITON 2 qu'à TRITON 3 (*tableau II*).

Sur un plan pratique, un tiers des tests de séquençage de nouvelle génération sur tissu tumoral ont échoué, le plus souvent en raison de l'insuffisance quantitative de tissu tumoral ou de contenu en ADN, versus 3 % en cas d'analyse sur ADN tumoral circulant. Une bonne concordance a été montrée entre les altérations de BRCA1/2 retrouvées au niveau du tissu tumoral et du plasma chez 161 patients ayant les 2 types d'échantillon disponibles. Le délai médian entre les prélèvements tissulaire et plasmatique était de 2,5 ans. Trente-quatre patients avaient une mutation de BRCA1/2 qui, dans les trois quarts des cas, était présente à la fois dans le tissu et dans le plasma.

Hétérogénéité tumorale et cancers de la prostate avancés

J.S. De Bono, du Royal Marsden Hospital, a animé un symposium sur l'hétérogénéité tumorale et les

Tableau II. Altérations des gènes de réparation de l'ADN chez les patients éligibles aux études TRITON 2 et TRITON 3.

Altération	Fréquence dans le tissu	
	TRITON 2 (n = 487)	TRITON 3 (n = 385)
BRCA1 (%)	1,8	1,3
BRCA2 (%)	8,6	5,5
ATM (%)	6,6	5,7
CDK12 (%)	6,8	5,4
TP53 (%)	38,4	37,1
Amplification AR (%)	9,9	4,7
Perte de PTEN (%)	25,4	19,5
Fusion ERG-TMPRSS2 (%)	28,3	28,1
Altération	Fréquence dans le plasma	
	TRITON 2 (n = 343)	TRITON 3 (n = 263)
BRCA1 (%)	2,3	1,9
BRCA2 (%)	9,6	6,8
ATM (%)	14,6	8,2
CDK12 (%)	6,1	3,1
TP53 (%)	48,1	44,9

stratégies pour améliorer la prise en charge des cancers de la prostate avancés. Il apparaît nécessaire de démembrer l'hétérogénéité tumorale des CPRCm, des différences entre les patients pouvant influencer le traitement. Les cancers de la prostate soumis à des traitements se modifient et s'adaptent comme des caméléons au niveau de leur ARNm. La perte de la fonction RB1, en particulier, offre une plasticité favorisant le passage du luminal au basal. Cette adaptation concourt à l'hétérogénéité intrapatient et à l'émergence d'une nouvelle complexité. Ce changement au cours du temps explique que les biopsies initiales ne reflètent pas la biologie des formes avancées.

Les différents sous-types reconnus qui sont sensibles à des traitements agréés ou accessibles par le biais d'essais thérapeutiques sont les suivants.

- Un petit pourcentage (2-5 %) présente un défaut MMR (*Mismatch Repair*) plus souvent somatique que germlinal. Le pembrolizumab est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour tous les cancers MSI+ (*MicroSatellite Instability*).
- Les tumeurs avec déficit germlinal ou somatique de la recombinaison homologue (*HR deficiency*) comme BRCA2, BRCA1, PALB2, RAD 50 représentent 10-20 % des CPRC. L'olaparib et le rucaparib ont reçu l'agrément de la FDA. Les sels de platine sont efficaces.
- La perte d'ATM, qui n'est pas typiquement un gène de réparation de l'ADN, n'est pas rare (5-15 %) et sensibilise aussi aux inhibiteurs de PARP.
- Les mutations de CDK12 et l'expression forte de PD-L1 représentent des marqueurs émergents. La perte biallélique de CDK12 est associée avec une infiltration élevée de TIL (*Tumor Infiltrating Lymphocyte*) et une réponse à l'immunothérapie.
- La perte de PTEN est un facteur de mauvais pronostic, avec un bénéfice moindre de l'abiratéronne et une résistance à l'hormonothérapie. Des données préliminaires suggèrent un bénéfice de l'ipatasertib, un inhibiteur d'AKT associé à l'acétate d'abiratéronne (4). Une étude de phase III est en cours.
- Les mutations de POP (5-10 %) des CPRC sont associées à une forte sensibilité à l'abiratéronne et à l'enzalutamide (Boysen, CCR 2018).
- La perte de RB1 se traduit par une résistance à l'hormonothérapie. Elle est associée à des mutations précoces de TP53 entraînant une augmentation de SOX2. Elle pourrait faire discuter un traitement par inhibiteur de cycline.
- La transition AR+ AR- est une voie de recherche. Pour le moment, aucune thérapie ne cible l'expression neuroendocrine, et le traitement reste axé sur la chimiothérapie.

- La présence d'AR-V7 est rare dans les tumeurs primaires. Il est inductible lors de la phase de résistance à la castration et exprimé dans plus de 80 % des cas au cours de cette phase, associé à un compte élevé de cellules tumorales circulantes (CTC) ; il constitue ainsi un facteur pronostique important associé à la réponse au traitement et à la survie. Il n'est pas associé à la réponse aux taxanes.
- Le gain de MYC pourrait également faire discuter l'utilisation d'inhibiteurs de cyclines. Les analyses sur CTC sont limitées par leur faible nombre (5).

Comment optimiser les stratégies thérapeutiques ?

On peut retenir 3 messages en pratique de la communication d'E. Efstathiou, du MD Anderson Cancer Center :

- La combinaison de radium 223 et d'abiratéronne (AAP) non seulement n'est pas efficace dans l'étude randomisée ERA 223 (NCT02043678) rapportée par M. Smith (avec des médianes de SSP symptomatique de 22,3 mois dans le bras AAP + radium versus 26 mois dans le bras AAP + placebo), mais expose à un risque doublé de fractures.
- Toutefois, la combinaison d'abiratéronne et d'olaparib dans une étude de phase II randomisée obtient un meilleur résultat sur la survie sans événement que l'acétate d'abiratéronne associé à un placebo (HR = 0,65 ; IC₉₅ : 0,44-0,97 ; p = 0,034), et ce indépendamment du statut mutationnel de la tumeur. La tolérance est acceptable. Les résultats ont été publiés par N. Clarke dans le *Lancet Oncology* en 2018 (6).
- La combinaison d'enzalutamide et d'acétate d'abiratéronne avec une suppression androgénique, testée en néo-adjuvant, n'apporte pas de bénéfice par rapport à l'AAP + suppression androgénique.

Cancer du rein

Étude adjuvante de phase III ATLAS après néphrectomie

(Gross-Gopil M, abstr. 8630)

Chez les patients avec un carcinome rénal localisé opéré, 60 % du groupe à haut risque vont rechuter au cours des 5 années qui suivent. Jusqu'à présent, tous les essais adjuvants évaluant la place des anti-angiogéniques ont été négatifs pour la SG. L'étude ATLAS a évalué l'axitinib, un inhibiteur sélectif des

récepteurs VEGFR 1-3, en situation adjuvante chez 724 patients présentant un carcinome rénal \geq pT2 et/ou N+, quel que soit le grade de Fuhrman (FG), naïfs de traitement systémique et sans maladie résiduelle ni métastases. La randomisation avait lieu 4 à 12 semaines après la néphrectomie, entre axitinib à une dose initiale de 5 mg \times 2/j et placebo, pour une durée de 1 à 3 ans. L'objectif principal était de montrer une amélioration de la survie sans maladie par une revue centralisée. Une analyse intermédiaire planifiée a été réalisée après la survenue de 203 événements. Un tiers des patients environ ont reçu le traitement pendant moins de 1 an, et 20 % l'ont reçu pendant 3 ans. Le groupe à risque le plus faible constituait 41 % de la population incluse, et le groupe à risque le plus élevé, 56 % (pT3 avec FG \geq 3 ou pT4 et/ou N+, quel que soit le T ou FG).

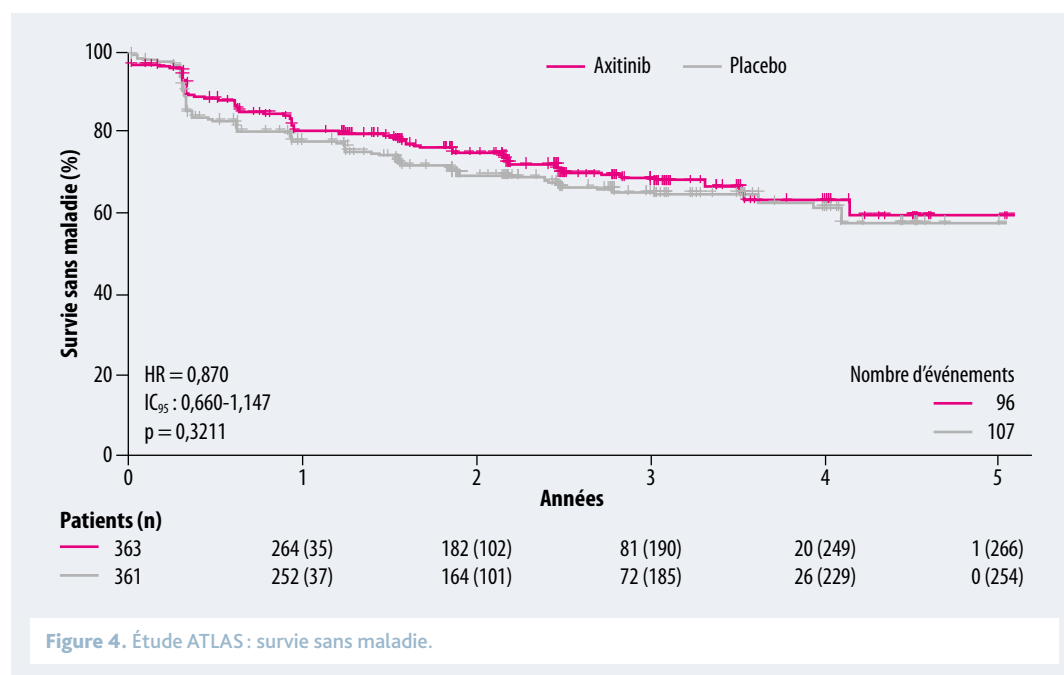
La survie sans maladie est apparue non significativement différente entre les 2 bras dans la population en intention de traiter (figure 4). Les analyses en sous-groupes (également planifiées) ont montré un allongement de la survie sans maladie dans le bras axitinib chez les patients ayant le risque le plus élevé : la différence était significative pour l'évaluation par l'investigateur et à la limite de la significativité par revue centralisée. La SG était similaire dans les 2 bras. L'étude, négative pour son critère principal, a été interrompue prématurément pour futilité. Pour les antiangiogéniques en adju-

vant, après les échecs du sunitinib, du pazopanib, du sorafénib, "la messe est dite". Il va falloir chercher d'autres pistes...

Étude de phase III JAVELIN rein 101 : axitinib + avélumab versus sunitinib en première ligne dans le cancer du rein à cellules claires métastatiques

(Motzer R et al., abstr. LBA6)

À côté du développement des inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité seuls ou en combinaison, l'intérêt se porte actuellement aussi sur les combinaisons d'immunothérapie et d'antiangiogéniques. Des études de phase Ib ont montré des résultats encourageants, notamment avec l'association d'axitinib, un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti-VEGFR, et d'avélumab, un anticorps anti-PD-L1. En plus d'une potentialisation de l'effet antitumoral, les ITK ciblant les récepteurs du VEGF pourraient diminuer l'immunosuppression induite par la tumeur. L'étude de phase III JAVELIN 101 a inclus plus de 880 patients atteints d'un cancer du rein à cellules claires avancé (62 % de risque intermédiaire) pour comparer la combinaison d'axitinib et d'avélumab avec le sunitinib (schéma classique 50 mg/j 4 semaines sur 6). La combinaison augmente le taux de réponse objective (51 versus 26 %) et améliore significativement la SSP (13,8 versus 8,4 mois ;



$p = 0,0001$), critère de jugement principal, et ce quel que soit le statut de PD-L1.

Dans le bras PD-L1+, la SSP est allongée de 6,6 mois (HR = 0,61 ; IC₉₅ : 0,475-0,790) [figure 5]. Les données de SG ne sont pas encore complètes. R. Motzer a publié les résultats en ligne dans le *New England Journal of Medicine* (7).

Corrélation des anomalies moléculaires à la réponse à l'atézolizumab + bévacicumab + sunitinib dans l'étude IMmotion151

(Rini B et al., abstr. LBA31)

L'étude IMmotion a randomisé 915 patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires et/ou sarcomatoïde, avancé ou métastatique, naïfs de traitement, entre sunitinib 50 mg/j (4 semaines on, 2 semaines off) et atézolizumab 1200 mg + bévacicumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines. La SSP était significativement plus longue dans le bras atézolizumab + bévacicumab que dans le bras sunitinib, aussi bien dans la population en intention de traiter que dans la population PD-L1+. Les analyses exploratoires étaient la validation d'une signature génétique associée à la SSP et la caractérisation biologique des groupes pronostiques du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) et des tumeurs avec un contingent sarcomatoïde.

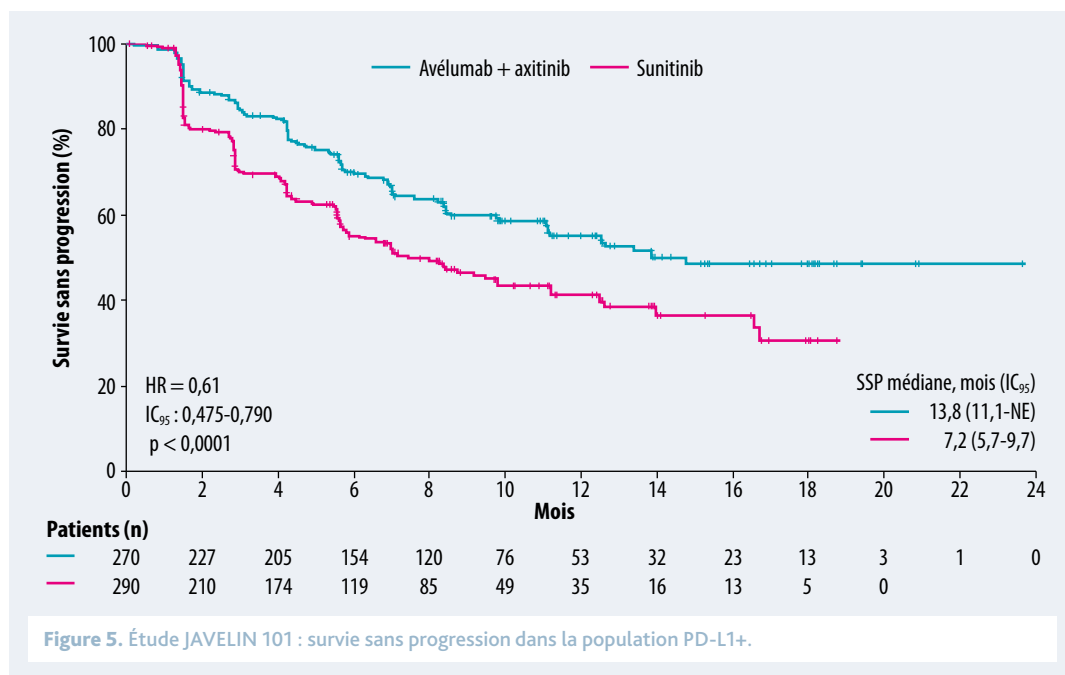
L'analyse transcriptomique a permis de différencier des gènes de l'angiogenèse (7), des gènes liés aux lymphocytes T-effecteurs responsables de la présentation des antigènes (20) et des gènes liés à l'inflammation myéloïde (6). La combinaison atézolizumab + bévacicumab améliore la SSP dans le groupe angiogénique bas.

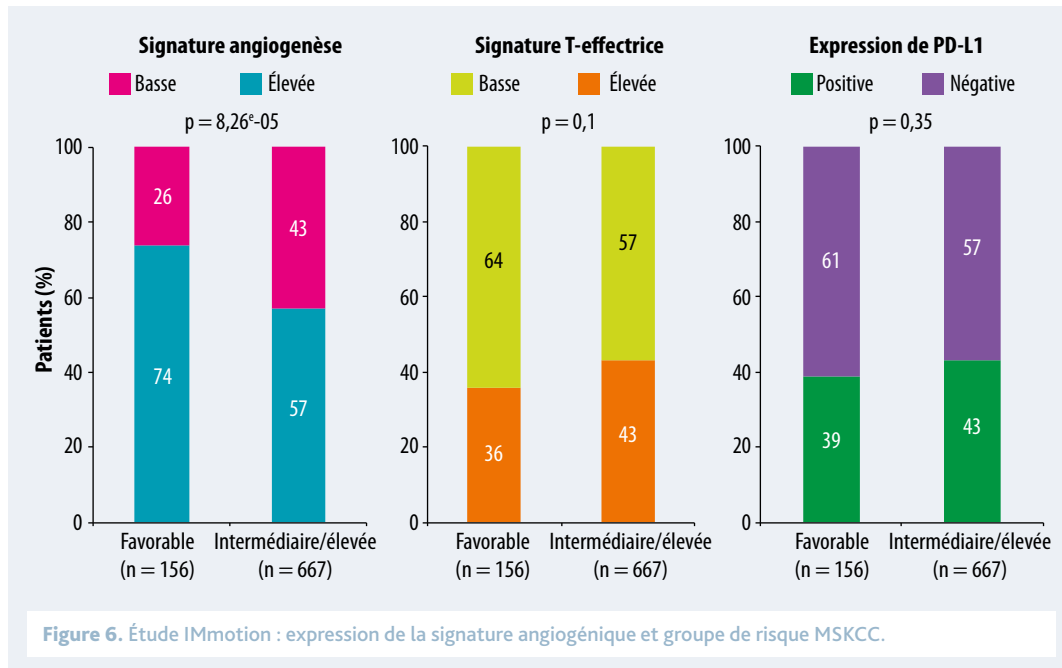
L'expression de la signature angiogénique était globalement plus élevée dans le groupe de risque MSKCC favorable (figure 6, p. 710). Dans les tumeurs sarcomatoïdes, elle était globalement plus faible, alors que l'expression de PD-L1 était plus fréquemment positive que dans les tumeurs non sarcomatoïdes (63 versus 39 %).

Cette étude a confirmé que l'association atézolizumab + bévacicumab est bénéfique, surtout chez les patients avec expressions géniques T-effectrice élevée et ANG basse, alors que le sunitinib apporte un bénéfice plus marqué chez les patients avec ANG élevée.

Session poster discussion

Pour rester dans la même optique des biomarqueurs prédictifs et du ciblage thérapeutique, il faut relever 2 communications dans la session poster discussion. La première s'intéressait à la relation entre le statut PD-L1 et le pronostic avec le cabozantinib, le sunitinib et l'évérolimus chez les patients traités dans





les études d'enregistrement CABOSUN et METEOR (Choueiri TK, abstr. LBA 34).

L'étude de phase II randomisée CABOSUN a montré la supériorité du cabozantinib sur le sunitinib en termes de SSP dans les cancers du rein à cellules claires métastatiques en première ligne dans les formes de pronostic mauvais ou intermédiaire. L'étude de phase III randomisée METEOR a montré un avantage en SG du cabozantinib sur l'évérolimus en deuxième ligne.

L'expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales est associée à une SSP et une SG plus courtes dans les 2 études et reste un facteur pronostique en analyse multivariée. Le cabozantinib a une efficacité clinique supérieure à celle du sunitinib et de l'évérolimus, à la fois chez les patients PD-L1- et PD-L1+. La deuxième étude se focalisait sur les caractéristiques moléculaires des cancers du rein métastatiques classés à bon pronostic, à pronostic intermédiaire ou à mauvais pronostic selon l'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) [Beuzelinck B, abstr. 869PD]. Les cancers du rein métastatiques présentent 4 sous-types moléculaires (Ccrcc 1-4) selon l'expression différentielle de 35 gènes. Ccrcc2 est une signature antiangiogénique caractérisée par une médiane de SSP longue (17 mois) et un taux élevé de réponse aux ITK anti-VEGFR (55 %). Les tumeurs Ccrcc1 et 4 sont de pronostic intermédiaire, dans 38 % des cas (SSP : 10 mois), ou de mauvais pronostic, dans 26 % (SSP : 6 mois), avec des taux de réponse aux ITK faibles.

L'expression de gènes de l'angiogenèse dépendant du VEGF était significativement plus élevée dans le groupe à bon pronostic de l'IMDC. Aucune différence n'a été retrouvée dans l'expression des gènes impliqués dans l'environnement immunosuppresseur.

La majorité des tumeurs de patients à bon pronostic de l'IMDC est de type Ccrcc2. Ces données peuvent expliquer la supériorité du sunitinib dans le groupe à bon pronostic.

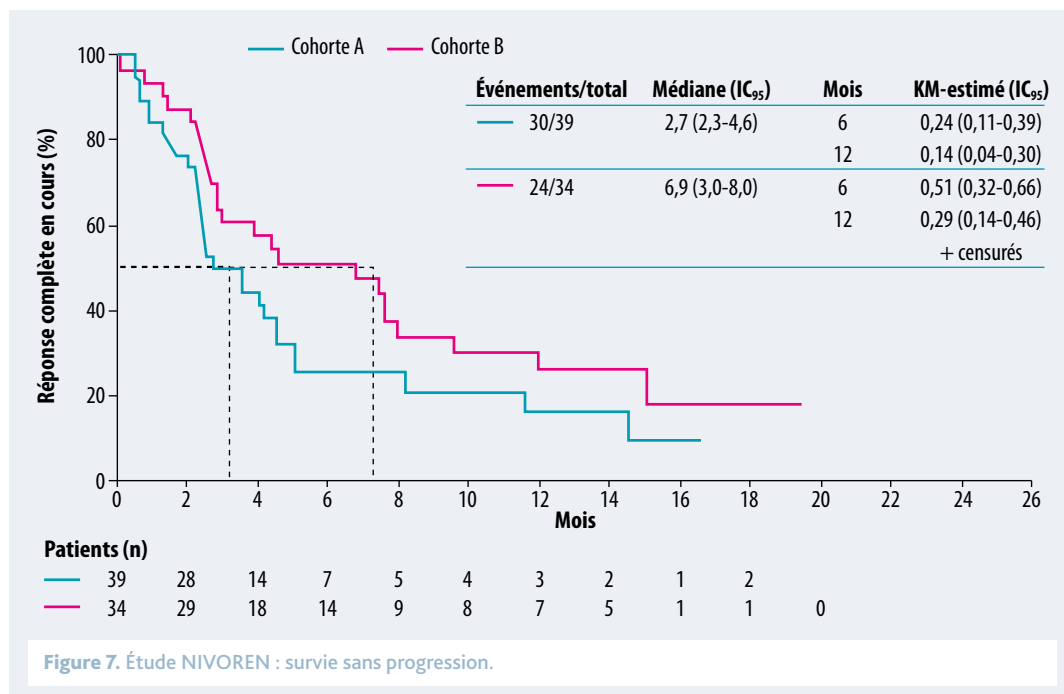
Métastases cérébrales dans les cancers du rein à cellules claires : réponse au nivolumab, analyse prospective de l'étude NIVOREN GETUG-AFU 26

(Filopot R, abstr. 868 PD)

L'étude NIVOREN est une étude de phase II dans la vraie vie qui a inclus 729 patients présentant un cancer du rein métastatique en progression après traitement antiangiogénique. Deux cohortes ont été évaluées dans cette analyse de 73 patients avec métastases cérébrales :

- ▶ une cohorte A, de 39 patients sans métastase cérébrale préalablement traitées ;
- ▶ une cohorte B, de 34 patients avec un traitement focal antérieur.

Le taux de réponse objective des lésions intracrâniennes au nivolumab dans la cohorte A a été de 11,8 % (IC₉₅ : 3,3-27,5 %). Les 4 patients avec une



réponse intracrânienne avaient une lésion unique de moins de 10 mm au départ. Une irradiation antérieure était associée à une meilleure médiane de SSP cérébrale (HR = 0,51; IC₉₅: 0,27-0,96) [figure 7]. Les médianes étaient respectivement de 2,7 mois et 6,9 mois dans les cohortes A et B. On peut conclure que le nivolumab a une activité limitée dans les métastases cérébrales non traitées.

Efficacité et tolérance de l'axitinib dans les cancers du rein papillaires métastatiques : résultats de l'étude de phase II AXIPAP du GETUG (Negrier S, abstr. 870 PD)

Le critère de jugement principal était le taux de SSP à 24 semaines. Au total, 44 patients présentant un cancer du rein papillaire (confirmé par relecture) métastatique ont été inclus (13 de type 1 et 28 de type 2) et traités par axitinib 5 mg × 2/j. Les données montrent, pour l'ensemble de la population, un taux de SSP à 24 semaines de 45,2% (46,2% pour le type 1, 42,9% pour le type 2). Le taux de réponse objective était de 26,6% (7,7 et 35,7% pour les 2 types respectivement), et la médiane de survie était de 18,9 mois (NA et 17,4 mois).

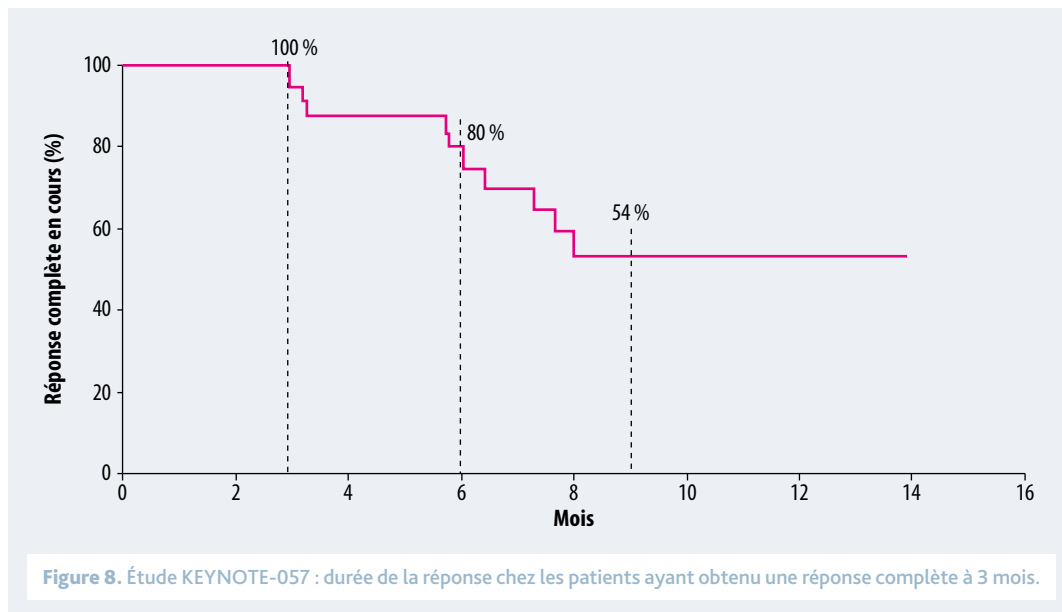
Cette étude, aux résultats encourageants, est la première à avoir évalué l'axitinib dans les cancers papillaires métastatiques. Néanmoins, les cancers

papillaires de type 1 ou 2 étant des entités différentes sur le plan biologique et pronostique, faut-il continuer à faire des études qui mélangent les 2? Et ne faut-il pas distinguer les tumeurs avec anomalies génétiques de MET qui pourraient davantage bénéficier d'inhibiteurs spécifiques...? Enfin, quelle est la place de l'immunothérapie, seule ou en combinaison, dans ces tumeurs?

Tumeurs urothéliales

Étude KEYNOTE-057 : pembrolizumab dans les tumeurs de la vessie n'envahissant pas le muscle après échec du BCG (de Wit R et al., abstr. 864O)

Dans cette étude, le pembrolizumab était utilisé à la dose de 200 mg/3 semaines dans une population de patients porteurs d'une tumeur de la vessie n'envahissant pas le muscle (TVNIM) résistant au BCG, et refusant ou étant inéligibles à la cystectomie, en résection complète. L'étude est en cours, le recrutement est clos. Les résultats présentés sont ceux d'une analyse intermédiaire concernant la cohorte A (carcinome in situ [CIS] avec ou sans tumeur papillaire T1 ou Ta de haut grade, n = 130). Le critère principal était la réponse complète (RC), définie par l'absence de TVNIM à haut risque. Le suivi médian a été de 14 mois (extrêmes: 4,0-26,3). La majorité des patients (72%) avaient un CIS isolé, le nombre médian d'instillations de BCG était de 12 (extrêmes: 6-45).



Le taux de RC a été de 38,8 %, et aucun cas de progression au stade T2 n'a été observé. Parmi les 40 patients ayant obtenu une RC, le délai médian de rémission était de 12,4 semaines, et, au moment de l'analyse, 29 patients (72,5 %) étaient toujours en réponse, alors que 10 patients (25,0 %) avaient eu une récurrence de tumeur de la vessie infiltrant le muscle. La durée médiane de réponse n'était pas atteinte, et 80 % des patients avaient une durée de RC de plus de 6 mois (*figure 8*). La tolérance a été conforme à celle attendue, avec des événements indésirables de grade 3-5 chez 12,6 % des patients (dont 1 décès toxique par colite). Les résultats sont donc encourageants concernant la réponse et montrent que le traitement par pembrolizumab ne provoque pas de perte de chances pour le patient, puisque aucun n'a progressé sous forme de TVIM. Une étude de phase III (KEYNOTE-676) est prévue pour évaluer l'association de pembrolizumab et de BCG chez des patients ayant une TVNIM à haut risque, avec tumeur résiduelle ou en rechute après BCG d'induction.

Étude PURE-01 :
pembrolizumab néo-adjuvant
dans les carcinomes urothéliaux
de la vessie envahissant le muscle ;
analyse de biomarqueurs prédictifs
(*Necchi A et al., abstr. 866 PD*)

L'étude PURE-01 a évalué 3 cycles de pembrolizumab (200 mg i.v. tous les 21 jours) en situa-

tion néo-adjuvante avant cystectomie dans des carcinomes urothéliaux cT3bN0 avec maladie résiduelle après la résection transurétrale (RTUV) et débit de filtration glomérulaire (DFG) > 20 ml/mn (selon Cockcroft-Gault). Les résultats cliniques et les données des biomarqueurs des 50 premiers patients ont été présentés par A. Necchi. Le taux de pT0 était de 42 % dans la population générale et de 54 % dans la population PD-L1+ > 10 % (19/35). Les altérations des gènes DDR et RB1 sont associées à la présence d'un pT0.

Étude de phase Ib/II évaluant
pembrolizumab et chimiothérapie
en situation néo-adjuvante dans une
cohorte de 40 patients atteints de
cancer urothélial de la vessie localement
avancé cT2-4a NOMO
(*Holmes CJ et al., abstr. LBA33*)

Cette étude a évalué le taux de réponse complète pathologique obtenu par la combinaison du pembrolizumab avec une chimiothérapie de type gemcitabine + cisplatine (GC) [cohorte 1, patients éligibles au cisplatine] ou par gemcitabine seule (cohorte 2, patients inéligibles au cisplatine). Les résultats montrent une toxicité acceptable sans majoration du délai avant la cystectomie. Le taux de tumeur résiduelle < ypT1NOM0 a été de 61 %. Les taux de SSP et de SG à 18 mois étaient respectivement de 81 et de 90 %. Ces résultats sont encourageants mais

encore très préliminaires. Ils nécessitent confirmation. Une étude de phase III est planifiée.

Étude CheckMate-032 : ipilimumab + nivolumab après sels de platine ; extension de la cohorte de phase I/II

(Rosenberg J, abstr. LBA32)

Au total, 264 patients ayant un carcinome urothélial avancé ou métastatique, ayant déjà reçu au moins 1 ligne de chimiothérapie à base de platine ont été traités selon 3 schémas d'induction : nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 12 semaines (n = 78), nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 cycles (n = 104) ou nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 cycles (n = 92). Le traitement d'entretien était le même par nivolumab 3 mg/kg/2 sem. Un tiers des patients n'avaient reçu que 1 ligne de traitement de chimiothérapie. Les médianes de SG ont été, respectivement pour les 3 groupes, de 10 mois (extrêmes : 7,3-21,1), de 7 mois (5,6-11) et de 15 mois (10,1-27,6 mois). Avec la combinaison nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg chez des patients ayant un niveau d'expression de PD-L1 de plus de 1%, le taux de réponse objective est de 58%. Cette combinaison a un profil de toxicité tolérable.

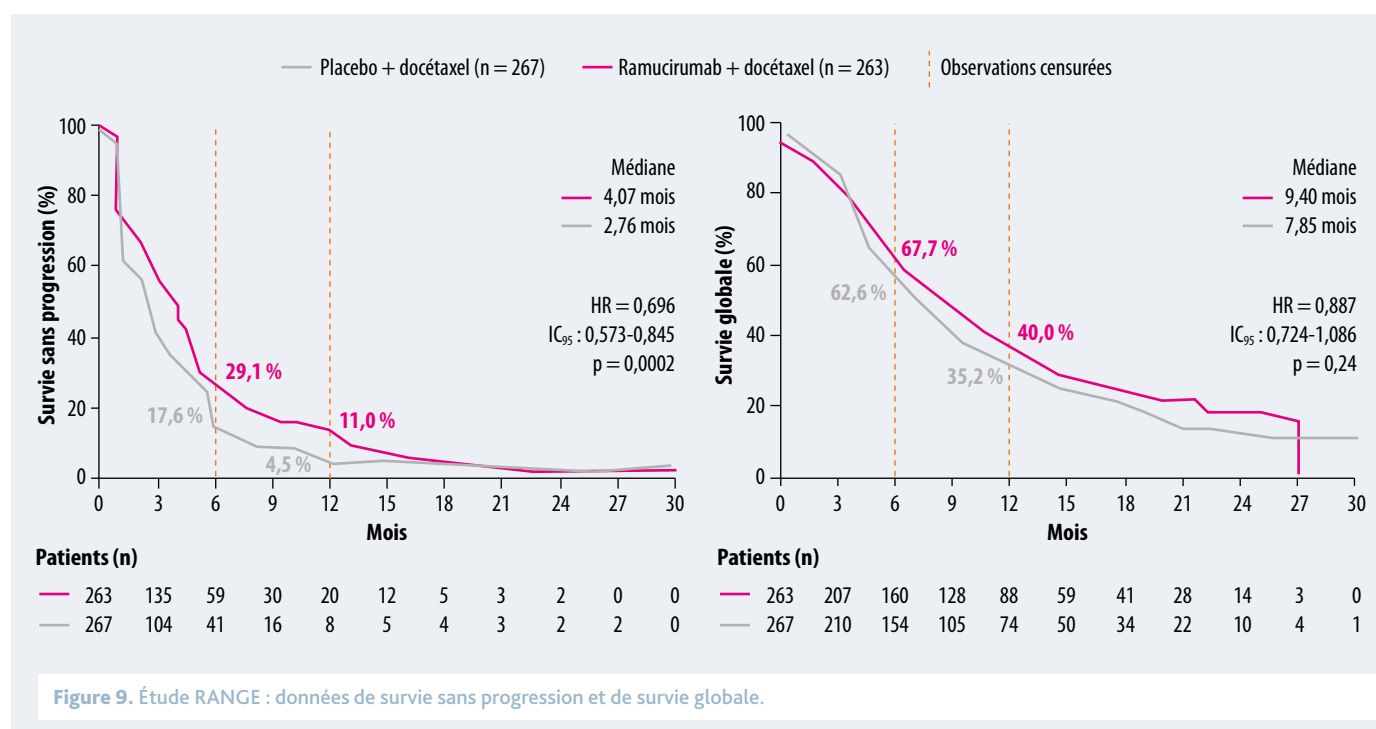
Ces résultats préliminaires justifient la poursuite du développement de l'association dans une étude de phase III randomisée (CheckMate-901).

Actualisation des données de SG de l'étude RANGE

Lors de l'ESMO 2018 ont été présentées les données actualisées de SG de l'étude RANGE, une étude de phase III, randomisée versus placebo en double aveugle évaluant la combinaison du ramucirumab (un anticorps monoclonal anti-VEGFR) et du docétaxel dans les carcinomes urothéliaux avancés réfractaires au platine (Petrylak DP et al., abstr. 865PD). L'actualisation des données confirme le bénéfice rapporté initialement en faveur de la combinaison en termes d'amélioration du taux de réponse (25,9 versus 13,9%) et de SSP (HR = 0,696; IC₉₅ : 0,573-0,845). Il n'y a néanmoins pas de bénéfice en SG (HR = 0,887; IC₉₅ : 0,724-1,086) [figure 9]. L'immunothérapie reste l'option thérapeutique de seconde ligne recommandée offrant le plus de chances de survie prolongée.

Tumeurs germinales

Une seule communication a concerné les tumeurs germinales. A. Necchi (abstr. 867PD) a rapporté le



P. Beuzeboc déclare avoir des liens d'intérêts avec Janssen, Astellas, Sanofi, Ipsen, MSD, BMS, Novartis et Roche.

profil génomique de 86 tumeurs germinales non séminomateuses chimiorésistantes et 18 tumeurs germinales primitives médiastinales. Le taux de curabilité des tumeurs germinales non séminomateuses médiastinales primitives est faible, de l'ordre de 30 %. Elles sont caractérisées par 2 aberrations chromosomiques : une polyploïdie et l'amplification du chromosome 12 (i12p). Les tumeurs non séminomateuses résistantes au cisplatine ont plus fréquemment des mutations ou délétions de TP53

seules ou associées à des amplifications de MDM2 (16 versus 0 % ; $p < 0,001$).

Dans les tumeurs germinales non séminomateuses primitives médiastinales, 72 % (13/18) des tumeurs avaient des anomalies génomiques de TP53. Les anomalies de la voie PI3K (PIK3CA, MTOR, PTEN, AKT) y sont également très fréquentes (43,1%), de même que la voie du cycle cellulaire (CCND, CDK4/6, CDKN2A/B, RB1). Certaines de ces altérations pourraient faire envisager un ciblage thérapeutique. ■

Références bibliographiques

1. Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018 Oct 18. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3 [Epub ahead of print].
2. Boevé LMS, Hulshof M, Vis AN et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol* 2018 Sep 25. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.008 [Epub ahead of print].
3. Hussain M, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465-74.
4. De Bono JS, De Giorgi U, Rodrigues DN et al. Randomized phase II study evaluating akt blockade with ipatasertib, in combination with abiraterone, in patients with metastatic prostate cancer with and without PTEN loss. *Clin Cancer Res* 2018 Jul 23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0981 [Epub ahead of print].
5. Lambros MB, Seed G, Sumanasuriya S et al. Single-cell analyses of prostate cancer liquid biopsies acquired by aphe-resis. *Clin Cancer Res* 2018;24(22):5635-44.
6. Clarke N, Wiechno P2, Alekseev B et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):975-86.
7. Motzer RJ, McHenry MB, Chen AC. Immune Checkpoint Blockade in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(1):92-3.

