

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

PROSTATE

Cancers de la prostate avancés : impact des statines en combinaison avec la suppression androgénique

Dépistage du cancer de la prostate : données à 19 ans de la cohorte de Rotterdam de l'ERSPC confirmant la réduction du risque de décès spécifique

Séquence d'hormonothérapie et champ de la radiothérapie dans les cancers de la prostate localisés à risque intermédiaire ou à haut risque

Abiratérone + prednisonne versus enzalutamide dans les CPRCm : étude de phase II randomisée évaluant la qualité de vie

REIN

Réponse à l'alectinib dans les cancers papillaires avec réarrangement d'ALK

Métastases cérébrales des cancers du rein au diagnostic : données SEER

RECUR : après traitement d'un carcinome du rein localisé, une imagerie de surveillance deux fois plus fréquente que dans les recommandations de l'EAU n'améliore pas la survie post-récidive

Étude SWITCH II évaluant les séquences inverses de sorafénib et pazopanib dans les cancers du rein avancés à cellules claires

Réponse exceptionnelle à un "rechallenge" avec du nivolumab dans un cancer du rein métastatique ayant des modifications parallèles du profil génomique

VESSIE

Carcinome urothélial micropapillaire de la vessie : revue systématique et méta-analyse des caractéristiques de la maladie et du pronostic sous traitement

Comparaison des anticorps anti-PD-L1 dans les carcinomes urothéliaux

TESTIS

Retentissement sexuel à long terme des traitements des cancers du testicule

PROSTATE

Cancers de la prostate avancés : impact des statines en combinaison avec la suppression androgénique

Les statines sont des inhibiteurs de la 3-hydroxy-3 méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA). Depuis plusieurs années, il a été suggéré au vu de données rétrospectives que l'utilisation des statines était associée à une amélioration du pronostic de plusieurs cancers (1-4).

Les statines pourraient avoir des propriétés antitumorales liées à leurs effets sur la prolifération cellulaire et la stéroïdogénèse. La résistance à la castration s'accompagne d'une dérégulation de la synthèse des androgènes au niveau de laquelle les statines pourraient intervenir. L.C. Harshman et al. (5) avaient déjà rapporté que les patients atteints d'un cancer de la prostate recevant une statine en plus d'une privation androgénique avaient un temps jusqu'à progression plus long (27,5 versus 17,4 mois). Les auteurs avaient évoqué la possibilité que les statines induisent une inhibition d'un précurseur des androgènes, la DHEAS (déhydroépiandrostérone sulfate). En revanche, il ne semble pas que les statines interfèrent avec l'efficacité de l'acétate d'abiratérone (6).

Cette étude (7), réalisée à partir d'une base de données nationale dans le cadre du Prostate Cancer Research Program, a inclus 87 346 hommes chez lesquels le diagnostic de cancer de la prostate a été posé entre 2000 et 2008. Au total, 53 360 patients ont reçu un traitement par statines pendant au moins 6 mois. L'âge moyen des patients utilisant des statines était de 73 ans, contre 76 ans pour ceux qui n'en prenaient pas ($p < 0,001$). Le pourcentage des patients ayant un index de comorbidité de Charlson supérieur à 3 était plus élevé (3,1 versus 2,5 % ; $p < 0,001$) ainsi que celui des patients atteints d'un cancer de score de Gleason 8-10 (12,3 versus 10,9 % ; $p < 0,001$) dans le groupe traité par statines.

Les résultats montrent que les patients traités par statines ont une survie globale significativement plus longue (6,5 versus 4,0 ans ; $p < 0,001$) que ceux n'en ayant pas reçu. Les patients du groupe statines ont une survie spécifique à 5 ans plus élevée (94,1 versus 87,3 % ; $p < 0,001$) et un délai supérieur à l'apparition d'un SRE (Skeletal Related Event) [médiane : 5,9 versus 3,7 ans ; $p < 0,001$].

L'utilisation des statines est associée de manière indépendante à l'amélioration de la survie globale (RR = 0,66 ; $p < 0,001$), de la survie spécifique (RR = 0,56 ; $p < 0,001$) et des événements osseux graves (RR = 0,64 ; $p < 0,001$).

Commentaire. Ces données nécessitent d'être confirmées par des essais prospectifs. Les statines pourraient permettre d'améliorer les résultats des traitements actuels à moindres frais et avec une bonne tolérance.

L'essai PEACE 4, actuellement activé en France et en Europe, évalue l'intérêt d'utiliser des statines et de la metformine dans les cancers de la prostate résistants à la castration métastatiques.

P. Beuzeboc, Suresnes

1. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367(19):1792-802.

2. Wang A, Aragaki AK, Tang JY et al. Statin use and all-cancer survival: prospective results from the Women's Health Initiative. *Br J Cancer* 2016;115(1):129-35.

3. Murtola TJ, Visvanathan K, Artama M, Vainio H, Pukkala E. Statin use and breast cancer survival: a nationwide cohort study from Finland. *PLoS One* 2014;9(10):e110231.

4. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD et al. Association between statin use and endometrial cancer survival. *Obstet Gynecol* 2015;126(1):144-50.

5. Harshman LC, Wang X, Nakabayashi M et al. Statin use at the time of initiation of androgen deprivation therapy and time to progression in patients with hormone-sensitive prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015;1(4):495-504.

6. Harshman LC, Werner L, Tripathi A et al. The impact of statin use on the efficacy of abiraterone acetate in patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2017;77(13):1303-11.

7. Anderson-Carter I, Posielski N, Liou JJ et al. The impact of statins in combination with androgen deprivation therapy in patients with advanced prostate cancer: a large observational study. *Urol Oncol* 2019;37(2):130-7.

Dépistage du cancer de la prostate : données à 19 ans de la cohorte de Rotterdam de l'ERSPC confirmant la réduction du risque de décès spécifique

L'European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) a montré, avec un recul de 13 ans, une réduction significative de la mortalité par cancer de la prostate (1). L'essai PLCO américain (2) a des résultats très contestables vu le taux de contamination par des dosages de PSA "sauvages" d'environ 80 % dans le bras témoin mais avec des données récentes allant dans le même sens (3).

D.F. Osses et al. (4) viennent récemment de rapporter les résultats à 19 ans de la cohorte hollandaise pilote de l'étude (début en 1994). Brièvement, 3 331 patients, âgés de 55 à 74 ans, avaient été invités à se faire dépister. Le seul critère d'exclusion était d'avoir déjà un cancer de la prostate. Trente hommes avec un taux de PSA supérieur à 10 ng/ml ont été exclus de la randomisation et référés à leur médecin. Parmi eux, 19 étaient atteints d'un cancer, dont 8 de forme métastatique. Sur les 1 186 patients ayant répondu positivement (35,6 %), 1 134 ont finalement été randomisés (1:1) entre un bras dépistage par PSA et un bras témoin. L'âge médian était de 64 ans

à l'inclusion. Le taux de contamination a été estimé à seulement 4,5 % (1,8 % les 4 premières années). Après un suivi médian de 19 ans, l'excès d'incidence du cancer de la prostate a été de 32 cas pour 1 000 hommes, une maladie métastatique a été découverte dans 3 cas versus 8 dans le bras témoin.

Durant le suivi, 7 hommes dans le bras dépisté et 16 dans le bras témoin ont présenté des métastases (RR = 0,42; IC₉₅ : 0,16-1,08). Au moment de l'analyse, 718 (63 %) hommes étaient décédés, 5 dans le bras dépisté et 11 dans le bras témoin d'un cancer de la prostate (RR = 0,47; IC₉₅ : 0,14-1,50). La réduction absolue du risque de métastases et de décès spécifique était respectivement de 14,9 (IC₉₅ : 2-32) et de 9,9 (IC₉₅ : 5-25) pour 1 000 hommes. Dans le bras dépisté, 75 % des cancers de la prostate ont justifié un traitement et 25 % une simple surveillance. Dans le bras témoin, 53 % des cancers de la prostate ont été traités.

Commentaire. Cette cohorte pilote de l'ERSPC confirme que le dépistage réduit le risque d'évolution métastatique et de mortalité spécifique. Même si les réductions ne sont pas statistiquement significatives du fait du faible effectif, elles apparaissent importantes. Rappelons que l'essai ERSPC a inclus plus de 50 000 hommes. Il faudra attendre l'analyse finale de l'étude pour mesurer le vrai bénéfice du dépistage. Entre-temps, nous devrions avoir les résultats de la cohorte suédoise de Göteborg. Cela ne devrait pas modifier l'attitude des autorités de santé (du fait de la survenue tardive des événements mortels), mais apporter des réponses aux questions des patients sur l'intérêt d'un diagnostic précoce.

P. Beuzeboç, Suresnes

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384(9959):2027-35.
2. Andriole GL, Crawford ED, Grubb 3rd RL et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(2):125-32.
3. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM et al. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Ann Intern Med* 2017;167(7):449-55.
4. Osses DF, Remmers S, Schröder FH et al. Results of prostate cancer screening in a unique cohort at 19 yr of follow-up. *Eur Urol* 2018. [Epub ahead of print]

Séquence d'hormonothérapie et champ de la radiothérapie dans les cancers de la prostate localisés à risque intermédiaire ou à haut risque

Plusieurs essais ont montré que l'utilisation d'une hormonothérapie avec une radiothérapie apportait une amélioration de la survie globale dans les cancers de la prostate à risque intermédiaire et élevé de récurrence par rapport à la radiothérapie seule (1, 2). Dans toutes ces études, l'hormonothérapie était débutée avant l'irradiation (néo-adjuvante) et poursuivie pendant l'irradiation (adjuvante). Quelle est l'influence des séquences entre les 2 traitements ? Dans certains modèles animaux, des interactions favorables étaient notées en cas d'hormonothérapie néo-adjuvante (NHT) comparée à une hormonothérapie adjuvante (AHT) [3]. L'étude NRG/RTOG 9413, qui a inclus 1 322 patients, avait pour objectif d'évaluer :

- ✓ l'importance des séquences d'une hormonothérapie de courte durée associée à la radiothérapie ;
 - ✓ le volume irradié limité à la prostate (70 Gy) et aux vésicules séminales (PORT [Prostate Only RadioTherapy]) ou incluant le pelvis (WPRT [Whole Pelvic RadioTherapy]).
- Elle a montré qu'une WPRT associée à une NHT de 2 mois poursuivie 4 mois au total augmente la survie sans progression (SSP) des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire ou à haut risque comparativement à une PORT associée à une NHT et à une WPRT + AHT de 4 mois. M. Roach et al. (4) viennent de rapporter l'actualisation à 10 ans de la SSP en intention de traiter, qui était le critère de jugement principal. Elle était définie comme la première survenue d'une progression locale, régionale ou à distance mais aussi biochimique sur les critères de Phoenix et le décès. Après un suivi médian de 8,8 mois, le taux estimé de SSP à 10 ans était de 28,4 % (IC₉₅ : 23,3-33,6 %) dans le groupe NHT + WPRT, de 23,5 % (IC₉₅ : 18,7-28,3 %) dans le groupe NHT + PORT, de 19,4 % (IC₉₅ : 14,9-24,0 %) dans le groupe WPRT + AHT et de 30,2 % (IC₉₅ : 25,0-35,4 %) dans le groupe PORT + AHT.

En analyse multivariée de Cox, comparativement à NHT + WPRT, NHT + PORT a un HR de 1,21 (IC₉₅ : 1,02-1,43 ; p = 0,027) et WPRT + AHT, un HR de 1,21 (IC₉₅ : 1,03-1,43 ; p = 0,025) alors que AHT + PORT a un HR de 0,93 (IC₉₅ : 0,78-1,10 ; p = 0,39).

La toxicité tardive principale de grade 3 a été vésicale (6 %).

Commentaire. On peut conclure que dans cette population à risque intermédiaire ou élevé, une NHT + une WPRT augmente la SSP par rapport à une NHT combinée à une PORT et à une AHT que l'irradiation soit limitée à la prostate ou étendue au pelvis.

P. Beuzeboç, Suresnes

1. Roach M, Bae K, Speight J et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26(4):585-91.
2. Jones CU, Hunt D, McGowan DG et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365(2):107-18.
3. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumor system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):1067-70.
4. Roach M, Moughan J, Lawton CAF et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavorable, localized prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(11):1504-15.

Abiratérone + prednisone versus enzalutamide dans les CPRCm : étude de phase II randomisée évaluant la qualité de vie

On accorde actuellement beaucoup d'importance à ce que les Américains appellent les "Patient-Reported Outcomes" : les données rapportées par les patients comparativement à celles notées par les médecins. Cela permet de mieux évaluer le bien-être et l'état fonctionnel du patient.

L'acétate d'abiratérone et l'enzalutamide sont devenus des standards de traitement des cancers de la prostate résistants à la castration métastatiques (CPRCm). Avec une efficacité comparable, ils ont tous les 2 amélioré de façon majeure la prise en charge et le bien-être de ces patients (1, 2). En plus du bénéfice clinique, les essais randomisés princeps de phase III ont montré qu'ils amélioreraient le temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie, mais aussi la plupart des

domaines de la qualité de vie de façon durable (3, 4). Ils entraînent très peu d'effets indésirables de grade 3 ou 4. Ils peuvent néanmoins présenter certains effets indésirables qui peuvent altérer la qualité de vie. Avec l'acétate d'abiratéronne, on observe des hépatites, des œdèmes périphériques, une toxicité cardiaque et avec l'enzalutamide, des convulsions.

Cette étude de phase II (5) a évalué la qualité de vie, les symptômes dépressifs et les fonctions cognitives de 202 patients randomisés entre acétate d'abiratéronne + prednisone et enzalutamide en première ligne de traitement d'un CPRCm.

La qualité de vie a été évaluée par le questionnaire FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*), les symptômes dépressifs par le questionnaire PHQ-9, les fonctions cognitives par les tests MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*).

Cette première étude comparative randomisée sur le sujet montre que l'acétate d'abiratéronne est associé à une meilleure qualité de vie. Mais il faut relever qu'il existe une interaction significative avec l'âge et que la différence dans le FACT-P entre les bras est présente seulement dans le sous-groupe des patients âgés (avec une augmentation progressive avec l'âge) et cliniquement significative à partir de 75 ans. Il n'a pas été retrouvé, en revanche, de différence significative pour les scores de dépression.

Commentaire. Comme attendu, la proportion de fatigue de grade 2 ou plus était plus élevée avec l'enzalutamide (39 versus 20 %). Il faut noter qu'une réduction de dose a été nécessaire chez 12 % des patients sous enzalutamide en raison de la fatigue. La part liée à la corticothérapie est sans doute non négligeable (malgré une dose faible de 5 mg/j) car il a bien été montré que la corticothérapie seule améliore les douleurs et la qualité de vie (6). L'autre question qui se pose sur les explications possibles est celle du passage de la barrière cérébro-meningée de l'enzalutamide pouvant être responsable d'une augmentation du risque de toxicité cérébrale. L'ODM-201, qui ne franchit pas cette barrière, pourrait avoir une meilleure tolérance. L'essai ODENZA, mené en France, teste la préférence

des patients dans des schémas randomisés d'alternance.

Ces données laissent penser que la prescription d'acétate d'abiratéronne est à privilégier chez les sujets les plus âgés. Une expérience que beaucoup avaient déjà...

P. Beuzebec, 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. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-48.

3. Basch E, Autio K, Ryan CJ et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1193-9.

4. Lortot Y, Miller K, Sternberg CN et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):509-21.

5. Khalaf DJ, Sunderland K, Eigl BJ et al. Health-related quality of life for abiraterone plus prednisone versus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results from a phase II randomized trial. *Eur Urol* 2018. [Epub ahead of print]

6. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989;7(5):590-7.

REIN

Réponse à l'alectinib dans les cancers papillaires avec réarrangement d'ALK

Environ 10 à 15 % des cancers du rein sont de type papillaire. Au stade métastatique, il y a peu de données permettant de guider les traitements. Plusieurs études de phase II (ESPN, ASPEN, RECORD-3, AXIPAP) ont évalué le sunitinib et l'évérolimus et ont montré des taux de réponse inférieurs à ceux obtenus dans les carcinomes à cellules claires avec des survies sans progression (SSP) de 6,1 à 8,3 mois. S. Negrier a récemment rapporté à l'ESMO 2018 (1) les résultats de l'essai de phase II AXIPAP du GETUG évaluant l'alectinib. Au total, 44 patients atteints d'un cancer du rein papillaire métastatique ont été inclus (13 de type 1 et 28 de type 2).

Les données ont montré 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 % et la médiane de survie, de 18,9 mois.

Le développement de biomarqueurs et de nouvelles cibles pourrait permettre d'élaborer des traitements plus personnalisés. Plusieurs groupes ont rapporté des altérations de MET dans les cancers papillaires de types 1 et 2 (2, 3).

S.K. Pal et al. (4) ont publié les résultats d'un traitement par alectinib chez 3 patients atteints d'un cancer papillaire métastatique avec une fusion EML4-ALK progressant après plusieurs traitements. L'alectinib est un puissant inhibiteur spécifique de la kinase d'ALK agréé dans les cancers bronchiques présentant cette altération spécifique (5). Le premier patient, âgé de 66 ans, multitraité, avait des métastases cérébrales d'un carcinome papillaire de type 1 et a répondu pendant 9 mois. La deuxième patiente, âgée de 30 ans, traitée préalablement par savolitinib, avec des métastases osseuses a présenté une réponse majeure. Le troisième patient, âgé de 85 ans, avec de volumineuses masses pulmonaires et surrenaliennes droites métastatiques confirmées par biopsie a également présenté une réponse majeure.

Commentaire. Ce n'est pas la première fois qu'est réalisée la recherche de fusion de gène impliquant ALK dans les cancers du rein (6, 7). Dans l'essai "basket" européen CREATE, un patient atteint d'un cancer papillaire du rein a été traité par crizotinib (8).

Le fait d'avoir trouvé dans une seule institution 3 cas de cancer papillaire avec une fusion de gène ALK laisse penser que cette situation n'est pas si exceptionnelle et mérite peut-être d'être recherchée alors qu'il existe peu de possibilités thérapeutiques efficaces. À l'inverse, il semble difficile d'envisager, vu la rareté, la possibilité de mettre en place une étude de phase II.

P. Beuzebec, Suresnes

1. Negrier S et al. Efficacy and safety of axitinib in metastatic papillary renal carcinoma (mPRC): results of a GETUG multicenter phase II trial (Axipap). *ESMO* 2018: abstr. 870PD.

2. Albiges L, Guegan J, Le Formal A et al. MET is a potential target across all papillary renal cell carcinomas: result from a large molecular study of pRCC with CGH array and matching gene expression array. *Clin Cancer Res* 2014;20(13):3411-21.

3. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374(2):135-45.
4. Pal SK, Bergerot P, Dizman N et al. Responses to alectinib in ALK-rearranged papillary renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2018;74(1):124-8.
5. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(9):829-38.
6. Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM et al. ALK alterations in adult renal cell carcinoma: frequency, clinicopathologic features and outcome in a large series of consecutively treated patients. *Mod Pathol* 2012;25:1516-25.
7. Kusano H, Togashi Y, Akiba J et al. Two cases of renal cell carcinoma harboring a novel STRN-ALK fusion gene. *Am J Surg Pathol* 2016;40(6):761-9.
8. Schöffski P, Wozniak A, Escudier B et al. Crizotinib achieves long-lasting disease control in advanced papillary renal-cell carcinoma type 1 patients with MET mutations or amplification. EORTC 90101 CREATE trial. *Eur J Cancer* 2017;87:147-63.

Métastases cérébrales des cancers du rein au diagnostic: données SEER

Les métastases cérébrales représentent les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes, estimées entre 200 000 et 300 000 cas par an aux États-Unis (1). Dans l'étude de J. Barnholtz-Sloan publiée en 2004 (2), l'incidence des métastases cérébrales au diagnostic variait de façon importante en fonction de la tumeur primitive: poumon (20%), mélanome (6,9%), rein (6,5%), sein (5,1%), côlon (1,8%). Elle a pu augmenter en raison des progrès de l'imagerie et du développement de l'IRM. Pour les cancers du rein, le pronostic reste dramatique avec des médianes de survie rapportées dans la littérature entre 4 et 11 mois (3).

L'objectif de cette étude (4) était de fournir une vision des tendances actuelles épidémiologiques, cliniques et sociodémographiques des patients porteurs de métastases cérébrales au diagnostic de cancer du rein dans la cohorte nationale américaine du SEER (36 379 patients), mais aussi de développer un score prédictif. L'incidence des métastases cérébrales au diagnostic de cancer du rein est de 1,51% (IC₉₅: 1,39-1,64%). Au cours du temps, il faut noter une faible variation de l'incidence des métastases cérébrales: 1,37, 1,65, 1,49 et 1,61% pour les années 2010, 2011, 2012, 2013, respectivement. Les facteurs associés à la présence de métastases cérébrales au diagnostic sont

le type caucasien ou noir, l'histologie à cellules claires, la différenciation sarcomatoïde, le stade T2-T4, la taille tumorale supérieure à 10 cm et l'atteinte ganglionnaire.

À partir de ces paramètres, les auteurs ont établi des scores de risque. La présence de métastases cérébrales au diagnostic est associée à un risque de 0,5, 3,6 et 7,7% respectivement pour les catégories à bas risque, risque intermédiaire et haut risque.

Le risque de décès précoce est beaucoup plus important en cas de métastases cérébrales au diagnostic (médiane de survie globale de 6,4 versus non atteinte; HR = 1,87; IC₉₅: 1,67-2,08; p < 0,001).

Commentaire. Cette étude montre que, malgré le développement de l'imagerie, l'incidence des métastases cérébrales au diagnostic baisse du fait du diagnostic de plus en plus précoce des cancers du rein et de la migration de stade. Le pronostic, en revanche, reste très sombre. Le score prédictif développé aura-t-il une application pratique pour décider de l'indication d'une imagerie cérébrale? Rien n'est moins sûr...

P. Beuzebec, Suresnes

1. American Brain Tumor Association. Metastatic brain tumors 2016. Disponible sur: <http://www.abta.org/secure/metastatic-brain-tumor.pdf>
2. Barnholtz-Sloan J, Sloan A, Davis F, Vigneau F, Lai P, Sawaya R. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2865-72.
3. Shuch B, La Rochelle J, Klatte T et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer* 2008;113(7):1641-8.
4. Sun M, De Velasco G, Brastianos PK et al. The development of brain metastases in patients with renal cell carcinoma: epidemiologic trends, survival, and clinical risk factors using a population-based cohort. *Eur Urol Focus* 2018. [Epub ahead of print]

RECUR: après traitement d'un carcinome du rein localisé, une imagerie de surveillance deux fois plus fréquente que dans les recommandations de l'EAU n'améliore pas la survie post-récidive

La stratégie optimale de surveillance après le traitement radical d'un cancer du rein localisé n'est pas connue même si elle fait l'objet de recommandations internationales. Une revue

systématique d'études rétrospectives a conclu qu'un consensus manquait (1, 2).

La database RECUR émane d'une initiative du panel responsable des recommandations de l'European Association of Urology (EAU) pour élaborer les règles de suivi dans les cancers du rein localisés. Le protocole RECUR est disponible en ligne (3, 4).

Les données de 1 612 patients traités dans un but curatif pour un cancer du rein localisé dans 12 institutions de 8 pays européens ont été analysées (5). La médiane de suivi des survivants sans récurrence était de 63 mois (58-76 mois). Sur les 17 333 procédures d'imagerie, 8 142 (47%) faisaient appel à un scanner ou à une IRM et 9 191 (53%), à une imagerie conventionnelle (radiographie ou échographie).

Sur les 336 patients qui ont eu une récurrence, 92 étaient traités dans une intention curative. Sur la base des recommandations de suivi de l'EAU (6) a été calculé le nombre de procédures d'imagerie nécessaires pour identifier un patient en rechute dans 3 groupes à risque (bas, intermédiaire, élevé). Au total, pour un patient en rémission après traitement à visée curative de la récurrence, il a été calculé que 542 procédures ont été requises. Pour le groupe à haut risque, pour lequel l'EAU recommande 6 scanners de l'abdomen et 6 scanners thoraciques dans les 5 ans de suivi, aucune amélioration de la survie entre les patients ayant au moins 24 procédures et ceux en ayant 8 ou moins (p = 0,985) n'a été retrouvée. Des résultats similaires non significatifs ont été observés dans les groupes à bas risque et risque intermédiaire.

Commentaire. Cette étude suggère qu'une fréquence plus importante des examens de surveillance n'apporte pas d'avantage et laisse un message clair: suivre les recommandations... La principale critique est que le protocole RECUR est basé sur des données rétrospectives.

P. Beuzebec, Suresnes

1. Capogrosso P, Capitanio U, La Croce G et al. Follow-up after treatment for renal cell carcinoma: the evidence beyond the guidelines. *Eur Urol Focus* 2016;1(3):272-81.
2. Williamson TJ, Pearson JR, Ischia J, Bolton DM, Lawrentschuk N. Guideline of guidelines: follow-up after nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int* 2016;117(4):555-62.

3. Beisland C, Dabestani S, Stewart G et al. Imaging modalities used for follow-up of localized renal cell carcinoma (RCC) and subsequent effect on overall survival after recurrence: RECUR-database analysis. ASCO® GU 2018; abstr. 637.

4. Dabestani S, Beisland C, Stewart GD et al. Long-term outcomes of follow-up for initially localised clear cell renal cell carcinoma: RECUR database analysis. Eur Urol Focus 2018. [Epub ahead of print]

5. Dabestani S, Beisland C, Stewart GD et al. Intensive Imaging-based follow-up of surgically treated localised renal cell carcinoma does not improve post-recurrence survival: results from a European Multicentre Database (RECUR). Eur Urol 2018. [Epub ahead of print]

6. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. Disponible sur : <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>

Étude SWITCH II évaluant les séquences inverses de sorafénib et pazopanib dans les cancers du rein avancés à cellules claires

Plusieurs essais ont évalué différentes séquences d'antiangiogéniques dans le cancer du rein à cellules claires avancé afin d'optimiser la prise en charge. Historiquement, le sorafénib a été en 2005 le premier antiangiogénique agréé dans le cancer du rein métastatique après les résultats de l'étude TARGET (1). Depuis, le sunitinib d'abord (2), puis le pazopanib après les résultats de l'étude de phase III COMPARZ (3) sont devenus les traitements antiangiogéniques standard de première ligne.

Le sorafénib a ensuite perdu sa place en deuxième ligne à la suite des résultats de l'étude de phase III AXIS (4), même s'il n'y avait pas de différence en termes de survie globale entre l'axitinib et le sorafénib (5).

L'étude de phase III randomisée et multicentrique SWITCH II (6) a été menée chez 377 patients n'ayant reçu aucun traitement systémique préalable de cancer du rein à cellules claires métastatique. Ils ont été randomisés pour recevoir 2 séquences inverses de traitement : sorafénib-pazopanib ou pazopanib-sorafénib. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la survenue d'une progression ou d'une toxicité inacceptable.

La séquence sorafénib suivi de pazopanib n'a pas réussi à démontrer sa non-infériorité comparativement au traitement inverse (pazopanib-sorafénib), avec une médiane de survie sans progression de 8,6 mois, contre 12,9 mois (RR = 1,36, la limite supérieure était définie à 1,225 pour le seuil de non-

infériorité). La médiane de survie globale pour la séquence pazopanib suivi de sorafénib était de 28,0 mois, contre 22,7 mois pour la séquence sorafénib-pazopanib (RR = 1,22; p = 0,2842).

Commentaire. On peut tirer 2 leçons de cette étude négative. Premièrement, les résultats montrent que le choix des séquences a des conséquences en termes de survie. Deuxièmement, quel avenir reste-t-il au sorafénib avec l'émergence des immunothérapies ?

P. Beuzebec, Suresnes

1. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al.; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):125-34.

2. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):115-24.

3. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369(8):722-31.

4. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011;378(9807):1931-9.

5. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14(6):552-62.

6. Retz M, Bedke J, Bögemann M, Grimm MO et al. SWITCH II: phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafénib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). Eur J Cancer 2019;107:37-45.

Réponse exceptionnelle à un "rechallenge" avec du nivolumab dans un cancer du rein métastatique ayant des modifications parallèles du profil génomique

Dans certaines situations en cancérologie, des "rechallenges" avec les mêmes traitements ont pu se révéler utiles en cas de nouvelles progressions. C'est le cas, par exemple, de la reprise du protocole taxol/carboplatine dans les cancers de l'ovaire, du docétaxel ou du cabazitaxel dans les cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration ou des antiangiogéniques dans les cancers du rein (1). Un "rechallenge" avec les nouveaux inhibiteurs de checkpoints immunitaires de type PD-L1 ou PD-1 n'a jamais fait la preuve de son intérêt. Pour la première fois, N. Dizman et al. (2) viennent de rapporter une

réponse exceptionnelle à un "rechallenge" par nivolumab dans un cas de cancer du rein métastatique présentant des modifications génomiques en parallèle.

Cet homme, âgé de 44 ans, atteint d'un cancer du rein métastatique (cerveau et ganglions rétropéritonéaux) a été inclus dans une étude de phase I d'association d'ipilimumab et de nivolumab (3) après avoir été traité par interleukine 2 (2 mois), pazopanib (5 mois) et bévacizumab (2 mois). Alors qu'il existait une franche réponse sur des adénopathies rétropéritonéales, le patient a présenté une hépatotoxicité de grade 3 ayant nécessité d'interrompre le traitement d'immunothérapie et la mise en route d'une corticothérapie.

Au bout de 6 mois, il a développé 14 nouvelles métastases cérébrales. Après reprise de diverses thérapies, dont du cabozantinib, un "rechallenge" avec du nivolumab a été débuté, mais rapidement interrompu après 2 doses en raison d'une nouvelle hépatotoxicité.

Parallèlement aux traitements, plusieurs études génomiques ont été réalisées chez ce patient lors de différentes étapes thérapeutiques pour essayer de guider le traitement. Plusieurs altérations génomiques ont été retrouvées incluant VHL, TET2, MLH1 et PBRM1. Une nouvelle analyse avant le "rechallenge" a révélé une altération identique de VHL mais des altérations uniques de la région promotrice de TERT, d'ARID1A, d'ERBB2 et de TP53.

Parmi les altérations retrouvées chez ce patient, VHL est identifié dans 70% des cas de cancer du rein à cellules claires, PBRM1 a un rôle pronostique dans les formes localisées mais a aussi sans doute une valeur prédictive d'efficacité des antiangiogéniques et des anticorps anti-PD-1/PD-L1 (4). MLH1 est impliqué dans le *Mismatch Repair* et a été associé avec une réponse à l'immunothérapie (5).

Commentaire. Ce cas suggère non seulement le potentiel intérêt d'un "rechallenge" par nivolumab, mais aussi l'utilité du suivi d'études génomiques répétées et de la vélocité de l'ADN circulant. Il faut noter que 2 publications ont rapporté la valeur prédictive de l'étude de la vélocité de l'ADN circulant pour apprécier l'efficacité du durvalumab (6, 7).

P. Beuzebec, Suresnes

1. Zama IN, Hutson TE, Elson P et al. Sunitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma patients. *Cancer* 2010;116(23):5400-6.
2. Dizman N, Bergerot P, Bergerot C et al. Exceptional response to nivolumab rechallenge in metastatic renal cell carcinoma with parallel changes in genomic profile. *Eur Urol* 2018;73(2):308-10.
3. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol* 2017;35(34):3851-8.
4. Miao D, Margolis C, Martini D et al. Loss-of-function of PBRM1 to predict response to anti-PD-1/PD-L1 therapy in metastatic renal cell carcinoma. *ASCO* 2017: abstr. 3016.
5. Hodges TR, Ott M, Xiu J et al. Mutational burden, immune checkpoint expression, and mismatch repair in glioma: implications for immune checkpoint immunotherapy. *Neuro Oncol* 2017;19(8):1047-57.
6. Kuziora M, Higgs BW, Brohawn PZ et al. Association of early reduction in circulating tumor DNA (ctDNA) with improved progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients (pts) with urothelial bladder cancer (UBC) treated with durvalumab (D). *ASCO* 2017: abstr. 11538.
7. Kuziora MA, Higgs BW, Brohawn P et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) variant allele frequencies are reduced in responders to durvalumab and low baseline variant allele frequencies are associated with improved overall survival in NSCLC patients. *AACR* 2017: abstr. 582.

VESSIE

Carcinome urothélial micropapillaire de la vessie : revue systématique et méta-analyse des caractéristiques de la maladie et du pronostic sous traitement

Les carcinomes urothéliaux micropapillaires de la vessie ont été décrits pour la première fois en 1994 par M.B. Amin et al. (1). Le traitement optimal de ces variants n'est pas bien défini. Les données concernant des voies moléculaires distinctes sont limitées, mais des signatures d'expression génique récentes ont montré que la majorité appartenait au sous-groupe luminal (2). Une sous-fraction exprime la signature p53-like qui est associée à une résistance à la chimiothérapie (3). Les données cliniques concernant cette entité reposent sur de petites séries. Leur rareté ne permet pas d'entrevoir la possibilité de protocoles cliniques dédiés. Certains auteurs recommandent un traitement proactif avec cystectomie radicale d'emblée pour les tumeurs T1 avec composante micropapillaire, d'autres, au contraire, préconisent des instillations endovésicales de BCG. En se basant sur une opinion d'experts,

l'AUA (American Urological Association) recommande en cas de variant histologique une cystectomie radicale en raison du taux élevé de progression (4).

Cette revue de la littérature avec méta-analyse (5) montre pour les carcinomes urothéliaux avec composante micropapillaire une prédominance masculine (74 à 97 %), avec un taux de TVNIM (tumeur de la vessie n'envahissant pas le muscle) de 41 %. Les taux médians d'envahissement ganglionnaire clinique et de métastases au diagnostic étaient respectivement de 12,5 et 5,0 %.

Trois études avec 35, 29 et 29 patients (5-7) ont rapporté des résultats de chimiothérapie néo-adjuvante avant cystectomie. Les taux de réponse complète (ypT0) étaient de 55, 45, et 11 %, respectivement. La chimiothérapie néo-adjuvante n'apparaît pas associée à une amélioration de la survie sans récurrence ou de la survie globale (8).

En ce qui concerne la cystectomie radicale, l'analyse cumulée a inclus 838 patients, 53 % avaient une tumeur de stade pT3 ou plus, 51 % avaient des embolies vasculaires et 43 %, une atteinte ganglionnaire. Après ajustement sur le stade, les marges chirurgicales et la chimiothérapie néo-adjuvante, les patients atteints de tumeurs avec une histologie micropapillaire n'ont pas une plus mauvaise survie sans récurrence, survie spécifique et survie globale confirmant des données antérieures (9).

Commentaire. Il semble sur ces données que la place de la chirurgie doit être privilégiée et que l'indication d'une chimiothérapie néo-adjuvante soit plus discutable. Il sera important dans l'avenir de définir la place des nouvelles immunothérapies.

P. Beuzebec, Suresnes

1. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994;18(12):1224-32.
2. Guo CC, Dadhania V, Zhang L et al. Gene expression profile of the clinically aggressive micropapillary variant of bladder cancer. *Eur Urol* 2016;70(4):611-20.
3. Choi W, Porten S, Kim S et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25(2):152-65.
4. American Urological Association. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO joint guideline. American Urological Association Web site. Disponible sur: [https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-\(2016\)](https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-(2016)).

5. Abufaraj M, Foerster B, Schernhammer E et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis of disease characteristics and treatment outcomes. *Eur Urol* 2018. [Epub ahead of print]
6. Fernández MI, Williams SB, Willis DL et al. Clinical risk stratification in patients with surgically resectable micropapillary bladder cancer. *BJU Int* 2017;119(5):684-91.
7. Meeks JJ, Taylor JM, Matsushita K et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive micropapillary bladder cancer. *BJU Int* 2013;111(8):E325-30.
8. Joshi S, Handorf E, Correa A et al. Systemic therapy and overall survival trends in patients with non-urothelial histologic variants of muscle invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 6):376.
9. Jackson BL, Mohammed A, Mayer N, Dormer J, Griffiths TR. Is immediate radical cystectomy necessary for all patients with non-muscle-invasive micropapillary bladder cancer? *Urol Int* 2016;96(1):32-8.

Comparaison des anticorps anti-PD-L1 dans les carcinomes urothéliaux

Dans les carcinomes urothéliaux métastatiques traités d'emblée par inhibiteurs de checkpoints immunitaires, une expression basse de PD-L1 est associée à une survie inférieure. En revanche, elle n'a pas la même valeur prédictive chez des patients prétraités par chimiothérapie à base de platine. Les différences de résultats publiés pourraient être en partie liées aux différents anticorps utilisés, aux techniques de coloration, et aux différents algorithmes déterminant le statut d'expression de PD-L1. Quel anticorps et quel marquage faut-il recommander ?

Cette étude a comparé 5 anticorps différents au niveau d'échantillons de tumeurs primaires de 139 patients atteints d'un carcinome urothélial envahissant le muscle (81 % d'hommes), en établissant un score d'expression de PD-L1 à la fois au niveau des cellules tumorales et des infiltrats immuns en accord avec les algorithmes et les seuils utilisés dans les essais thérapeutiques.

L'expression de PD-L1 était généralement plus élevée au niveau des cellules tumorales que des cellules immunes pour les anticorps 22C3, 28-8, SP263 et E1L3N alors qu'avec SP142, l'expression était moindre au niveau des cellules tumorales. Le statut PD-L1 était identique chez 72 des 117 patients (62 %). Sur les 30 cas avec une discordance (63 %), E1L3N était en cause 19 fois. Considérant les 4 tests compagnons, la concordance du statut PD-L1 était meilleure, similaire chez 91 des 117 patients (78 %). Pour les

cas discordants, SP142 était en cause dans 5 cas (38%), SP263 dans 2 cas (16%) et 22C3 dans 1 cas (8%).

Les auteurs ont conclu que la concordance était meilleure avec les tests compagnons (80 à 90%) qu'avec l'anticorps de recherche E1L3N impliquant que ces tests peuvent être interchangeables en pratique. Il faut noter que des résultats identiques ont été rapportés dans les cancers bronchiques non à petites cellules (1-3)...

Commentaire. *Tout n'est donc pas qu'un problème d'anticorps... Rappelons qu'il existe d'importants efforts de standardisation d'immunoscore pour les tumeurs solides.*

P. Beuzeboc, Suresnes

1. Rijnders M, van der Veldt AAM, Zuiverloon TCM et al. PD-L1 antibody comparison in urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2018. [Epub ahead of print]

2. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC assay comparison project. *J Thorac Oncol* 2017;12(2):208-22.

3. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M et al. PD-L1 immunohistochemistry comparability study in real-life clinical samples: results of Blueprint phase 2 project. *J Thorac Oncol* 2018;13(9):1302-11.

TESTIS

Retentissement sexuel à long terme des traitements des cancers du testicule

La chimiothérapie standard des cancers du testicule peut-elle avoir des actions négatives retardées sur les cellules de Leydig ?

Une méta-analyse récente (1) a montré qu'une chimiothérapie à base de cisplatine augmentait le risque de baisse des taux sanguins de testostérone et de traitement substitutif par rapport à une orchidectomie. Il a été rapporté que des taux bas de testostérone étaient associés au syndrome métabolique avec toutes ses conséquences...

Cette étude (2) a évalué, au cours d'un suivi de 5 ans, les variations des taux de testostérone et de LH après orchidectomie seule (n = 75) ou combinée à une chimiothérapie par BEP (3 cycles; n = 81). Un groupe sélectionné présentant un dysfonctionnement modéré des cellules de Leydig (défini par une élévation de la LH > 8 UI/l) a été suivi sur une plus longue période (20 patients ont été traités par orchidectomie seule, 23 par BEP). Les patients étaient appariés avec un groupe contrôle d'hommes sains de même âge servant de témoins pour les taux de testostérone et de LH.

Pour les 75 patients atteints d'un cancer de stade I, il n'a pas été observé au cours des 5 ans de suivi des changements significatifs à la fois pour la testostérone et la LH.

Chez les 81 patients traités par BEP, il n'y a pas eu non plus de variation significative de la testostérone mais une baisse significative de la LH durant le suivi (-24,2%/an; IC₉₅: -38,5; -9,9; p = 0,001) suggérant une récupération partielle de la toxicité sur les cellules de Leydig. Le taux de LH était 1,5 fois plus élevé que dans le groupe contrôle, ce qui correspond bien aux données de la littérature.

Pour les 23 patients traités par BEP ayant des perturbations modérées de la fonction des cellules de Leydig, une baisse significative de

la testostérone a été observée (-0,9%/an; IC₉₅: -1,8; -0,04; p = 0,04) alors que pour les 20 patients traités par orchidectomie seule, il n'a pas été constaté de modifications significatives des taux de testostérone et de LH. L'étude permet de conclure que la testostérone reste stable après traitement par orchidectomie seule ou par BEP. En revanche, les patients ayant des perturbations modérées de la fonction des cellules de Leydig sont à risque de développer une insuffisance hormonale et justifient une surveillance biologique.

Commentaire. *Le point faible de cette étude tient à son caractère rétrospectif. Il faut signaler que dans cette étude 11 % des patients ayant une tumeur de stade I et 15 % de ceux traités par BEP ont commencé un traitement substitutif androgénique.*

Dans une précédente étude menée à long terme sur des patients survivant à une tumeur germinale, C. Nord et al. (3) avaient rapporté que 13 patients sur 373 (3 %) traités par des doses standard de chimiothérapie à base de cisplatine et 7 sur 251 (3 %) atteints d'un cancer en simple surveillance avaient reçu un traitement substitutif.

P. Beuzeboc, Suresnes

1. Bandak M, Jørgensen N, Juul A et al. Testosterone deficiency in testicular cancer survivors - a systematic review and meta-analysis. *Andrology* 2016;4(3):382-8.

2. Bandak M, Jørgensen N, Juul A et al. Longitudinal changes in serum levels of testosterone and luteinizing hormone in testicular cancer patients after orchidectomy alone or bleomycin, etoposide, and cisplatin. *Eur Urol Focus* 2018;4(4):591-8.

3. Nord C, Bjørø T, Ellingsen D et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003;44:322-8.

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