

Chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine du cancer de la vessie: bientôt dépassée?

Dr PIET BOSSHARD^{a,b} et Pr BEAT ROTH^{a,b}

Rev Med Suisse 2019; 15: 2190-4

Depuis plus de 30 ans, la chimiothérapie néoadjuvante (CNA) à base de cisplatine est administrée aux patients atteints d'un cancer de la vessie à invasion musculaire. Cependant, l'avantage est modeste. Avec l'avènement des immunothérapies modernes, de nouvelles stratégies thérapeutiques s'ouvrent. Malheureusement, les résultats initiaux montrent un taux de réponse de seulement 20-35%. D'autres stratégies thérapeutiques, comme les Pan-FGFR inhibiteurs, ne montrent pas de meilleure réponse. En raison de la grande variabilité génétique du cancer de la vessie, un concept *one drug fits all* n'est pas une solution idéale. La sélection des patients en fonction de la probabilité de réponse semble être prometteuse pour améliorer cet avantage modeste de chaque traitement. Dans ce contexte, la CNA continuera également à jouer un rôle important.

Cisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: soon outdated?

For more than 30 years, cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy (NAC) has been administered to patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC). However, the benefit is modest. With the advent of modern immunotherapies, new therapeutic strategies are also opening up to bladder cancer. Unfortunately, the initial results in the neoadjuvant context show a response rate of only 20-35%. Other therapeutic strategies, such as Pan-FGFR inhibitors, do not show better response. Due to the high genetic variability of bladder cancer, a «one drug fits all» concept is not an ideal solution. Patient selection based on the probability of response appears to be a promising strategy to improve this modest benefit of each treatment. In this context, the NAC will also continue to play an important role.

INTRODUCTION

Il y a quarante ans, la FDA a approuvé le cisplatine pour le traitement systémique des patients avec un cancer testiculaire ou urothélial. Chez ceux atteints d'un cancer testiculaire, cette autorisation a révolutionné les résultats du traitement, avec des taux de réponse et survie de >90% dans les stades I et II.

Malheureusement, chez les patients atteints d'un cancer de la vessie à invasion musculaire (CVIM), la réponse au traite-

ment et les taux de survie n'étaient que modestes.¹⁻³ Les données les plus rigoureuses sur la réponse au cisplatine sont dans le contexte néoadjuvant. Dans plusieurs études randomisées, les taux de réponse se situaient entre 15 et 20% et les résultats des patients se sont améliorés de 5 à 8% après 5 ans.^{1,2,4} Ces résultats concordent avec les avantages de la chimiothérapie à base de cisplatine dans un contexte adjuvant pour d'autres tumeurs solides comme le cancer du sein ou le cancer du poumon. Malgré ce modeste avantage pour la survie, les guidelines cliniques recommandent une chimiothérapie néoadjuvante (CNA) à base de cisplatine pour tous les patients atteints de CVIM.⁵ Cependant, environ 60% des patients recevant la CNA ont encore un cancer invasif à la cystectomie et sont donc des non-répondeurs.⁶ De plus, ces patients souffrent d'effets secondaires inutiles et la cystectomie est retardée de plusieurs semaines pendant lesquelles leur tumeur peut progresser et le pronostic s'aggraver. Les cliniciens sont confrontés à une situation ambiguë: selon les guidelines cliniques, la CNA devrait être recommandée même si un pourcentage considérable de patients n'en bénéficiera pas.

CHIMIOTHÉRAPIE À BASE DE CISPLATINE: LES MÉDICAMENTS ET LEURS MÉCANISMES D'ACTION Cisplatine

Le cisplatine interfère avec la réplication de l'ADN et détruit les cellules proliférantes. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la résistance au cisplatine, tels que les changements dans l'absorption cellulaire, l'efflux de médicaments, l'inhibition de l'apoptose et une meilleure réparation de l'ADN. Chez les patients atteints d'un cancer métastatique de la vessie, la réponse initiale est habituellement haute, mais rarement de longue durée. Un obstacle majeur à l'utilisation du cisplatine est la persistance d'effets secondaires graves. L'effet principal limitant la dose est la néphrotoxicité. Celle-ci est liée à la dose, est irréversible chez certains patients et touche principalement les tubules proximaux. On estime que 20% des patients recevant de fortes doses de cisplatine développent une dysfonction rénale grave.⁷ La chimiothérapie au cisplatine n'est généralement pas recommandée ou faisable chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (TFG <50ml/min), à l'exception des situations dans lesquelles le cisplatine a un rôle curatif prouvé, comme chez les patients atteints d'un cancer testiculaire. Un autre effet secondaire dose-dépendant, cumulatif et souvent irréversible du cisplatine est l'ototoxicité (perte auditive neurosensorielle).

^a Service d'urologie, Université de Lausanne UNIL, CHUV, 1011 Lausanne,

^b Urologische Universitätsklinik, Inselspital, 3010 Bern

beat.roth@chuv.ch

Un pas en avant dans le traitement de l'HBP

Duodart est une association médicamenteuse indiquée pour le traitement des symptômes modérés à sévères de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Duodart réduit le risque de rétention urinaire aiguë et la nécessité d'une intervention chirurgicale chez les patients présentant des symptômes modérés à sévères d'HBP.

Amélioration rapide, supérieure* et durable des symptômes¹

- Dans une seule capsule, une fois par jour
- Admis aux caisses

* par rapport aux monothérapies par tamsulosine ou dutastéride

... dès le début

DUODART[®]
(dutasteride/tamsulosin HCl) Capsules



GlaxoSmithKline AG, Talstrasse 3–5,
3053 Münchenbuchsee,
Tel. 031 862 21 11, Fax 031 862 22 00

HBP = Hyperplasie bénigne de la prostate

¹ Roehrborn GC et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *European Urology* 2010; 57: 123–131. Etude CombAT: Comparaison entre 0,5 mg de dutastéride, 0,4 mg de tamsulosine et l'association libre dutastéride 0,5 mg / tamsulosine 0,4 mg. L'étude de bioéquivalence a démontré une biodisponibilité comparable entre l'association libre et l'association fixe.

Duodart (Dutastéride/Tamsulosine)

I: Thérapie combinée pour le traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). **P:** 1 capsule (0,5 mg / 0,4 mg) 1 × par jour, au cours des 30 minutes après le même repas. Les capsules doivent être avalées entières. **CI:** Chez la femme, l'enfant et l'adolescent. En cas d'hypersensibilité connue à l'un des composants du produit ou à d'autres inhibiteurs de la 5α-réductase. Antécédent d'hypotension orthostatique. Insuffisance hépatique sévère. **IMP:** Eviter tout contact avec des capsules non étanches. Avant de commencer un traitement, il convient d'examiner le patient afin d'exclure d'autres causes (p. ex. carcinome de la prostate) pouvant être à l'origine des troubles. Des examens réguliers (y compris le PSA) pendant la durée du traitement afin d'exclure du cancer de la prostate. Duodart entraîne au bout de six mois une diminution d'environ 50% du taux sérique de PSA. Au bout de 6 mois de traitement, il faut par conséquent procéder à un nouveau dosage du PSA. La valeur alors obtenue doit servir de valeur initiale de référence pour les dosages ultérieurs du PSA. Toute augmentation confirmée du taux de PSA par rapport à la plus faible valeur mesurée sous Duodart peut être un indice de la présence d'un cancer de la prostate et exige donc une évaluation. Le rapport entre le PSA libre et le PSA total demeure inchangé sous Duodart. Si on utilise le pourcentage de PSA libre aucun ajustement de la valeur mesurée n'est requis. Chez les hommes de rares cas de cancer du sein ont été rapportés, et donc les patients doivent signaler immédiatement toute modification du tissu mammaire (p.ex. un nodule ou écoulement de liquide). Duodart peut induire une hypotension orthostatique, la prudence est de mise chez les patients sous traitement antihypertenseur et chez les patients souffrant d'une cardiopathie coronarienne. Chez les patients qui doivent très prochainement se soumettre à une opération de la cataracte ou glaucome, il est recommandé de ne pas commencer un traitement avec Duodart, parce que la tamsulosine peut amener à un syndrome de l'iris hypotonique préopératoire (IFIS). Prudence en cas des problèmes de déglutition, en cas d'une insuffisance hépatique légère à modérée et en cas d'une insuffisance rénale sévère (clairance créatinine <10 ml/min). **IA:** Inhibiteurs du CYP3A4 et CYP2D6. Ne doit pas être administrée en association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4. La prudence est de rigueur en association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4. Il existe peu de données concernant les interactions avec les anticoagulants oraux, les valeurs d'INR doivent être contrôlées étroitement pendant 2 à 3 mois au début et à l'arrêt du traitement par Duodart. **G:** Duodart est contre-indiqué chez la femme. Il faut éviter tout contact avec des capsules pendant la grossesse. **EI:** *Fréquent:* vertiges, impuissance, diminution de la libido, troubles de l'éjaculation, gynécomastie, sensibilité douloureuse des seins. *Occasionnel:* rash cutané, prurit, urticaire, palpitations, hypotension orthostatique, rhinite, nausée, constipation, diarrhée, vomissements, asthénie, bouche sèche. *Rare:* angio-oedème, syncopes. *Très rare:* priapisme, syndrome de Stevens-Johnson, humeur dépressive, douleurs et tuméfaction testiculaires. *Fréquence inconnue:* cancer du sein chez l'homme, tachycardie, arythmies, dyspnée, troubles persistants de la fonction sexuelle, trouble visuels, dermatite exfoliative, érythème polymorphe. **P:** 7*, 30* ou 90* capsules à 0,5 mg / 0,4 mg. **CR:** B. *admis aux caisses. **Mise à jour de l'information:** juin 2017. GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee. Une information détaillée est disponible sur www.swissmedinfo.ch. Veuillez annoncer tout effet indésirable à pv.swiss@gsk.com.

Gemcitabine

Une combinaison fréquemment utilisée pour le traitement par voie générale du cancer de la vessie est la combinaison du cisplatine et de la gemcitabine (GC), qui est un antimétabolite et s'administre comme promédicament. Les mécanismes de résistance à la gemcitabine sont les mieux étudiés dans le cancer du pancréas et peuvent être expliqués par les transporteurs de médicaments, l'activation et l'inactivation des enzymes, et les substrats compétitifs aux métabolites actifs.

Méthotrexate, vinblastine, adriamycine

Ces trois médicaments sont utilisés dans la chimiothérapie selon le schéma MVAC, le deuxième régime standard après GC. Comme la gemcitabine, le méthotrexate est un antimétabolite. Il bloque l'enzyme dihydrofolate réductase qui active l'acide folique, dont la forme active est nécessaire à la synthèse de l'ADN. Par conséquent, le méthotrexate interfère avec la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines. La vinblastine inhibe la mitose en se liant à la tubuline protéique et l'adriamycine (aussi appelée doxorubicine), qui est une anthracycline, bloque l'enzyme topoisomérase 2. Cette enzyme modifie la topologie de l'ADN.

En résumé, différentes combinaisons d'agents chimiothérapeutiques et de cisplatine sont recommandées pour la CNA contre le CVIM; tous les agents ciblent principalement les cellules en prolifération rapide, la réplication de l'ADN et la synthèse protéique.

THÉRAPIES NÉOAJUVANTES ALTERNATIVES

En plus du fait que seulement 40% des patients répondent à la chimiothérapie au cisplatine, de nombreux patients atteints de cancer de la vessie présentent également une contre-indication à ce médicament. Cela s'explique par le fait qu'ils ont généralement un âge avancé et présentent souvent des comorbidités, notamment en raison d'antécédents de tabagisme. Ce sont les raisons les plus importantes pour lesquelles des approches thérapeutiques néoadjuvantes alternatives sont absolument nécessaires.

Immunothérapie

Récemment, des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (*immune checkpoint inhibitors*) ont été approuvés pour le traitement du cancer avancé de la vessie. Les plus couramment utilisés sont basés sur l'inhibition de PD1/PD-L1 ou de CTLA4. Le mécanisme unificateur de ces inhibiteurs des points de contrôle immunitaire est l'augmentation de la réponse des lymphocytes T face aux tumeurs. Le grand avantage de l'immunothérapie est qu'elle peut également être administrée aux patients présentant une insuffisance rénale. Cependant, l'immunothérapie n'est pas exempte d'effets indésirables. En principe, chaque organe peut être considéré à tort comme «étranger». Par conséquent, les effets secondaires sont nombreux et spécifiques à chaque organe.

Après l'utilisation de l'immunothérapie en contexte palliatif pour les maladies tumorales avancées, les agents immuno-

thérapeutiques ont également été rapidement utilisés dans le contexte néoadjuvant. Le nombre d'études approuvées a explosé au cours des 24 derniers mois, principalement pour des thérapies combinées plutôt qu'en monothérapie. Il est intéressant de noter que les deux études mentionnées ci-après sont réalisées exclusivement en Suisse, également dans notre clinique au CHUV.

Étude SAKK 06/17

Cette étude, coordonnée par le Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK), étudie l'effet et la tolérabilité de l'immunothérapie avec l'anticorps PD-L1 durvalumab chez des patients atteints de CVIM.⁸ Tous les participants à l'étude recevront le traitement standard (chimiothérapie néoadjuvante avec cisplatine/gemcitabine, suivie d'une chirurgie) associé à l'administration supplémentaire du durvalumab, le médicament étudié. La durée du traitement est de 3 mois avant la chirurgie et de 9 mois après celle-ci (figure 1). Le durvalumab est un anticorps monoclonal dirigé contre PD-L1, qui active le système immunitaire de l'organisme. Le durvalumab a déjà été testé dans divers cancers, y compris des carcinomes des voies urinaires, et a montré une efficacité prometteuse en monothérapie. Au total, 61 patients seront traités. Les premiers résultats de l'étude sont attendus en 2021.

Étude NITIMIB

Les patients atteints de maladies concomitantes significatives n'ont guère d'options thérapeutiques néoadjuvantes raisonnables. Contrairement à l'étude SAKK 06/17, qui combine l'immunothérapie néoadjuvante/adjuvante et la chimiothérapie standard néoadjuvante (cisplatine, gemcitabine), cette étude porte seulement sur des patients non admissibles à la chimiothérapie, en particulier à cause d'une fonction rénale insuffisante.⁹ Cette étude clinique évaluera l'efficacité de la combinaison de deux agents immunothérapeutiques (durvalumab [inhibiteur PD1/PD-L1] et trémélimumab [anticorps anti-CTLA4]) comme traitement néoadjuvant (figure 2).

FIG 1 Déroulement de l'étude clinique SAKK 06/17

Combinaison de traitements standards (chimiothérapie néoadjuvante avec cisplatine/gemcitabine suivie d'une chirurgie) et d'une administration supplémentaire d'immunothérapie (durvalumab).
q3w : toutes les 3 semaines ; q4w : toutes les 4 semaines.

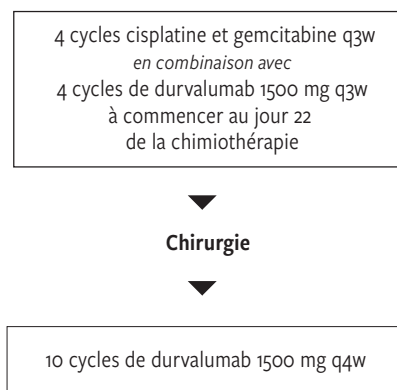
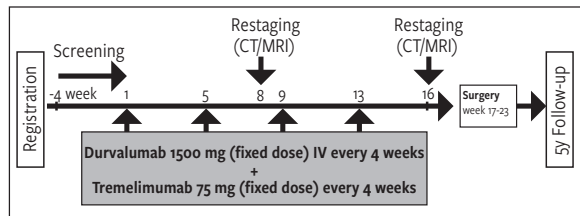


FIG 2 Déroulement de l'étude clinique d'immunothérapie combinée NITIMIB

NITIMIB : Neoadjuvant Immunotherapy With Durvalumab and Tremelimumab for Bladder Cancer Patients Ineligible for Cisplatin.



Targeted therapies - growth factor inhibitors

Une dérégulation des récepteurs du Fibroblast Growth Factor (FGFR) a été identifiée dans les cancers de la vessie de tous grades et stades. Dans le cancer de la vessie non invasif, les mutations des points d'activation du FGFR3 sont courantes (70%). Dans le CVIM, les mutations ponctuelles sont moins fréquentes (10-20%), mais de nombreux tumeurs (>40%) surexpriment le FGFR3. De plus, d'autres FGFR (comme le FGFR1) sont partiellement surexprimés dans le carcinome de la vessie. Dans ce contexte, le rogatinitib, un inhibiteur de tous les récepteurs du FGF, constitue une approche intéressante.¹⁰ Il s'administre par voie orale et a démontré une puissante activité antitumorale dans des modèles précliniques de tumeurs positives pour FGFR 1 à 4, dont le cancer de la vessie. Des résultats préliminaires indiquent des réponses durables aux inhibiteurs sélectifs du FGFR chez certains patients atteints de cancer de la vessie, en particulier ceux dont la tumeur contient des mutations ou des fusions du FGFR3. Par conséquent, l'existence de cette surexpression est recherchée avant le traitement.

DES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES PROMETTEUSES POUR L'AVENIR

Anticorps anti-CD47 (Hu5F9)

La phagocytose anticorps-dépendante par les cellules de l'immunité innée, comme les macrophages et les cellules dendritiques, est un mécanisme d'action majeur de nombreux

anticorps contre le cancer et un pilier de l'immunothérapie du cancer. Un des mécanismes des tumeurs pour prévenir la phagocytose et ainsi éviter l'élimination est l'*up-regulation* des signaux *don't eat me*, comme le CD47 (figure 3). Récemment, le CD47 a été identifié comme fortement exprimé à la surface de la grande majorité des tumeurs urothéliales. Hu5F9, un anticorps monoclonal bloquant CD47 récemment développé, est donc un médicament très intéressant pour le traitement du cancer de la vessie.¹¹ Cet anticorps sera testé pour la première fois dans le cancer de la vessie, Berne (Inselspital) et Lausanne (CHUV) figurant parmi les premiers centres investigateurs au monde.

CONCLUSION

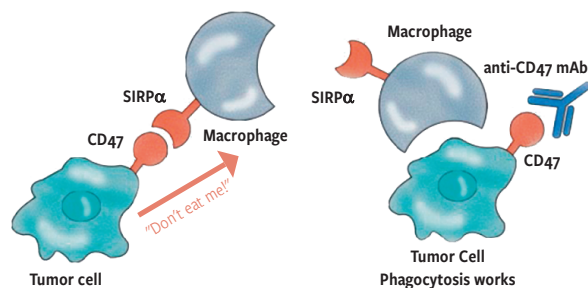
Même 40 ans après l'approbation de la chimiothérapie à base de cisplatine, de nombreux patients atteints d'un cancer de la vessie ont encore un pronostic défavorable, surtout ceux qui ne répondent à un traitement néoadjuvant. Ceci est principalement basé sur le fait que le cancer de la vessie est un cancer très hétérogène, avec un large spectre de mutations et de dérégulations génétiques. Il existe un grand besoin, non satisfait à ce jour, d'améliorer la prise de décision clinique, en orientant les patients, par exemple, vers une CNA en fonction de leur probabilité de réponse. La stratification moléculaire sera essentielle pour une utilisation optimale de la CNA à l'avenir. Même si nous pouvions un jour sélectionner de façon fiable les patients qui bénéficieront le plus de la chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine, la question resterait de savoir quelles options thérapeutiques par voie générale pourraient être offertes aux non-répondeurs qui courent toujours un risque de récurrence (systémique) élevé après un traitement local définitif.

De nouvelles approches thérapeutiques ciblées du cancer de la vessie ainsi qu'une nouvelle classe d'immunothérapeutiques ont fait leur entrée dans l'arsenal thérapeutique et augmenteront à l'avenir les possibilités de traitement. Comme de plus en plus de connaissances de base et de connaissances cliniques émergent des essais en cours, ce n'est qu'une question de temps avant que le profilage moléculaire permette de choisir le meilleur traitement systémique pour chaque patient. La chimiothérapie à base de cisplatine y gardera sa place.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

FIG 3 Blocage du mécanisme de défense des cellules tumorales

Interaction entre le CD47 et les macrophages, avec et sans blocage du récepteur par des anticorps anti-CD47 spécifiques.



IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le cancer de la vessie est un cancer génétiquement très hétérogène qui ne répond pas à une seule thérapie standard
- De nombreux nouveaux médicaments seront utilisés à l'avenir, y compris des médicaments immunothérapeutiques. Ceux-ci, à leur tour, provoqueront une multitude d'effets secondaires spécifiques rarement observés auparavant avec la chimiothérapie
- Le diagnostic de ces effets secondaires peut être un challenge pour le clinicien. En raison de la masse d'information sur les différentes options thérapeutiques, les patients demanderont de plus en plus souvent un deuxième avis. La connaissance des thérapies est donc également très importante pour le médecin généraliste

- 1 **Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-66.
- 2 International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party, European Organisation for Research, Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2171-7.
- 3 *Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2015;67:241-9.
- 4 Bajorin DF, Herr HW. Kuhn's paradigms: are those closest to treating bladder cancer the last to appreciate the paradigm shift? *J Clin Oncol* 2011;29:2135-7.
- 5 Wifjes A, Le Bret T, Compérat EM, et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2015;71:462-75.
- 6 *Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2012;61:1229-38.
- 7 Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci* 2007;334:115-24.
- 8 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03406650>
- 9 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03234153>
- 10 Grünewald S, Politz O, Bender S, et al. Rogaratinib: A potent and selective pan-FGFR inhibitor with broad antitumor activity in FGFR-overexpressing preclinical cancer models. *Int J Cancer* 2019;145:1346-57.
- 11 Liu J, Wang L, Zhao F, et al. Pre-clinical development of a humanized anti-CD47 antibody with anti-cancer therapeutic potential. *PLoS One* 2015;10:e0137345.

* à lire

** à lire absolument