

# Immunothérapie dans le cancer de la vessie: mise à jour 2021

Dr CHRISTOPHE CISAROVSKY<sup>a</sup>, Dre SOFIYA LATIFYAN<sup>a</sup>, Dre CLAIRE PERRINJAQUET<sup>a</sup>, Dr DOMINIK BERTHOLD<sup>a</sup> et Dre ANGELA ORCURTO<sup>a,b</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 974-7

L'immunothérapie par instillation de bacille de Calmette-Guérin est utilisée depuis plusieurs décennies dans le cancer de la vessie non musculo-invasif. Cette forme d'immunothérapie locale est témoin de l'efficacité de cette approche thérapeutique. Depuis 2016, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) complètent l'arsenal thérapeutique notamment lors d'une maladie localement avancée ou métastatique. Ils permettent d'obtenir des résultats bénéfiques potentiellement durables en première ligne de traitement et après échec des traitements standards. Des efforts sont en cours afin de démontrer le bénéfice des IPCI dans la prise en charge de la maladie localisée.

## Immunotherapy for bladder cancer in 2021

*Intravesical immunotherapy with Calmette-Guérin bacillus (BCG) have been used since decades for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer and is a proof of principle that immunotherapy works for this malignancy. Since 2016, immune checkpoint inhibitors (ICI) demonstrated clinical benefits in locally advanced or metastatic bladder cancer, providing potentially durable tumor control in first line therapy or upon relapse after standard treatments. Ongoing clinical trials aim to demonstrate the efficiency of ICI for the treatment of localized disease.*

## INTRODUCTION

En Suisse, environ 1250 nouveaux cas de cancer de la vessie sont diagnostiqués par année, en majorité des hommes (75%), âgés de plus de 70 ans. 80% des cas sont diagnostiqués à un stade localisé sans invasion du muscle détrusor (TVNMI: tumeur vésicale non musculo-invasive). 20% des patients présentent une maladie musculo-invasive (TVMI: tumeur vésicale musculo-invasive) avec une atteinte ganglionnaire (7%) ou des métastases à distance (5%). La majorité des cancers de la vessie (> 80%) sont des cancers à cellules transitionnelles, appelés «carcinomes urothéliaux».<sup>1</sup>

En l'absence de traitement, les TVNMI récidivent dans 50 à 70% des cas.<sup>2</sup> Dans ce contexte, une résection transurétrale de toutes les lésions vésicales visibles (TURV) est indiquée. Dans certains cas, la TURV peut être complétée par un traitement adjuvant d'instillations intravésicales dont différents régimes existent à base de chimiothérapie (mitomycine C,

épirubicine ou doxorubicine) ou d'immunothérapie (bacille de Calmette-Guérin (BCG)).<sup>2,3</sup>

Pour les TVMI, le traitement de choix reste la cystectomie radicale associée à un curage ganglionnaire pelvien bilatéral, avec une survie à 5 ans de 50%. La chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine augmente la survie de 5 à 8%.<sup>4</sup> L'association de TURV et de radiochimiothérapie est une alternative thérapeutique sans bénéfice de survie chez les patients non candidats pour la cystectomie. Le traitement standard pour les patients avec une maladie localement avancée ou métastatique reste la chimiothérapie à base de platine, avec une survie moyenne de 14 à 15 mois.

Depuis 2011, l'arrivée d'anticorps monoclonaux inhibant des points de contrôle immunitaire (IPCI) présents sur le lymphocyte T, comme le récepteur CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated protein-4) et la protéine PD-1 (programmed cell death 1), ou sur la cellule tumorale, comme la protéine PD-L1 (programmed cell death ligand 1) restaure une immunité antitumorale et permet d'obtenir des résultats bénéfiques potentiellement durables.<sup>5</sup>

Dans cet article, nous détaillons la place de l'immunothérapie selon les dernières études significatives dans la prise en charge des carcinomes urothéliaux de stade localisé et avancé.

## CANCER DE LA VESSIE LOCALISÉ Cancer non musculo-invasif

La TURV est le traitement de choix initial chez des patients avec une TVNMI, suivi d'un traitement intravésical selon la présence des facteurs de risque. Le BCG est la première immunothérapie utilisée dans le cancer de la vessie. Il s'agit d'une forme vivante atténuée de la bactérie *Mycobacterium avium*. Ce traitement intravésical s'administre de façon hebdomadaire pendant 6 semaines puis en entretien (de façon hebdomadaire pendant 3 semaines à 3 et 6 mois, puis tous les 6 mois) pendant 1 à 3 ans selon le risque. Le mécanisme d'action du BCG réside dans sa capacité à induire un état inflammatoire local, en augmentant la production des cytokines pro-inflammatoires, en provoquant une infiltration lymphocytaire CD4 (cluster de différenciation 4) et macrophagique, avec pour conséquence une réponse antitumorale.<sup>6</sup>

L'activation de la voie de signalisation PD-1 a été impliquée dans les mécanismes de résistance au traitement par BCG.<sup>7</sup> L'étude de phase 2 KEYNOTE-057 a analysé le bénéfice d'une immunothérapie par pembrolizumab (anti-PD-1) lors d'une maladie récidivante à haut risque après l'échec d'un traitement

<sup>a</sup>Service d'oncologie médicale, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne,

<sup>b</sup>Service d'immuno-oncologie, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne  
christophe.cisarovsky@chuv.ch | sofiya.latifyan@chuv.ch  
claire.perrinjaquet@chuv.ch | dominik.berthold@chuv.ch  
angela.orcurto@chuv.ch

par BCG.<sup>8</sup> Un taux de réponses complètes de 40% a été observé, dont 33% de réponses persistent au-delà de 18 mois. Ces résultats ont mené à l'approbation de ce traitement aux États-Unis, mais pas encore en Europe. Il soulève également l'espoir de l'épargne d'une cystectomie, mais les résultats doivent être confirmés par des études de phase 3.

### Cancer musculo-invasif

Lorsque la tumeur infiltre la musculature vésicale, une cystectomie radicale avec un curage ganglionnaire pelvien bilatéral est le traitement de choix. Chaque cas doit être évalué afin de déterminer si une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine (gemcitabine/cisplatine (GC) ou méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine (MVAC)) peut être réalisée. En effet, cette dernière augmente la survie globale (SG) à 5 ans de 50 à 56%.<sup>4</sup> Le traitement standard du cancer musculo-invasif est résumé dans le **tableau 1**.

## IMMUNOTHÉRAPIE

### Immunothérapie néoadjuvante

Il a été démontré que l'obtention d'une réponse pathologique complète (pCR) après traitement systémique néoadjuvant augmente la survie.<sup>9</sup> En conséquence, des études ont été développées afin d'investiguer le rôle des IPCI dans le traitement néoadjuvant des TVMI opérables (**tableau 2**). Les études de phase 2, PURE-01 et ABACUS, évaluent respectivement l'effet du pembrolizumab et de l'atézolizumab (anti-PD-L1) en néoadjuvant, sur la réponse pathologique complète.<sup>10,11</sup> 42% des patients avec un cancer localement avancé ont eu une pCR après 3 doses de pembrolizumab et 31% après 2 doses d'atézolizumab. L'expression tumorale de PD-L1 augmente ce nombre à 54 et 37% respectivement. Ces résultats prometteurs pourraient modifier la prise en charge du traitement néoadjuvant en cas de bénéfice sur la SG.

### Immunothérapie adjuvante

L'étude de phase 3 CHECKMATE 274 est la première à démontrer le bénéfice de l'utilisation adjuvante du nivolumab (anti-PD-1) chez les patients atteints d'une TVMI à haut risque de récurrence après une chirurgie, précédée ou non d'une chimiothérapie néoadjuvante (résultats non publiés). Le traitement, comparé au placebo, a été administré pendant 1 an après une cystectomie radicale. La survie sans maladie moyenne était de 21 mois versus 10 pour le placebo, avec un bénéfice plus important lors d'expression tumorale de PD-L1. On attend par contre encore des données plus matures. L'atézolizumab a été évalué dans l'étude IMVIGOR010 dans un contexte similaire, mais les résultats se sont avérés négatifs (**tableau 2**).<sup>12</sup>

## CANCER LOCALEMENT AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE

Entre 1985 et 2015, il n'y a pratiquement pas eu de progrès en termes de SG dans la prise en charge des carcinomes urothéliaux avancés. La chimiothérapie par GC ou MVAC est le traitement standard dans ce contexte, sous réserve que le patient puisse en bénéficier. En effet, 50% des patients sont inéligibles pour une chimiothérapie à base de cisplatine en raison d'une insuffisance rénale, de comorbidités importantes ou d'infections répétitives souvent d'origine urinaire. La survie sans progression (SSP) n'est que de 8 mois et seuls 13% des patients sont en vie à 5 ans.<sup>13</sup> Au cours des dernières années, 5 nouveaux IPCI ont été introduits pour le traitement des carcinomes urothéliaux avancés, apportant une amélioration significative pour cette population (**tableau 2**).

### Immunothérapie de première ligne dans les cancers avancés ou métastatiques

Deux études de phase 3 ont investigué l'intérêt d'une immunothérapie en première ligne.

<b>TABLEAU 1</b>	<b>Traitements standards des carcinomes urothéliaux musculo-invasifs de la vessie après résection transurétrale de la vessie</b>
------------------	--

<sup>a</sup>Critères de non-opérabilité: 1) tumeur vésicale avec invasion extravésicale de la paroi abdominale ou pelvienne (stade T4b); 2) adénopathie unique ou multiple régionale (obturateur, hypogastrique, iliaque externe) ou iliaques communes (stade N1-3) avec adénopathie > 10 mm; 3) comorbidités importantes ou 4) refus du patient.

<sup>b</sup>Critères de non-éligibilité au cisplatine: 1) insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; 2) une hypoacousie ou 3) une neuropathie de grade 2 ou supérieure selon les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events); 4) un score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 2 ou supérieur; 5) une insuffisance cardiaque de grade III/IV selon la classification NYHA (New York Heart Association) ou 6) le refus du patient.

<sup>c</sup>Les protocoles varient selon l'anticorps utilisé.

FGFR: fibroblast growth factor receptor; GC: gemcitabine/cisplatine; MVAC: méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: programmed cell death ligand 1; TURV: résection transurétrale de la vessie; VEGF: vascular endothelial growth factor.

Opérable <sup>a</sup>	Opérable	Non opérable	Non opérable
Éligible au cisplatine	Non éligible <sup>b</sup> au cisplatine	Traitement de première ligne	Traitement de deuxième ligne
1. Chimiothérapie néoadjuvante par cisplatine et gemcitabine 2. Cystectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien bilatéral 3. Surveillance trimestrielle	1. Favoriser l'inclusion dans une étude clinique, pour une immunothérapie seule, si disponible 2. Cystectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien bilatéral 3. Évaluer si indication à une chimiothérapie adjuvante à base de carboplatine 4. Surveillance trimestrielle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Éligible au cisplatine: 4-6 cycles GC ou MVAC et entretien avec l'avélumab (anti-PD-L1) si absence de progression</li> <li>Non éligible au cisplatine et PD-L1 inconnu ou négatif: 4-6 cycles de carboplatine/gemcitabine et entretien avec l'avélumab si pas de progression</li> <li>Non éligible au cisplatine et PD-L1 positif<sup>c</sup>: 4-6 cycles de carboplatine/gemcitabine et entretien avec l'avélumab si pas de progression ou l'atézolizumab (anti-PD-L1) ou le pembrolizumab (anti-PD-1)</li> </ul>	1. Pembrolizumab (KEYNOTE 045 phase 3) 2. Atézolizumab (IMVIGOR 211 phase 3) 3. Nivolumab (CHECKMATE-275 phase 2)  Alternatives: 1. Si altération du FGFR: erdafitinib 2. Si disponible: enfortumab vedotin  Autres: 1. Vinflunine 2. Taxanes ± thérapie ciblée anti-VEGF (ramucirumab)

(Adapté des réf. 13,16,20-24).

**TABLEAU 2** Immunothérapie dans le carcinome urothélial musculo-invasif de la vessie

Résumé des études cliniques par ordre décroissant d'importance, avec nom de l'étude clinique, phase de l'étude (1-3), traitements, indication et résultats. Anticorps anti-CTLA-4: ipilimumab, trémélimumab; anticorps anti-PD-1: pembrolizumab, nivolumab; anticorps anti-PD-L1: atézolizumab, avélumab, durvalumab; pCR: pathological complete response (réponse pathologique complète); SGm: survie globale médiane; SSPm: survie médiane sans progression.

Néoadjuvant	Adjuvant/Métastatique	Maintenance après chimiothérapie	Récidive après chimiothérapie
<b>PURE-01</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 2</li> <li>Pembrolizumab puis cystectomie radicale</li> <li>Cancer localisé</li> <li>pCR 42%</li> </ul> <b>ABACUS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 2</li> <li>Atézolizumab puis cystectomie radicale</li> <li>Cancer localisé</li> <li>pCR 31%</li> </ul>	<b>CHECKMATE 274</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 3</li> <li>Nivolumab vs placebo après cystectomie radicale ± chimiothérapie néoadjuvante (platine)</li> <li>Carcinome urothélial à haut risque</li> <li>SSPm 21 mois vs 11</li> </ul> <b>IMVIGOR130</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 3</li> <li>Atézolizumab + chimiothérapie vs chimiothérapie (platine)</li> <li>Cancer localement avancé ou métastatique</li> <li>SSPm 8 mois vs 6 et SGm 16 mois vs 13</li> </ul> <b>KEYNOTE-361</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 3</li> <li>Pembrolizumab ± chimiothérapie (platine)</li> <li>Cancer localement avancé ou métastatique</li> <li>SSPm 8 mois vs 7 et SGm 17 mois vs 14</li> </ul> <b>CHECKMATE 901</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 3</li> <li>Nivolumab + ipilimumab vs nivolumab + chimiothérapie (platine vs chimiothérapie) (platine)</li> <li>Cancer localement avancé ou métastatique</li> <li>En cours</li> </ul>	<b>JAVELIN BLADDER 100</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 3</li> <li>Avélumab vs placebo</li> <li>Cancer localement avancé ou métastatique non opérable, sans progression après chimiothérapie (platine)</li> <li>SSPm 4 mois vs 2 et SGm 21 mois vs 14</li> </ul>	<b>KEYNOTE-045</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 3</li> <li>Pembrolizumab vs chimiothérapie</li> <li>Cancer en récurrence ou en progression après chimiothérapie (platine)</li> <li>SGm 10 mois vs 7</li> </ul> <b>IMVIGOR210</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 2</li> <li>Atézolizumab</li> <li>Cancer en récurrence ou en progression après chimiothérapie (platine)</li> <li>Taux de réponse 15%</li> <li>SSPm 4 mois et SGm 11 mois</li> </ul> <b>IMVIGOR211</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 3</li> <li>Atézolizumab vs chimiothérapie</li> <li>Cancer en récurrence ou en progression après chimiothérapie (platine)</li> <li>SSPm 2 mois vs 4 et SGm 11 mois vs 11</li> </ul> <b>CHECKMATE 032</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phases 1 et 2</li> <li>Nivolumab ± ipilimumab</li> <li>Cancer en récurrence ou en progression après chimiothérapie (platine)</li> <li>SSPm 5 mois et SGm 15 mois</li> </ul>

L'étude KEYNOTE-361 a comparé le pembrolizumab seul ou associé à une chimiothérapie à base de platine à une chimiothérapie seule. L'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie n'a pas montré de gain sur la SSP, comparé à la chimiothérapie seule (résultats non publiés). La deuxième étude, IMVIGOR 130, qui a comparé l'atézolizumab à 3 groupes similaires à ceux de l'étude décrite ci-dessus, a montré lors d'une analyse intérimaire, un gain sur la SSP et la SG dans le bras atézolizumab et chimiothérapie comparativement au bras de chimiothérapie seule.<sup>14</sup> Ces études étant contradictoires avec des résultats encore immatures, les auteurs évoquent qu'une approche séquentielle, plutôt que concomitante, semblerait être plus optimale.

Concernant le bénéfice de l'atézolizumab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie, aucune différence en termes de SG n'a été démontrée, sauf chez des patients avec une expression tumorale de PD-L1. Ces résultats suggèrent que l'immunothérapie en monothérapie représente une alternative pour les patients ayant une tumeur qui exprime le PD-L1, et l'European Medicines Agency (EMA) limite leur usage à cette population.

### Immunothérapie de deuxième ligne dans les cancers avancés ou métastatiques, après chimiothérapie à base de platine

Les IPCI ont été largement étudiés lors de la récurrence ou de la progression du carcinome urothélial après une chimiothérapie à base de platine. Une seule étude de phase 3 a réussi à démontrer un bénéfice de survie dans ce contexte, KEYNOTE-045, administrant le pembrolizumab ou une chimiothérapie selon le choix de l'investigateur (paclitaxel, docétaxel,

vinflunine). Cette étude a montré une SG de 10 mois dans le groupe pembrolizumab versus 7 mois dans le groupe chimiothérapie, avec une toxicité globale moindre dans le groupe pembrolizumab.<sup>15</sup> Ce traitement est le standard après progression suite à une chimiothérapie à base de platine.

Les études de phase 2 IMVIGOR210, puis de phase 3 IMVIGOR 211, ont administré l'atézolizumab ou une chimiothérapie au choix.<sup>16,17</sup> La SG et le taux de réponses étaient similaires dans les 2 groupes. Par contre, la SSP et la tolérance au traitement étaient meilleures sous atézolizumab. De plus, l'étude IMVIGOR210 a évalué l'intérêt de la poursuite de l'atézolizumab après la progression de la maladie et a observé un meilleur score de performance, un risque plus faible de métastases hépatiques ainsi qu'une survie moyenne passant de 3 mois sans traitement à 13 mois avec l'IPCI.<sup>18</sup>

Finalement, 2 études évaluent une combinaison d'IPCI. L'étude de phases 1 et 2 CHECKMATE 032 a traité des patients par nivolumab seul ou en association avec l'ipilimumab (anti-CTLA-4).<sup>19</sup> Le taux de réponses atteignait jusqu'à 38% dans le groupe nivolumab et ipilimumab, avec des durées de réponses dans tous les groupes de 22 mois. L'étude de phase 3 CHECKMATE 901 s'intéresse au rôle de cette combinaison en première ligne des carcinomes urothéliaux métastatiques. En attendant les résultats, cette approche n'est actuellement pas un standard, mais les résultats sont encourageants.

### Immunothérapie en traitement d'entretien

L'étude de phase 3 JAVELIN BLADDER 100 a analysé l'intérêt de l'avélumab (anti-PD-L1), dans les carcinomes urothéliaux

localement avancés ou métastatiques, présentant une réponse clinique ou une maladie stable après 4 à 6 cycles de chimiothérapie à base de platine. La survie moyenne dans le groupe avélumab était de 21 mois versus 14 dans le groupe placebo. Les patients avec une tumeur exprimant le PD-L1 avaient une SG de 79% à 1 an versus 60 dans le groupe sans expression de PD-L1.<sup>20</sup> Grâce à cette étude, l'avélumab est recommandé en traitement d'entretien après un traitement de chimiothérapie de première ligne sans progression (tableau 2).

## CONCLUSION

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) se sont établis comme traitement standard dans les cancers urothéliaux métastatiques en première ou deuxième ligne lors d'une récidive après la chimiothérapie, ainsi qu'en traitement d'entretien après celle-ci. Lors de maladie localisée, leur utilisation est prometteuse, mais nécessite encore de démontrer un bénéfice sur la survie. Les recherches actuelles se focalisent sur l'identification de biomarqueurs moléculaires permettant une meilleure sélection des patients susceptibles de bénéficier de cette thérapie. Finalement, l'utilisation de combinaisons d'IPCI potentiellement associées à des thérapies ciblées, d'autres immunothérapies ou des anticorps conjugués (enfortumab vedotin) pourrait modifier signifi-

cativement la prise en charge des patients dans les années à venir.

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

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'immunothérapie prend de plus en plus de place dans l'arsenal thérapeutique des cancers urothéliaux et comporte l'instillation de BCG ou les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-PD-1/PD-L1)
- L'immunothérapie est globalement très bien supportée, même dans une population vieillissante
- Des études de phase 3 doivent encore démontrer le bénéfice de l'immunothérapie dans la maladie localisée
- L'immunothérapie a été validée dans le traitement des cancers urothéliaux avancés ou métastatiques en deuxième ligne lors de récidive après une chimiothérapie à base de platine, ou lorsque le patient n'est pas éligible pour une telle chimiothérapie
- L'immunothérapie a été validée aux États-Unis dans le traitement adjuvant des cancers musculo-invasifs de la vessie après une chimiothérapie néoadjuvante par cisplatine

1 Alderson M, Grivas P, Milowsky MI, Wobker SE. Histologic Variants of Urothelial Carcinoma: Morphology, Molecular Features and Clinical Implications. *Bl Cancer* 2020;6:107-22.  
 2 Shelley M, Court JB, Kynaston HG, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD003231. DOI: 10.1002/14651858.CD003231.pub2.  
 3 Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus Mitomycin C for Superficial Bladder Cancer: A Formal Meta-analysis of Comparative Studies on Recurrence and Toxicity. *J Urol* 2003;169:90-5.  
 4 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.  
 5 Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A Guide to Cancer Immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol* 2020;20:651-68.  
 6 Böhle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 2003;170:964-9.  
 7 Kates M, Matoso A, Choi W, et al. Adaptive Immune Resistance to Intravesical BCG in Non - Muscle Invasive Bladder Cancer: Implications for Prospective BCG-Unresponsive Trials. *Clin Cancer Res* 2020;26:882-91.  
 8 Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al.

Pembrolizumab (Pembro) for the Treatment of Patients with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Unresponsive, High-risk (HR) Non - Muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC): Over Two Years Follow-up of KEYNOTE-057. *J Clin Oncol* 2020;38:5041.  
 9 Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant Chemotherapy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Urol* 2004;171:561-9.  
 10 Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients with Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-label, Single-arm, Phase II Study. *J Clin Oncol* 2018;36:3353-60.  
 11 Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, et al. Clinical Efficacy and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Atezolizumab in Operable Urothelial Carcinoma in the ABACUS Trial. *Nat Med* 2019;25:1706-14.  
 12 Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant Atezolizumab versus Observation in Muscle-invasive Urothelial Carcinoma (IMvigor010): a Multicentre, Open-label, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2021;22:525-37.  
 13 De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients with Advanced Urothelial Cancer who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol*

2012;30:191-9.  
 14 Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI, et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo after First-Line Chemotherapy in Patients with Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:1797-806.  
 15 \*Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-26.  
 16 Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in Patients with Locally Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma who Have Progressed Following Treatment with Platinum-based Chemotherapy: a Single-arm, Multicentre, Phase 2 Trial. *Lancet* 2016;387:1909-20.  
 17 Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus Chemotherapy in Patients with Platinum-treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (IMvigor211): a Multicentre, Open-label, Phase 3 Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2018;391:748-57.  
 18 Necchi A, Joseph RW, Loriot Y, et al. Atezolizumab in Platinum-treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Post-progression Outcomes from the Phase II IMvigor210 Study. *Ann Oncol* 2017;28:3044-50.  
 19 Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F, et al. Nivolumab Alone and with Ipilimumab in Previously Treated Metastatic Urothelial Carcinoma:

CheckMate 032 Nivolumab 1 mg/kg Plus Ipilimumab 3 mg/kg Expansion Cohort Results. *J Clin Oncol* 2019;37:1608-16.  
 20 \*Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383:1218-30.  
 21 Von Der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine plus Cisplatin, with Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients with Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8.  
 22 \*\*Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al. Bladder Cancer: ESMO Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:iii40-8.  
 23 Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as First-line Treatment in Cisplatin-ineligible Patients with Locally Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: a Single-arm, Multicentre, Phase 2 Trial. *Lancet* 2017;389:67-76.  
 24 Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line Pembrolizumab in Cisplatin-ineligible Patients with Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer (KEYNOTE-052): a Multicentre, Single-arm, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2017;18:1483-92.

\* à lire

\*\* à lire absolument