



الجمعية الجزائرية للتكوين و البحث في طب الأورام
Algerian Society of Training and Research in Oncology
Société Algérienne de Formation et de Recherche en Oncologie



COM 5 : Alger le 17 Novembre 2021

Carcinomes Urothéliaux Localement Avancés ou Métastatiques

N. MERAIR

Service d'oncologie médicale
Hôpital Militaire d'Oran

Epidémiologie

- 2^{ème} cancer urologique
- 13^{ème} cause de décès par cancer dans le monde (2020)
- Prédominance masculine: 80%
- Incidence:
 - H: 9,5/100000
 - F: 2,4/100000
- Âge médian de survenue 70ans

Cancer de la vessie

FREQUENT

GRAVE

TRES MUTE

CHIMIOSENSIBLE

RADIOSENSIBLE

IMMUNOSENSIBLE

Facteurs de Risques

- **Tabac**
- **Exposition professionnelle**
 - Amines aromatiques, hydrocarbures aromatiques polycycliques
 - Peintures , solvants ,colorants ,caoutchouc ,cuir...
- **Bilharziose urinaire: Epidermoïdes/Régions endémiques d'Afrique**
- **Infections chroniques des voies urinaires**
- **RTE de la région pelvienne**

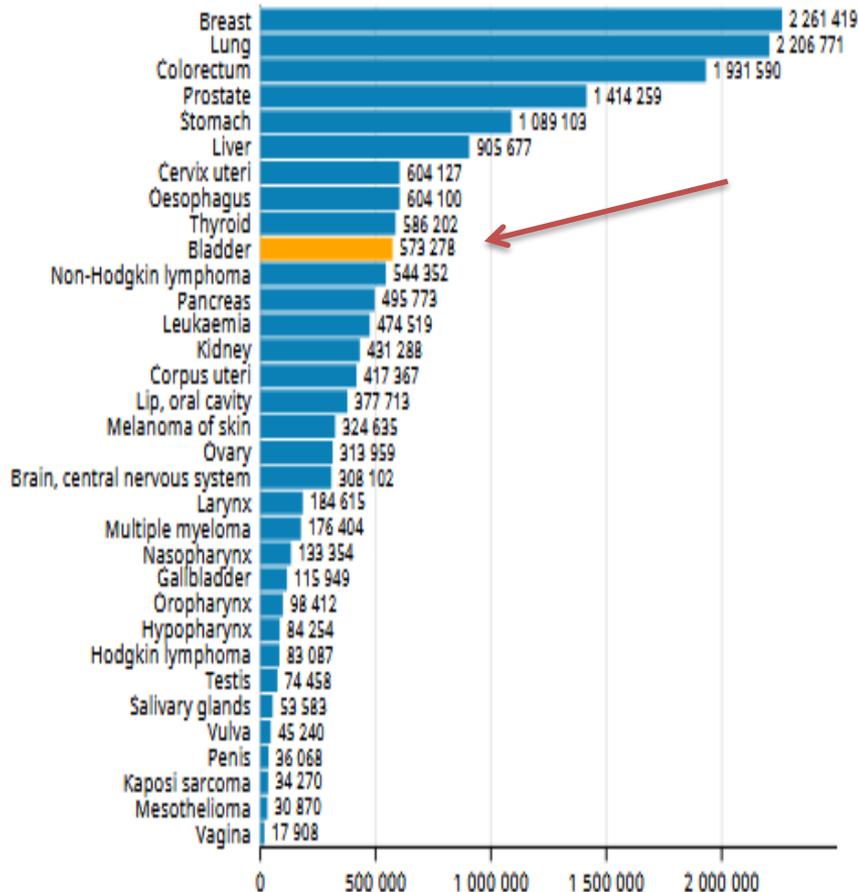
Epidémiologie (1)

TABLE 1. New Cases and Deaths for 36 Cancers and All Cancers Combined in 2018

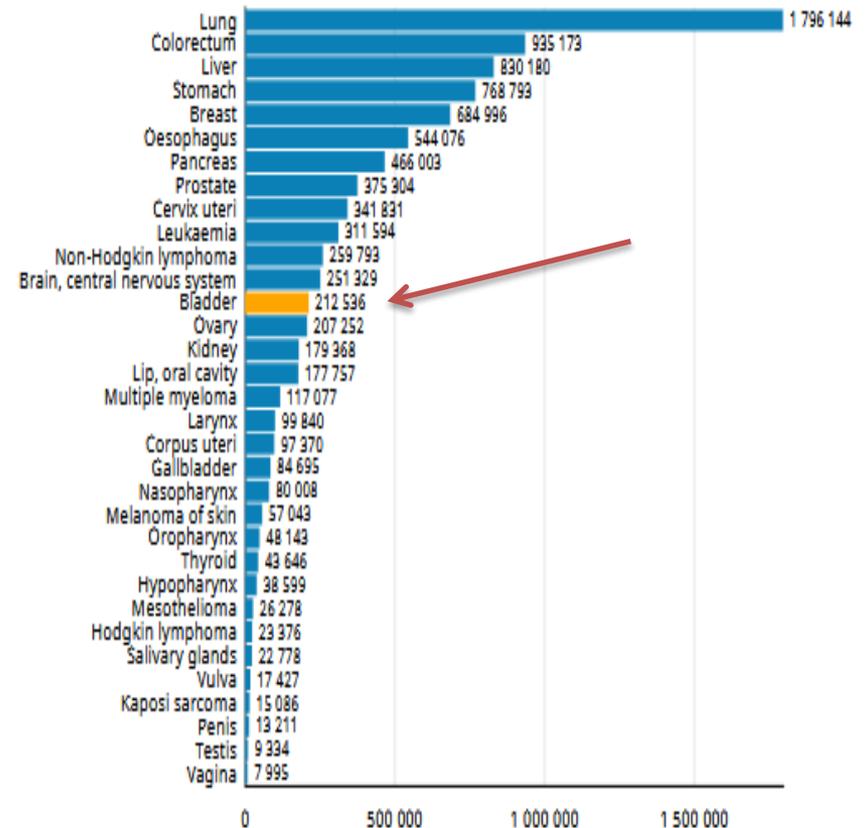
CANCER SITE	NO. OF NEW CASES (% OF ALL SITES)	NO. OF DEATHS (% OF ALL SITES)
Lung	2,093,876 (11.6)	1,761,007 (18.4)
Breast	2,088,849 (11.6)	626,679 (6.6)
Prostate	1,276,106 (7.1)	358,989 (3.8)
Colon	1,096,601 (6.1)	551,269 (5.8)
Nonmelanoma of skin	1,042,056 (5.8)	65,155 (0.7)
Stomach	1,033,701 (5.7)	782,685 (8.2)
Liver	841,080 (4.7)	781,631 (8.2)
Rectum	704,376 (3.9)	310,394 (3.2)
Esophagus	572,034 (3.2)	508,585 (5.3)
Cervix uteri	569,847 (3.2)	311,365 (3.3)
Thyroid	567,233 (3.1)	41,071 (0.4)
Bladder	549,393 (3.0)	199,922 (2.1)
Non-Hodgkin lymphoma	509,590 (2.8)	248,724 (2.6)
Pancreas	458,918 (2.5)	432,242 (4.5)

Epidémiologie

Number of new cases in 2020, both sexes, all ages

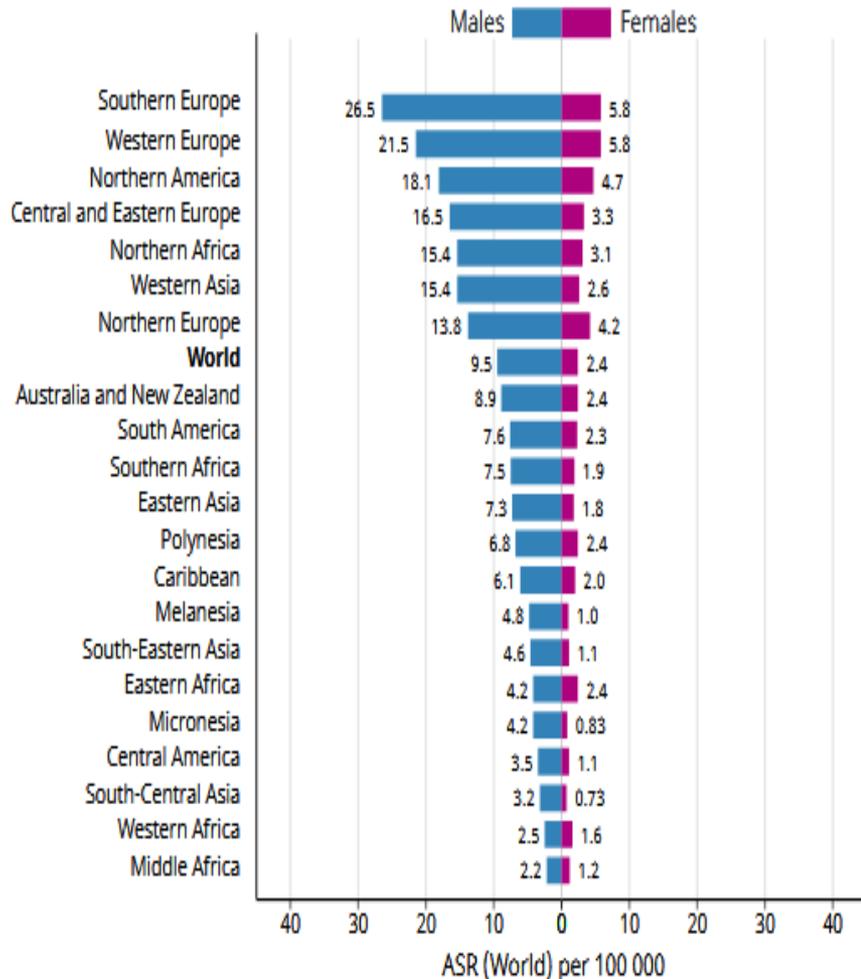


Number of deaths in 2020, both sexes, all ages

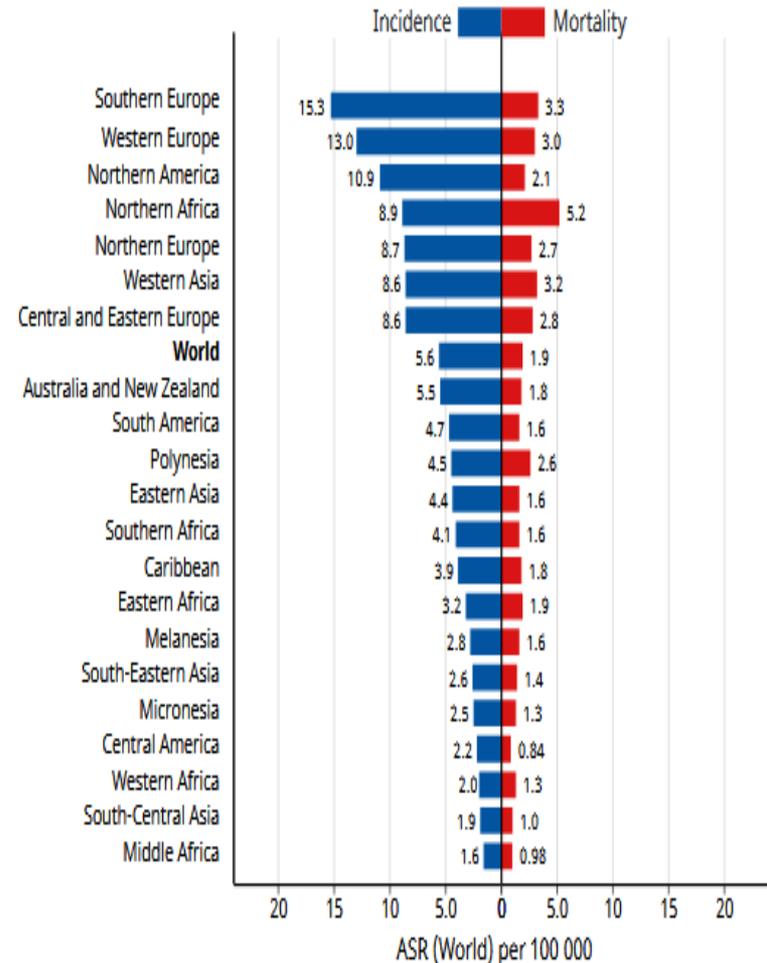


Epidémiologie

Age standardized (World) incidence rates, bladder, by sex



Age standardized (World) incidence and mortality rates, bladder



En Algérie:

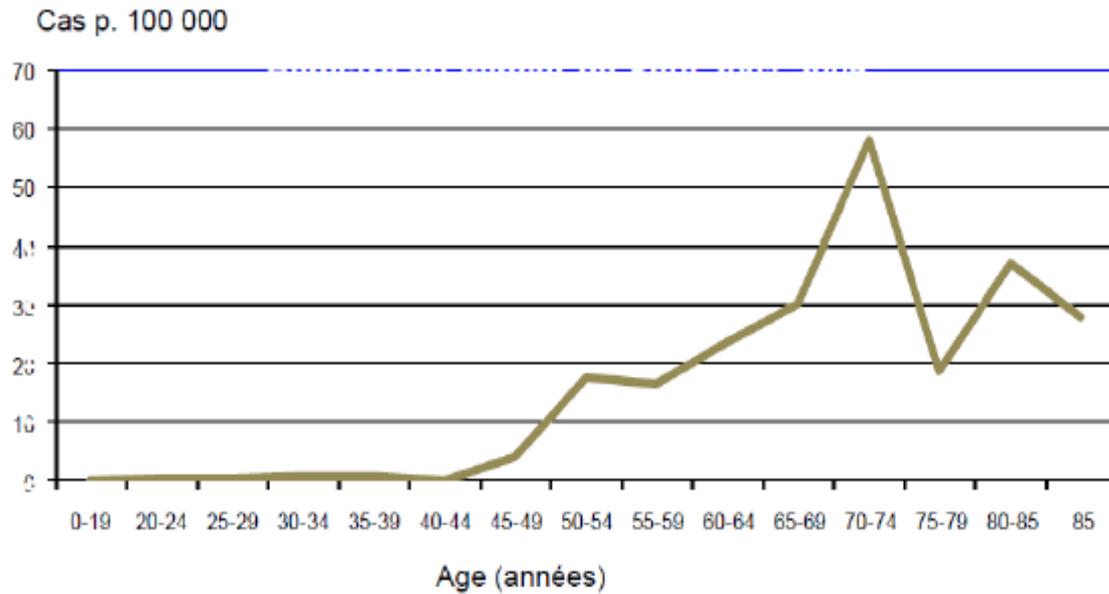
Table 1 Cancer data of commonly sites in male, Algeria, 2014.

<i>Location</i>	<i>Number of cases</i>	<i>Crude rate/ 100,000</i>	<i>ASR(WR)/ 100,000</i>	<i>Median age</i>
Lung	2992	14.9	22.7	61
Colorectum	2687	13.5	16.3	65
Bladder	2112	10.6	14.5	67
Prostate	1645	8.3	10.8	71
NPC	1036	5.3	5.8	43
LNH	712	3.6	4.2	57

incidence. The incidence remains low as compared to industrialized countries.

INCIDENCE SPECIFIQUE SELON L'AGE DU CANCER DE LA VESSIE

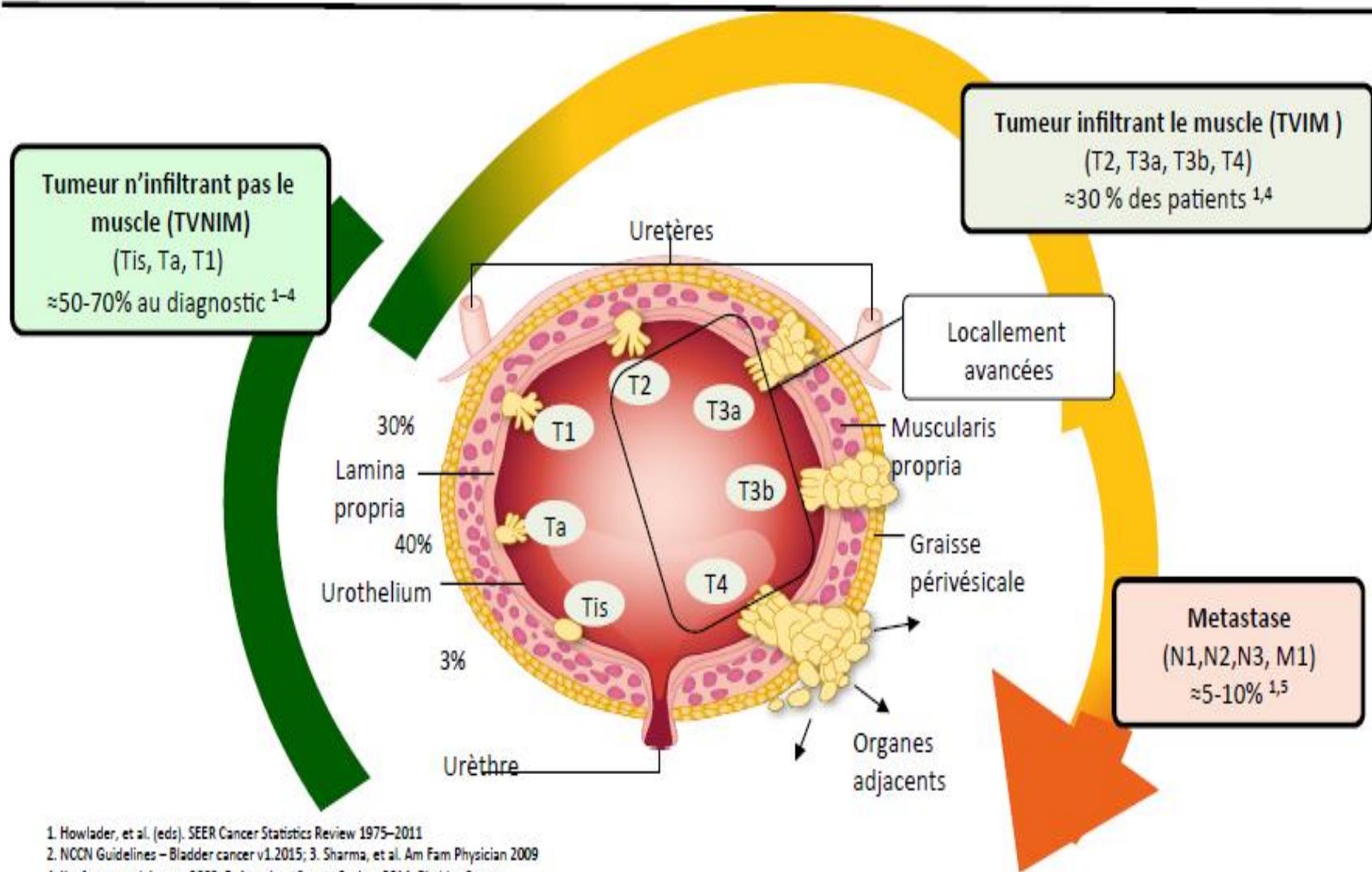
Sexe masculin



Anatomopathologie: gold standard

- 95% : cancers urothéliaux (variant)
 - Epidermoïdes, adénocarcinomes , T rares
- Classification OMS 2016 :
 - **T de vessie non infiltrant le muscle : TVNIM**
 - **T de vessie infiltrant le muscle : TVIM**
 - **Lésions de bas grade et de haut grade**
 - Néoplasie de bas potentiel de malignité
 - Papillaires non infiltrants de bas grade pTaBG
 - Papillaires non infiltrants de haut grade pTaHG

Histoire naturelle du cancer de la vessie



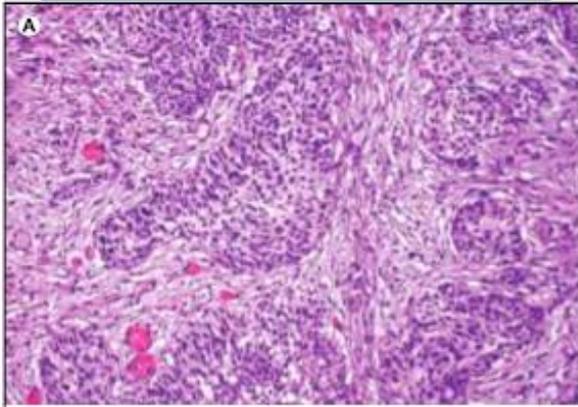
1. Howlader, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review 1975-2011

2. NCCN Guidelines - Bladder cancer v1.2015; 3. Sharma, et al. Am Fam Physician 2009

4. Kaufman, et al. Lancet 2009; 5. American Cancer Society 2014: Bladder Cancer

ANATOMO-PATHOLOGIE

**CARCINOME UROTHÉLIAL
95% DES CAS**



**Autres Types
Histo-pathologiques**

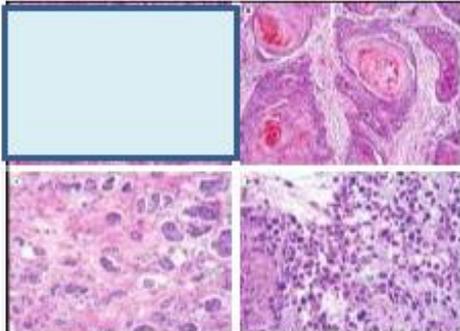
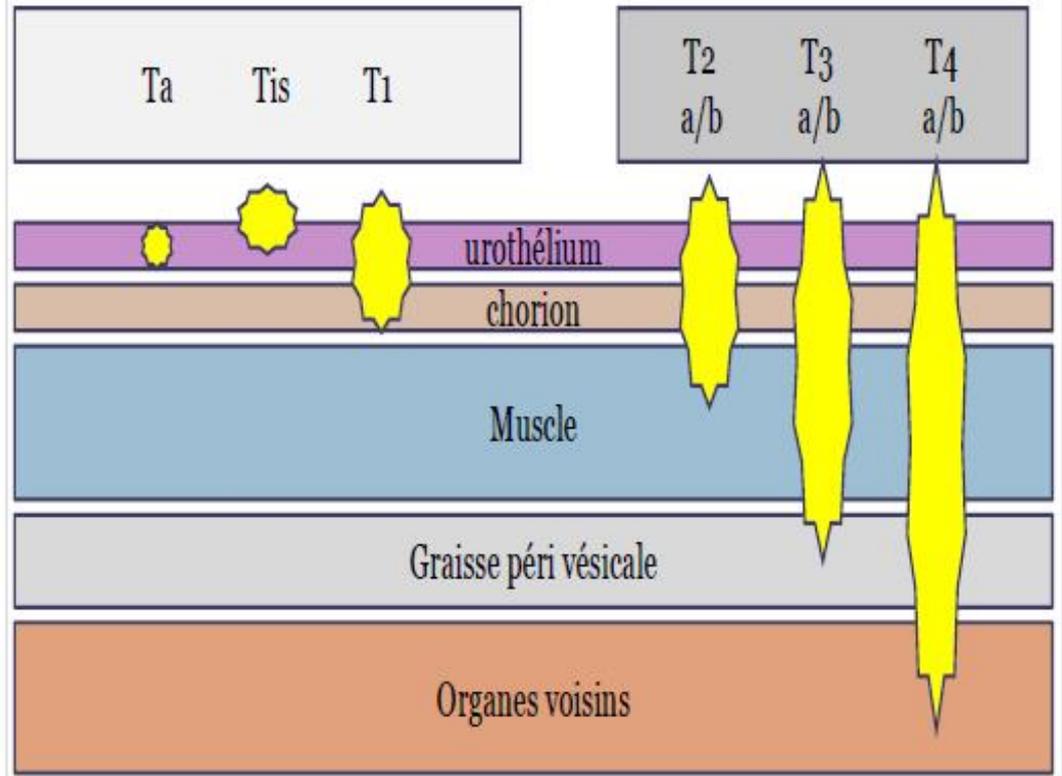


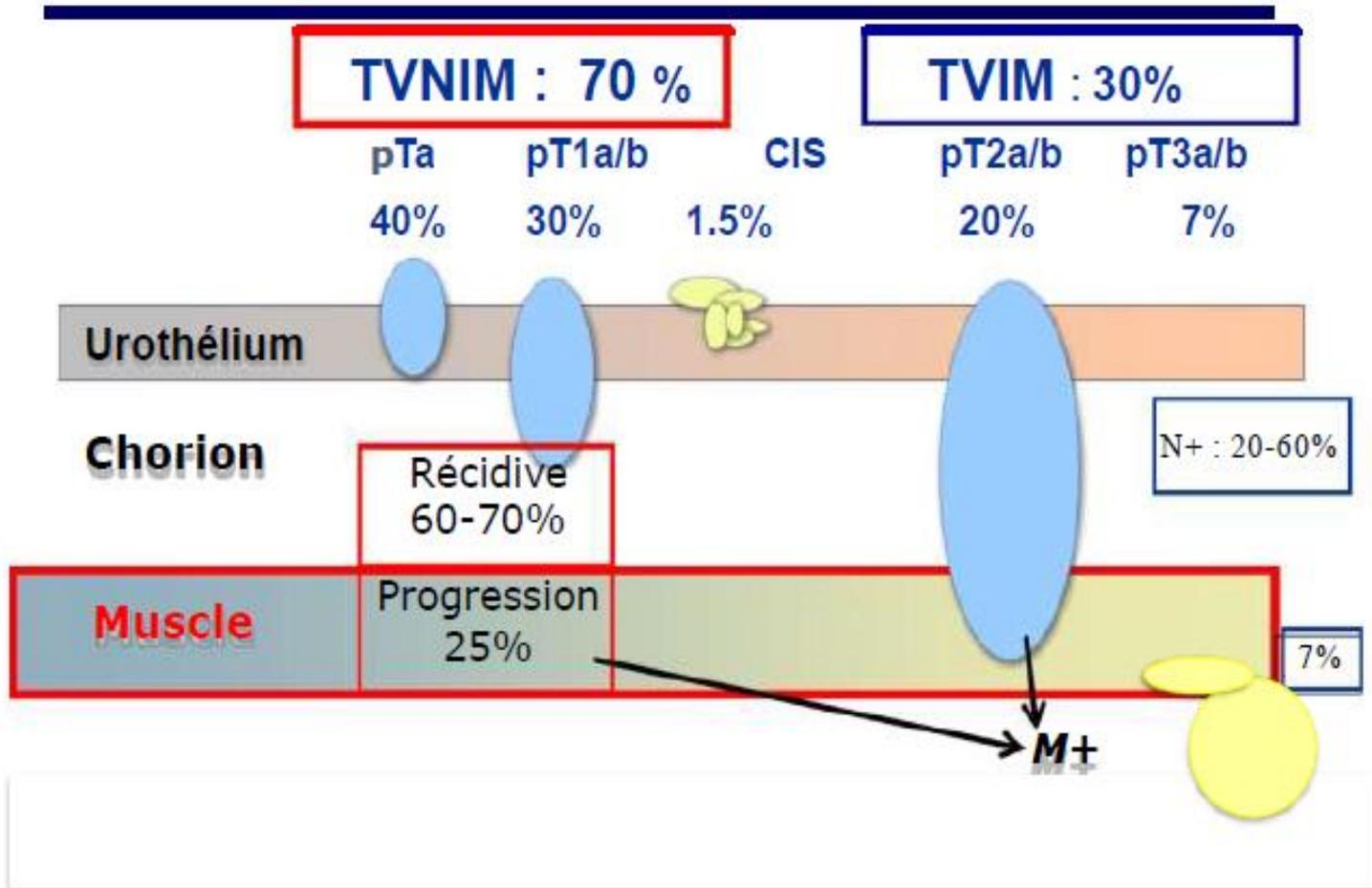
Figure 1. Urothelial carcinoma histology. (A) Papillary urothelial carcinoma. (B) Solid urothelial carcinoma. (C) Urothelial carcinoma in situ. (D) Urothelial carcinoma with squamoid features. (E) Urothelial carcinoma with squamoid features. (F) Urothelial carcinoma with squamoid features.

TVNIM
70%

TVIM
30%



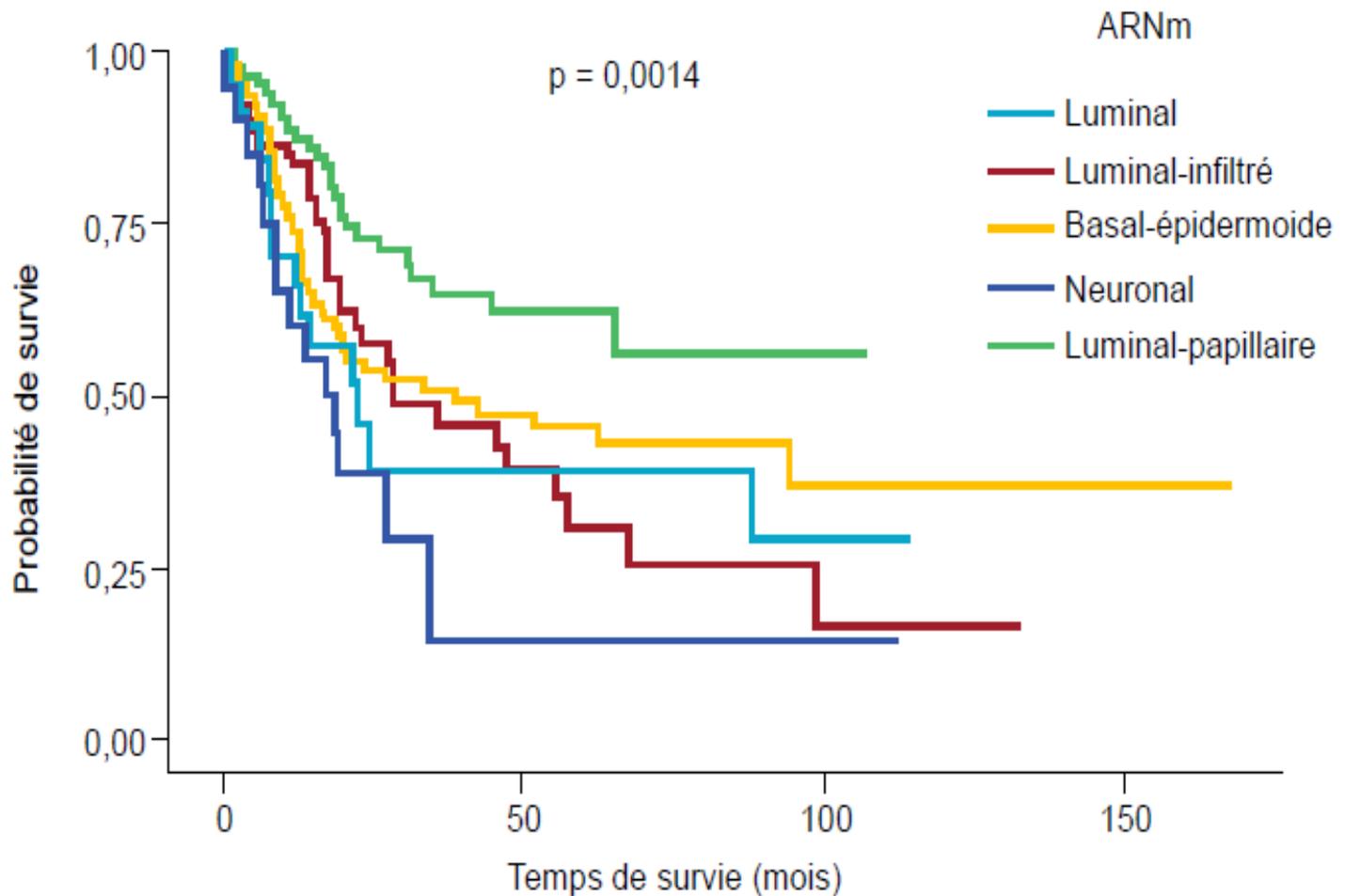
Classification:



Epidémiologie moléculaire

	24%	8%	15%	15%	35%	3%
	Luminal Papillary	Luminal Non-Specified	Luminal Unstable	Stroma-rich	Basal/Squamous	Neuroendocrine-like
						
Differentiation	Urothelial / Luminal				Basal	Neuroendocrine
Oncogenic mechanisms	FGFR3 ++ CDKN2A -	PPAR-γ ++	PPAR-γ ++ E2F3 +, ERBB2 + Genomic instability		EGFR +	TP53 --, RB1 --, Cell cycle +
Mutations	<i>FGFR3</i> (40%), <i>KDM6A</i> (38%), <i>STAG2</i> (22%)	<i>ELF3</i> (35%)	<i>TP53</i> (76%), <i>ERCC2</i> (22%) TMB +, APOBEC +		<i>TP53</i> (61%), <i>RB1</i> (25%)	<i>TP53</i> (94%) <i>RB1</i> (39%)
Stromal infiltrate		Fibroblasts		Smooth muscle Fibroblasts Myofibroblasts	Fibroblasts Myofibroblasts	
Immune infiltrate				B cells	CD8 T cells NK cells	
Histology	Papillary morphology	Micropapillary variants			Squamous differentiation	Neuroendocrine differentiation
Clinical	T2 stage +	Older patients + (80+)			Women + T3/T4 stage +	
Median overall survival (years)	4	1.8	2.9	3.8	1.2	1

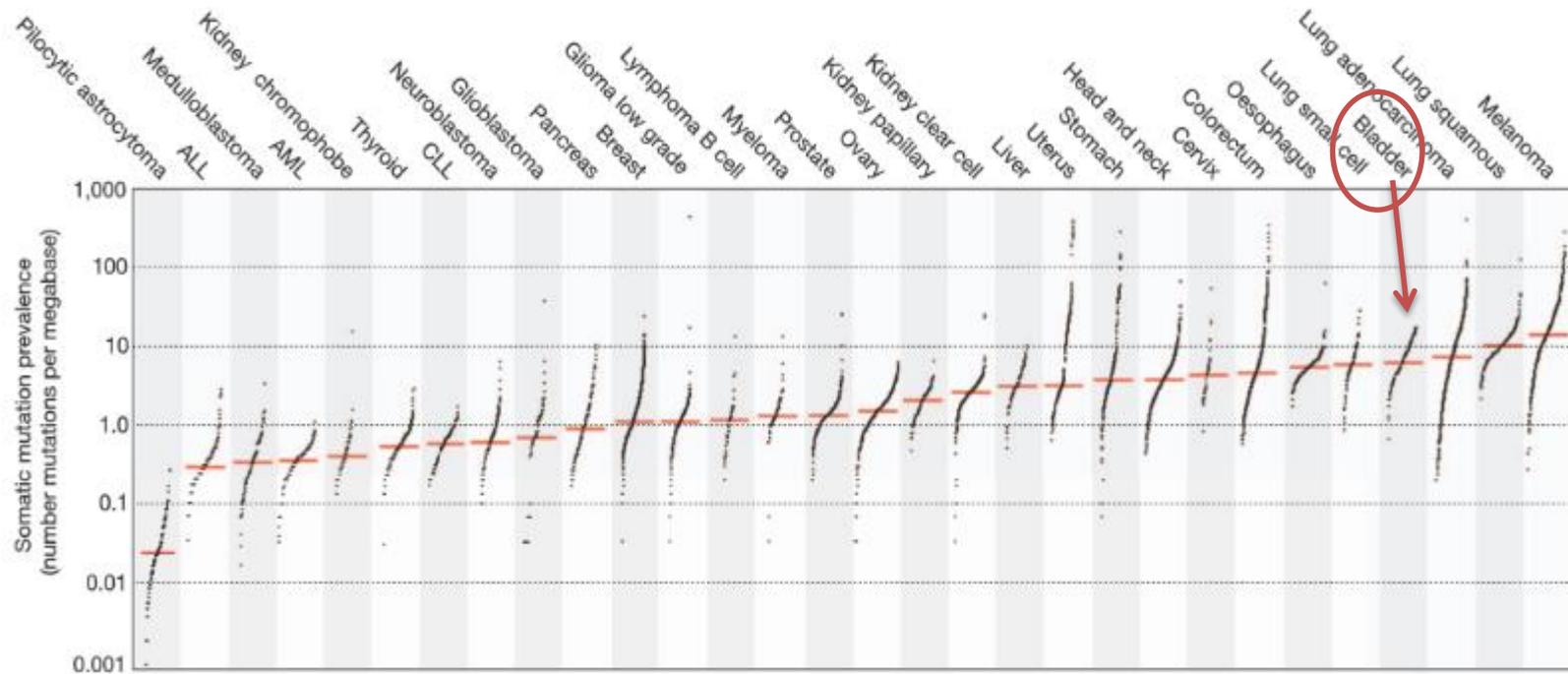
Sous types moléculaires des cancers de vessie



Charge Mutationnelle

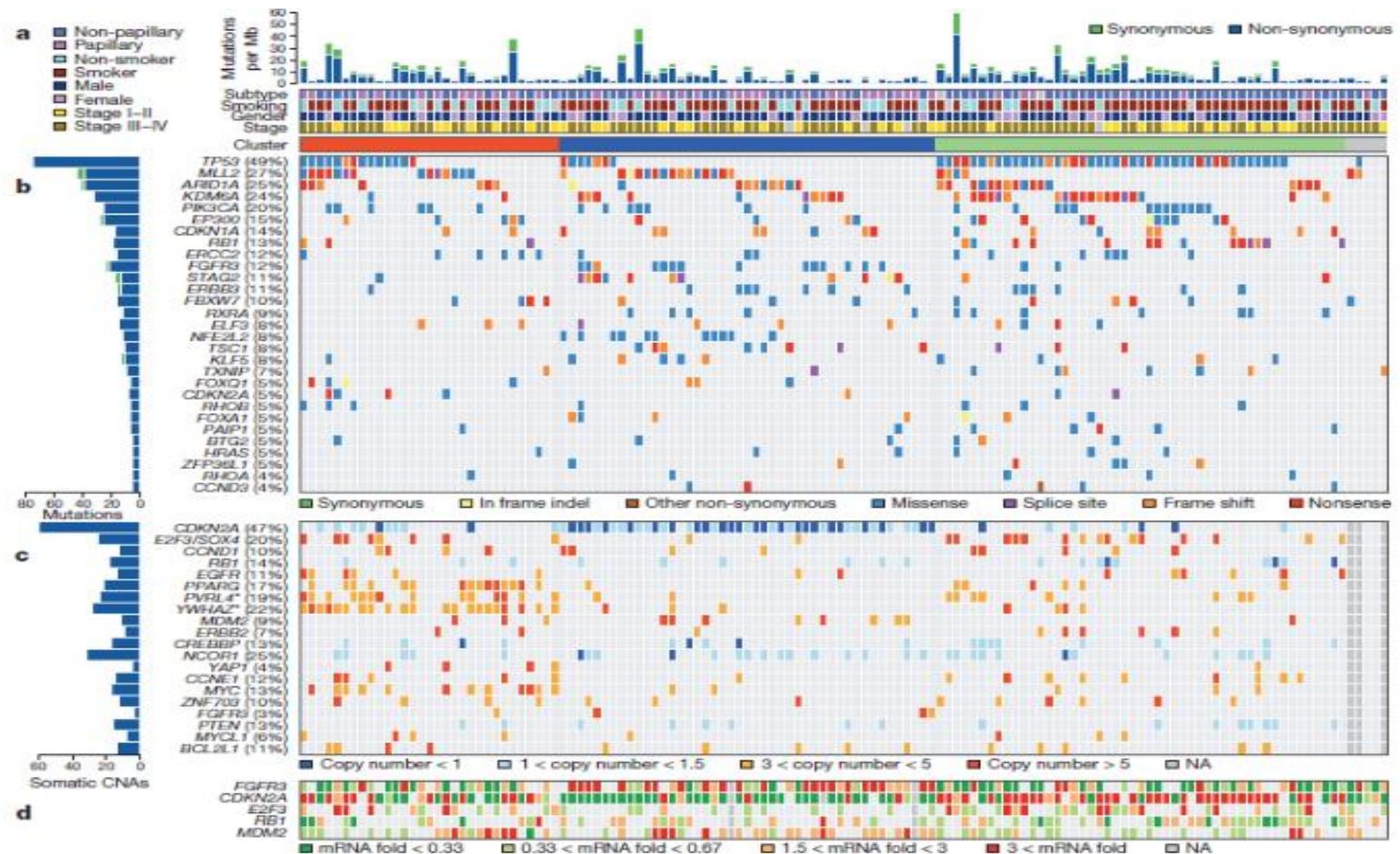
Somatic mutation frequencies observed in exomes from 3083 tumor-normal pairs

- Patients with UBC have a high rate of somatic mutations



- High mutational complexity rates due to tobacco/environmental carcinogen exposure²⁻⁴
- Potential for many neo-antigens to be seen as foreign by host immune system²⁻⁴

CU : Profil génétique très hétérogène: Nombreuses altérations chromosomiques large spectre de mutations



Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma

Signes cliniques

- HEMATURIE 85% +++
 - TOUTE HEMATURIE DOIT FAIRE JUSTIFIER UNE CYSTOSCOPIE
- Dysurie et signes irritatifs: impériosité, pollakiurie (surtout carcinome in situ)
- Cystite abactérienne
- Révélation d'une métastase (douleur osseuse, douleur lombaire d'une masse rétropéritonéale)

Les enjeux

GRAVE

Maladie métastatique = INCURABLE

- Survie \approx 13 mois,
- 5% de survivant à 5 ans

TVIM = potentiellement LETHALE et délabrante

- 50% rechutent
- stomie

TVNIM = potentiellement TVIM

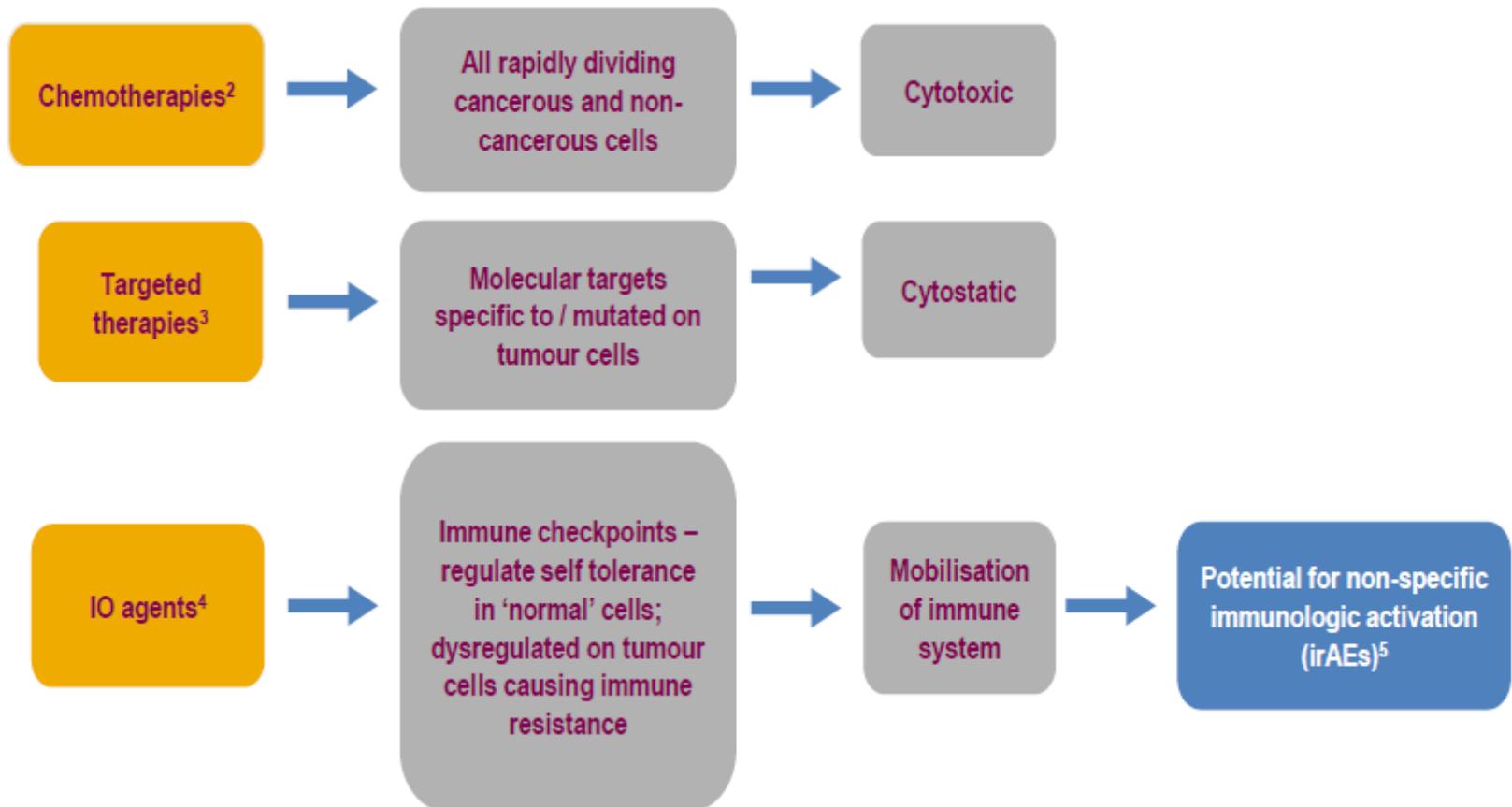
- 30% après BCG
- Toxicité BCG

Traitement Médical des Cancers

Anti-cancer therapy

Target

Antitumour action



1. Michot JM, et al. Eur J Cancer 2016;54:139-48

2. NCI. Chemotherapies. 2015. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy> (Accessed 1 Feb 2017)

3. NCI. Targeted therapies. 2014. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet#q1> (Accessed 1 Feb 2017);

4. Pardoll DM. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-64; 5. Postow MA et al. J Clin Oncol. 2015;33(17):1974-82.

Chimiothérapie des cancers de vessie: Population cible

Clinical category	Depth of invasion	T stage	N stage	M stage	AJCC stage	Proportion of newly detected cases	5-Year OS
Non-muscle-invasive	Noninvasive papillary carcinoma	Ta	0	0	0a	~50%	~90%
	Carcinoma <i>in situ</i> : 'flat tumour'	Tis	0	0	0is	~15%	
	Subepithelial connective tissue	T1	0	0	I	~5%	
Muscle-invasive	Muscularis propria	T2	0	0	II	~20%	~60%
	Perivesical tissue	T3	0	0	III		
	Local structures	T4	0	0	III		
	Prostatic stroma/uterus or vagina	T4a	0	0	III		
Advanced stage	Pelvic wall or abdominal wall	T4b	0	0	IV	~10%	5-30%
	Any depth	Any	1-3	0	IV		
		Any	Any	1	IV		

30%

CHIMIOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS DE VESSIE

En SITUATION MÉTASTATIQUE :

- En 1^{ère} Ligne

- En 2^{ème} Ligne

En SITUATION NÉO-ADJUVANTE .

En SITUATION DE TRAITEMENT PREOPERATOIRE.

En SITUATION ADJUVANTE .

En ASSOCIATION À LA RADIOTHÉRAPIE .

ACTUALITES EN 2020.

Le Début de l'histoire : 1979

BRITISH MEDICAL JOURNAL

23 JUNE 1979

Occasional Review

Cis-platinum: a new anticancer agent

C J WILLIAMS, J M A WHITEHOUSE

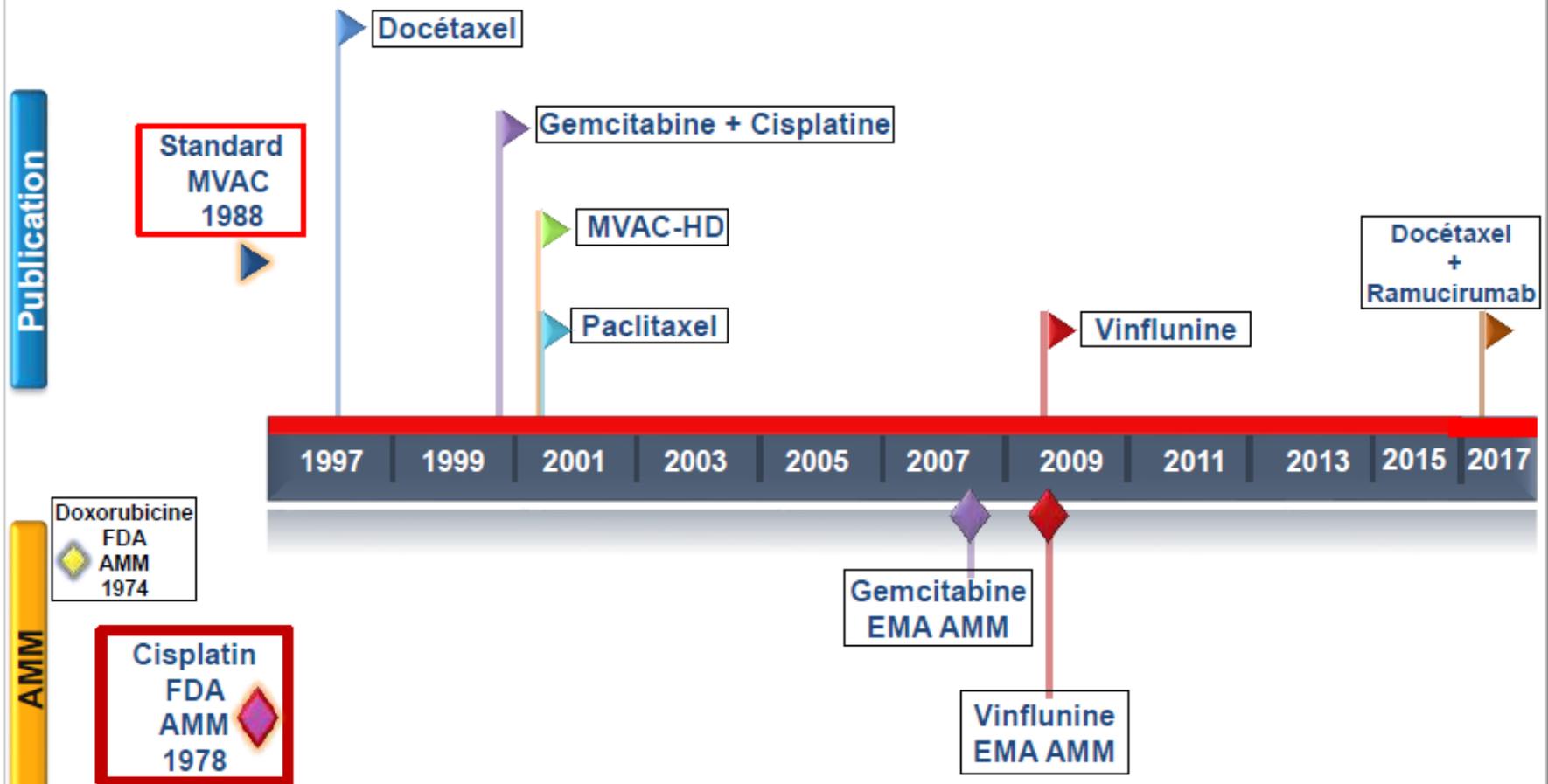
BLADDER CANCER

Early studies by the Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre²³ suggested that DDP is useful in bladder cancer. Further studies by the group using DDP in combination with other drugs showed impressive results, 14 out of 20 patients obtaining remission for one to over seven months.²⁴ Other studies of DDP have produced encouraging results. Williams *et al*²⁵ reported that 10 (63%) out of 17 patients obtained an objective response to a combination of DDP, adriamycin, and 5-fluorouracil, and Soloway reported remission in 60% of a small group of patients given DDP alone.²⁶ Further studies of DDP combined with other drugs are under way, and the results must be awaited before the role of DDP in this tumour can be judged.

Taux de réponse
60%

Evolution de la Chimiothérapie Cytotoxique

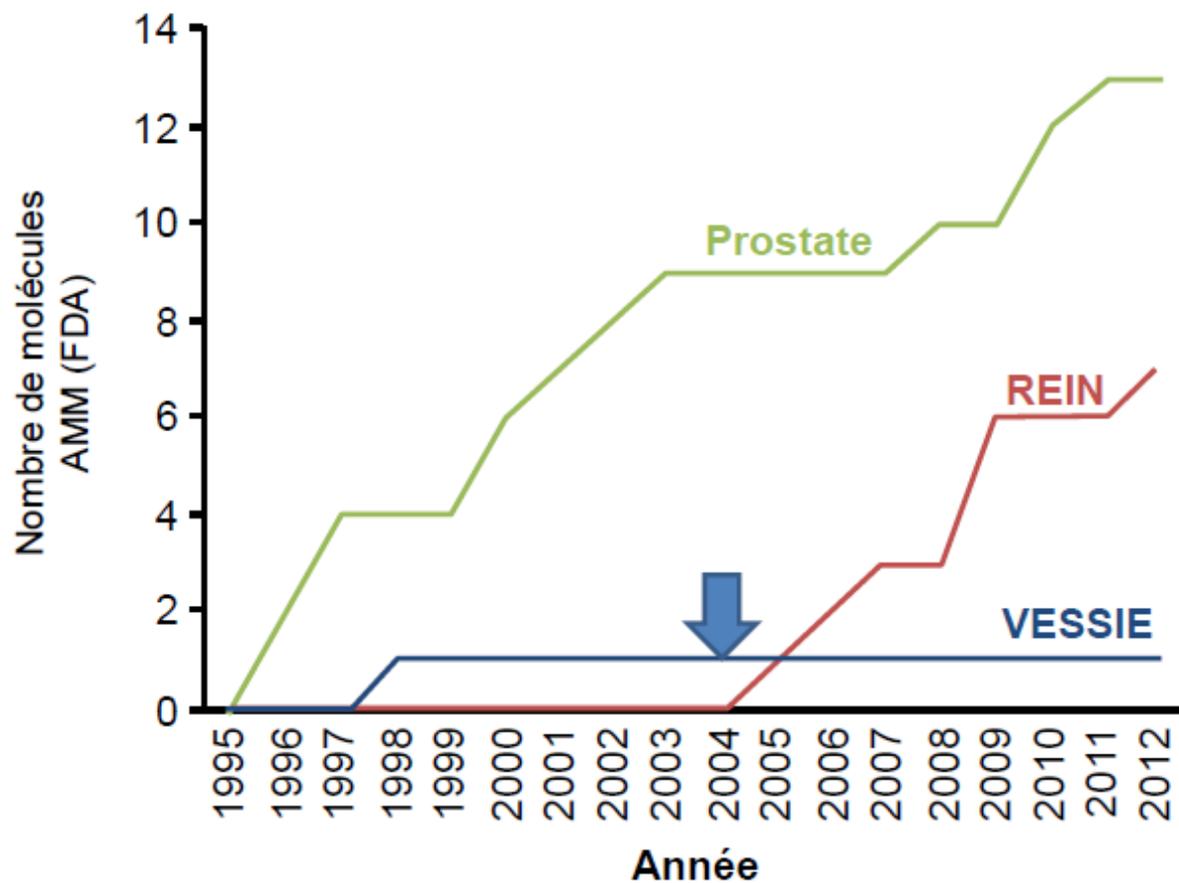
le début de l'histoire remonte à ... 40 ans



.Scher HI et al: Journal Urol 139:475-477, 1988
 .McCaffrey JA, et al. J Clin Oncol 1997;15:1853-57.
 .von der Maase H, et al. J Clin Oncol 2005;23:4602-08.
 .Stemberg CN, et al. J Clin Oncol 2001;19:2638-46

.Vaughn DJ, et al. J Clin Oncol 2002;20:937-940.
 .Bellmunt J, et al. J Clin Oncol 2009;27:4454-61.
 .Rosenberg JE, et al. Lancet. 2016;387:1909-20.
 .Petrylak et al. Lancet. 2017;387:1909-20

Les Cytotoxiques validés en Onco-Urologie (1995-2012)



CHIMIOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS DE VESSIE

En SITUATION MÉTASTATIQUE :

- *En 1^{ère} Ligne*

- *En 2^{ème} Ligne*

En SITUATION NÉO-ADJUVANTE .

En SITUATION DE TRAITEMENT PREOPERATOIRE.

En SITUATION ADJUVANTE .

En ASSOCIATION À LA RADIOTHÉRAPIE .

ACTUALITES EN 2020.

Les Facteurs Pronostics en 1^{ère} Ligne

Long-Term Survival in Metastatic Transitional-Cell Carcinoma and Prognostic Factors Predicting Outcome of Therapy

<https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3173>

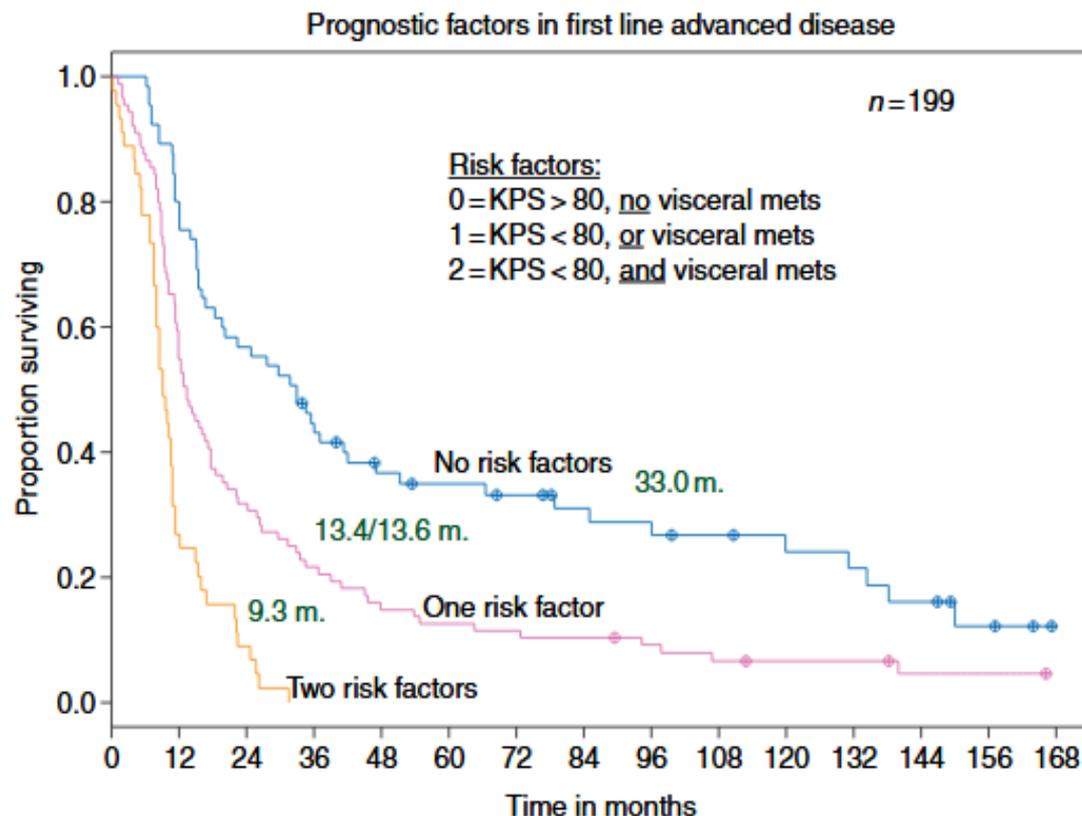
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

✓ 2 Facteurs :

- PS
- Métastases Viscérales

✓ 3 Groupes Pronostics :

- 0 Facteur : 33 m
- 1 Facteur : 13.6 m
- 2 facteurs : 09.3 m



Bajorin, D.F. et al. J Clin Oncol 1999; 17: 3173-3181

Copyright © American Society of Clinical Oncology

Taux de Réponse à la Chimiothérapie

Drogues	ORR
Cisplatine	33%
Methotrexate	29%
Doxorubicin	23%
5-fluoro-uracil	35%
Vinblastine	-
Cyclophosphamide	-
Mitomycine C	21%
Carboplatine	12-14%
Gemcitabine	24-28%
Paclitaxel	10-40%
Docetaxel	13-31%
Vinflunine	15%

Le Cisplatine est l'agent Cytotoxique Majeur

Le Cisplatine : Drogue majeur ?



Le Cisplatine : Cytotoxique Majeur

A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study

British Journal of Cancer (1998) **78**(8), 1067-1075

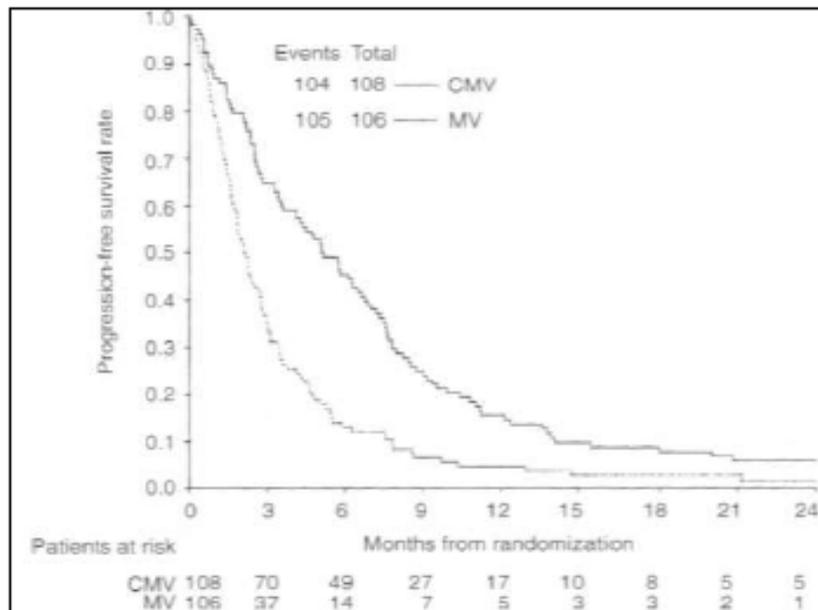


Figure 2 Kaplan-Meier curves of symptomatic progression-free survival in the two treatment groups

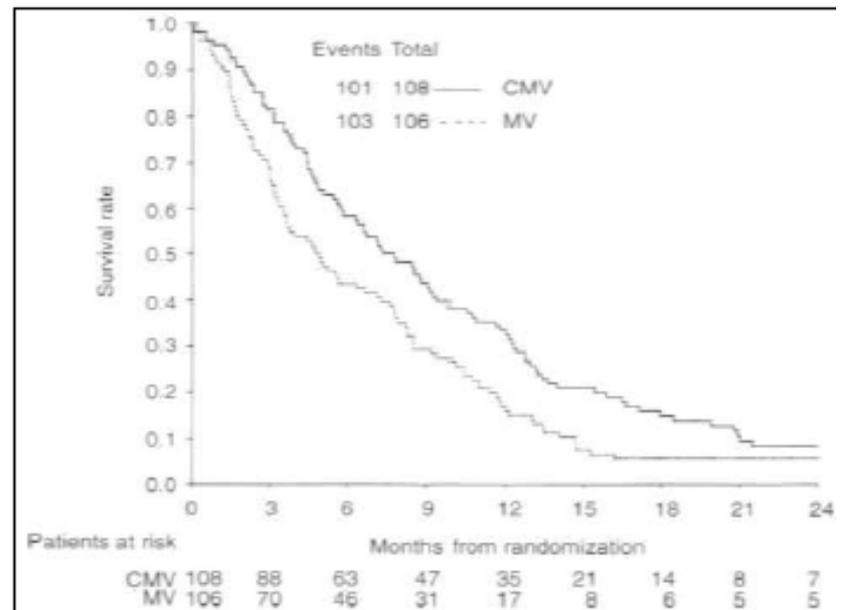


Figure 3 Kaplan-Meier curves of overall survival in the two treatment groups

POLY-CHIMIOTHÉRAPIE *en 1^{ère} Ligne*

Study (year of publication)	n	Interventions	Response rate (%)	Median OS (months)	Toxicity
Logothetis et al. ³⁶ (1990)	110	MVAC versus CISCA	65 versus 46; P<0.05	15.5 versus 10.1; P=0.0003	MVAC>CISCA
Loehrer et al. ³⁷ (1992)	269	MVAC versus cisplatin	39 versus 12; P<0.0001	12.5 versus 8.2; P=0.0002	MVAC>cisplatin
Mead et al. ³⁹ (1998)	214	CMV versus MV	46 versus 19 (P value not reported)	7.0 versus 4.5; P=0.0065	CMV>MV
von der Maase et al. ^{70,71} (2000, 2005)	405	GC versus MVAC	49 versus 46; P=0.51	14.0 versus 15.2; P=0.66	MVAC>GC
Sternberg et al. ^{75,76} (2001, 2006)	263	ddMVAC versus MVAC	72 versus 58; P=0.016	15.1 versus 14.9 (P value not reported; 5-year OS was 21.8% versus 13.5%, P=0.04)	MVAC>ddMVAC
Bamias et al. ⁸⁴ (2013)	130	ddGC versus ddMVAC	32 versus 27; P=0.67	18 versus 19; P=0.98	ddMVAC>ddGC

La Poly-Chimiothérapie à base de Cisplatine est le Schéma de référence

Choix du Protocole : Gemcitabine-Cisplatine vs MVAC

Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

N = 405 pts with locally advanced or metastatic UC

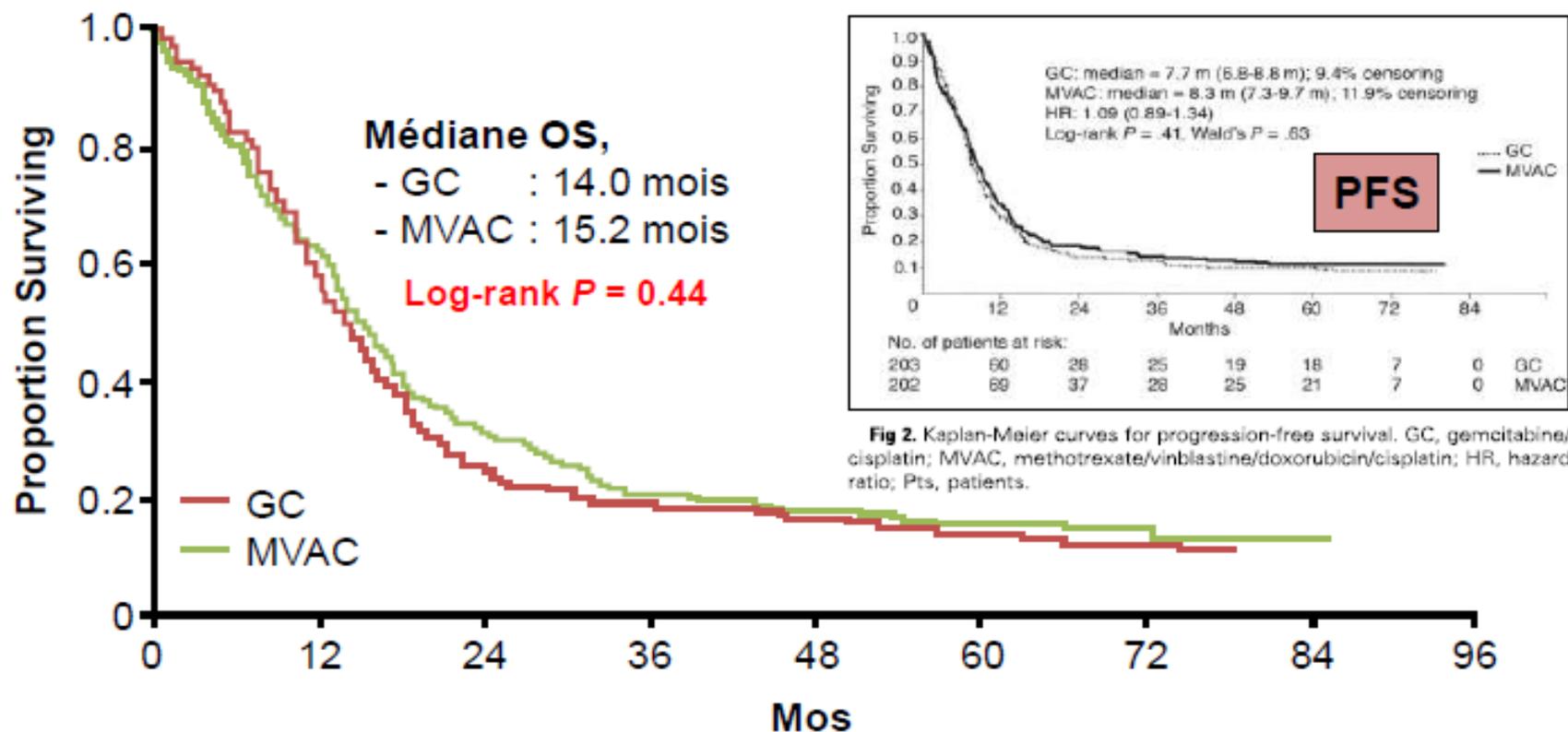
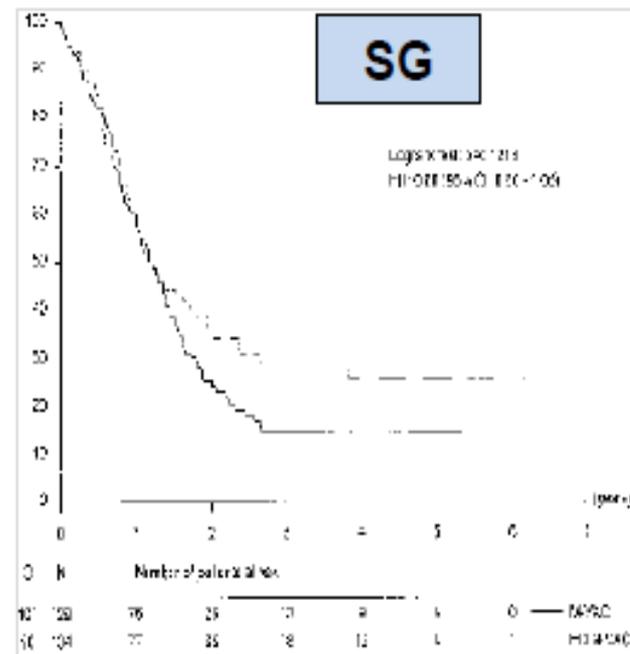
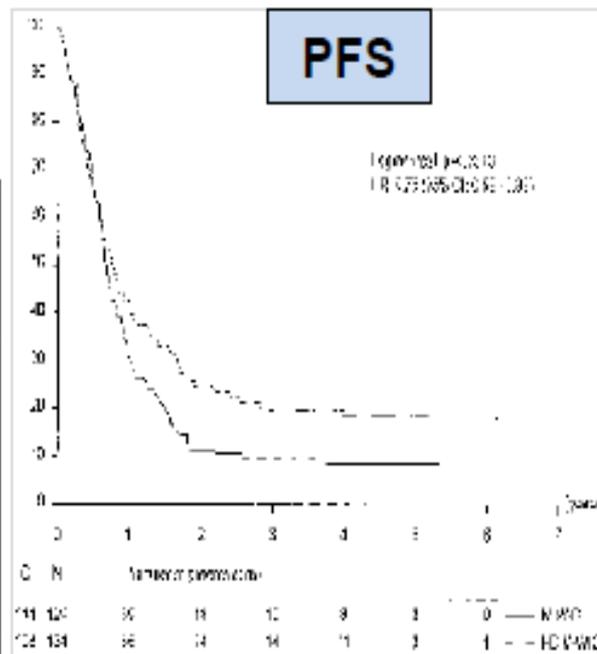


Fig 2. Kaplan-Meier curves for progression-free survival. GC, gemcitabine/cisplatin; MVAC, methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin; HR, hazard ratio; Pts, patients.

MVAC vs MVAC-HD

Randomized Phase III Trial of High-Dose-Intensity Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (MVAC) Chemotherapy and Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Versus Classic MVAC in Advanced Urothelial Tract Tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924

Drug	Classic MVAC (mg/m ² /wk)	HD-MVAC (mg/m ² /wk)	Dose-Intensity
Methotrexate	22.5	15	0.67
Vinblastine	2.25	1.5	0.67
Doxorubicin	7.5	15	2.0
Cisplatin	17.5	35	2.0



Critères d'inéligibilité au Cisplatine

L'inéligibilité au Cisplatine concerne 30 % - 50 % des patients

Treatment of Patients With Metastatic Urothelial Cancer
“Unfit” for Cisplatin-Based Chemotherapy

VOLUME 29 · NUMBER 17 · JUNE 10, 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Box 1 | **Criteria for cisplatin ineligibility**

Galsky *et al.*¹⁵ have established a consensus definition for cisplatin ineligibility in patients with bladder cancer based on at least one of the following criteria:

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of ≥ 2
- Impaired renal function: creatinine clearance rate (CrCl) < 60 ml/min/1.73 m²
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4 grade > 2 hearing loss
- CTCAE version 4 grade > 2 neuropathy
- New York Heart Association class III heart failure

Carboplatine vs Cisplatine

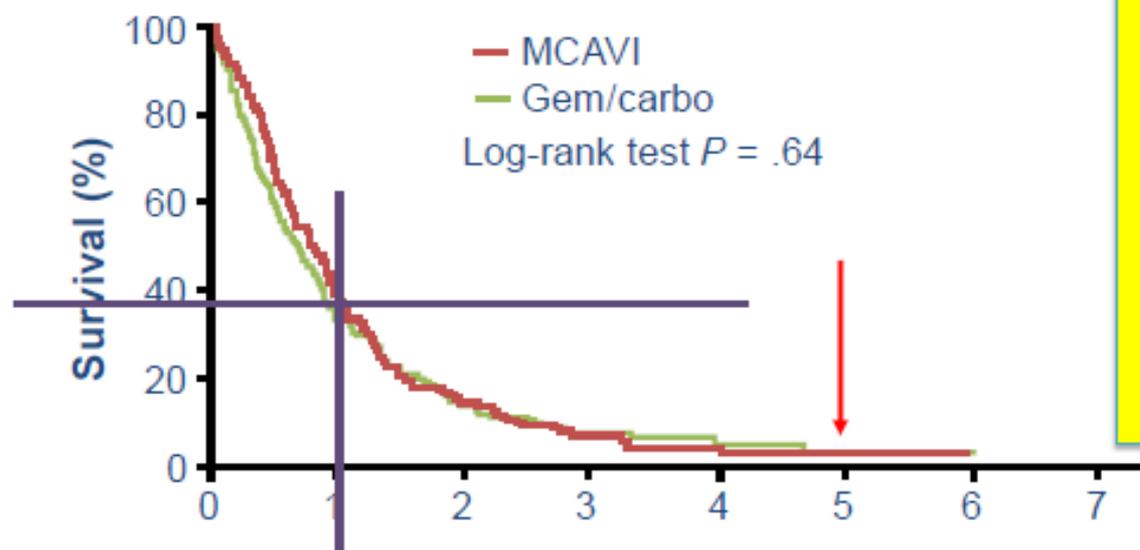
Table 1. Randomized Trials Comparing Cisplatin- and Carboplatin-Based Combinations in Metastatic Urothelial Carcinoma

Reference	No. of Patients	Phase	Treatment Arm	OR (%)	P	CR (%)
Bellmunt et al ¹⁵	47	II	MVAC	52	.3	13
			M-CAVI	39		0
Petrioli et al ¹⁷	57	II	MVE-cisplatin	71	.04	25
			MVE-carboplatin	41		11
Dogliotti et al ¹⁶	110	II	Gemcitabine + cisplatin	49	N/P	15
			Gemcitabine + carboplatin	40		2
Dreicer et al ³	85*	III	MVAC	36	.6	13
			Paclitaxel + carboplatin	28		3

- Le Carboplatine est moins efficace que le Cisplatine.
- Le Carboplatine est à utiliser qu'en cas d'inéligibilité au Cisplatine.

First-line Gem/Carbo vs M-CAVI in Cisplatin-Ineligible Bladder Cancer : OS

- EORTC 30986: randomized phase II/III trial in advanced urothelial cancer (N = 238)

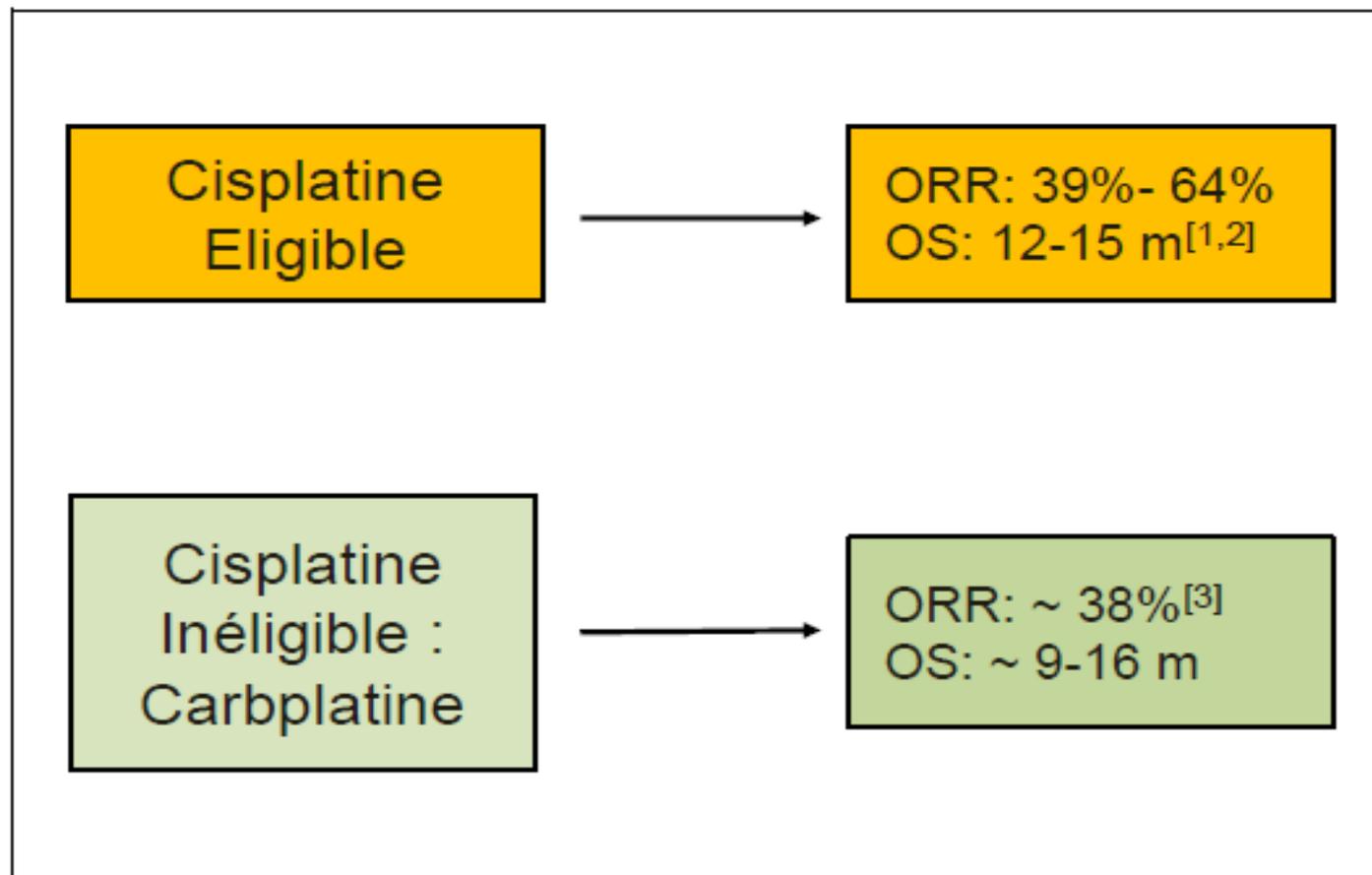


First-line Gem/Carbo

- **ORR : 36%**
- **Médiane OS : 9.3 m**
- **1-yr OS : 37%**
- **5-yr OS : Quasi-nulle**

Treatment	O	N	Pt at Risk, n					
MCAVI	108	119	37	13	7	3	1	1
Gem/carbo	110	119	44	15	5	2	2	1

Taux de Réponse et de Survie en 1^{ère} Ligne



1.von Der Maase H, et al. J Clin Oncol. 2000;18:3068-3077.

2.Sternberg CN, et al. Eur J Cancer. 2006;42:50-54..

3.De Santis M, et al. J Clin Oncol. 2012;30:191-199.

Chimiothérapie en 2^{ème} Ligne

Cytotoxique	Phase	N	RR,%	PFS, Mos	OS, Mos
Ifosfamide ^[1]	II	56	20	2.4	5.5
Gemcitabine ^[2]	II	30	11	4.9	8.7
Paclitaxel ^[3]	II	31	10	2.2	7.2
Docétaxel ^[4]	II	30	13	NR	9.0
Pémétréxed ^[5]	II	13	8	NR	NR
Pémétréxed ^[6]	II	47	27.7	2.9	9.6
Ixabépilone ^[7]	I	42	11.9	2.7	8.0

1. Witte R, et al. J Clin Oncol. 1997;15:589-593

2. Albers P, et al. Ann Oncol. 2011;22:288-294

3. Vaughn DJ, et al. Cancer. 2002;95:1022-1027

4. McCaffrey JA, et al. J Clin Oncol. 1997;15:1853-1857

5. Galsky MD, et al. Invest New Drugs. 2007;25:265-270

6. Sweeney CJ, et al. J Clin Oncol. 2006;24:3451-3457

7. Dreicer R, et al. Cancer. 2007;110:759-763

Facteurs Pronostics en 2^{ème} Ligne

Prognostic Factors in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Experiencing Treatment Failure With Platinum-Containing Regimens

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Prognostic factors in second line

- 4 subgroups formed, based on the presence of 0, 1, 2 or 3 prognostic factors

Strata:

— Risk=0 ♦♦♦ Censored risk=0 — Risk=1 ♦♦♦ Censored risk=1
 — Risk=2 ♦♦♦ Censored risk=2 — Risk=3

Median (months) 95% CI:
 Risk 0 = 11.5 (9.3 to 17.9; n=65)
 Risk 1 = 7.3 (5.6 to 8.3; n=64)
 Risk 2 = 3.8 (2.8 to 5.4; n=19)
 Risk 3 = 2.4 (1.6 to 3.0; n=3)
 Log-rank test: $P < .0001$

Variables at baseline	Ref. category
Haemoglobin	<10g/dL
Liver involvement	No involvement
ECOG-PS	≥1

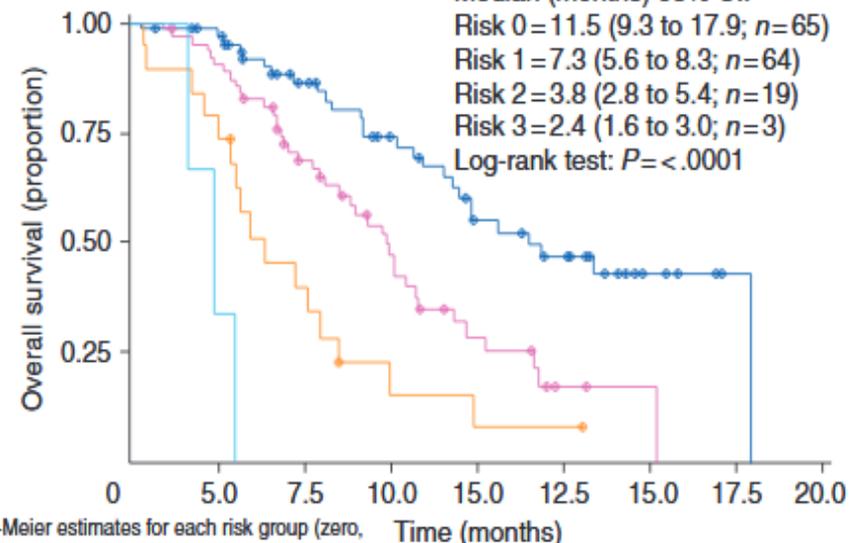


Fig2. Kaplan-Meier estimates for each risk group (zero, one, two, or three factors) in the CA 183001 phase II study, including (A) all patients (N=151)

Kaplan-Meier estimates of each risk group

Bellmunt J, et al. *J Clin Oncol.* 2010;28:1850–1855

✓ 3 Facteurs :

- PS >1
- Métastase Hépatique
- Hemoglobine < 10 g/dl

✓ 4 Sous-Groupes Pronostics :

- 0 Facteur : 11 m
- 1 Facteur : 7.3 m
- 2 facteurs : 3.8 m
- 3 facteurs. : 2.4 m

Chimiothérapie en 2^{ème} Ligne

Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract

Population de l'essai :

- En intention de traitement ; N = 370
- Eligible au traitement ; N = 357 (96.5%)

	VFL + BSC (n = 253)	BSC (n = 117)
Events, n	204	103
Median OS, mos (95% CI)	6.9 (5.7-8.0)	4.6 (4.1-7.0)
HR (95% CI)	0.88 (0.69-1.12)	
P value	.2868	

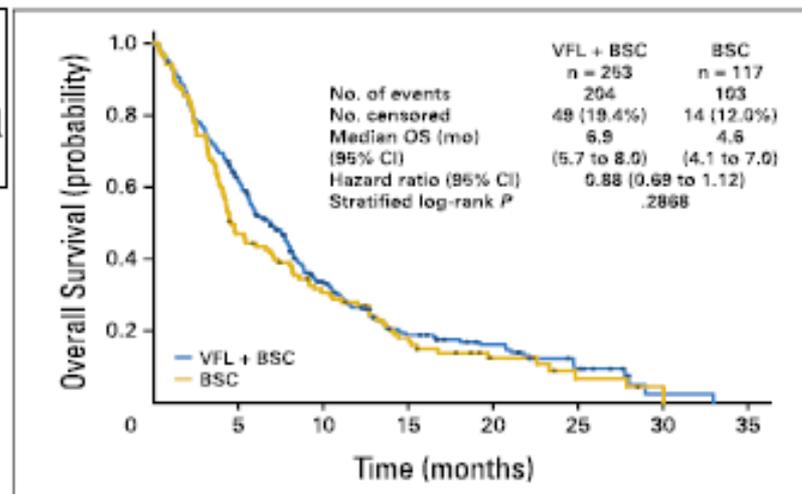


Fig 2. Overall survival (OS) in the intent-to-treat population (n = 370). VFL, vinflunine; BSC, best supportive care.

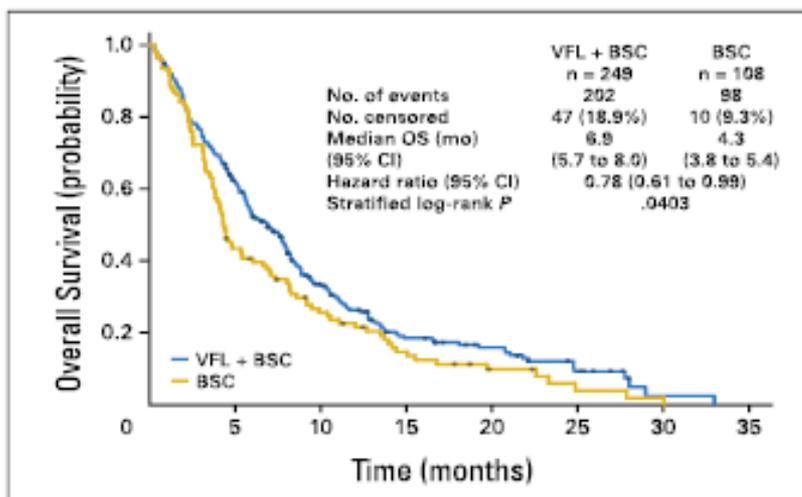
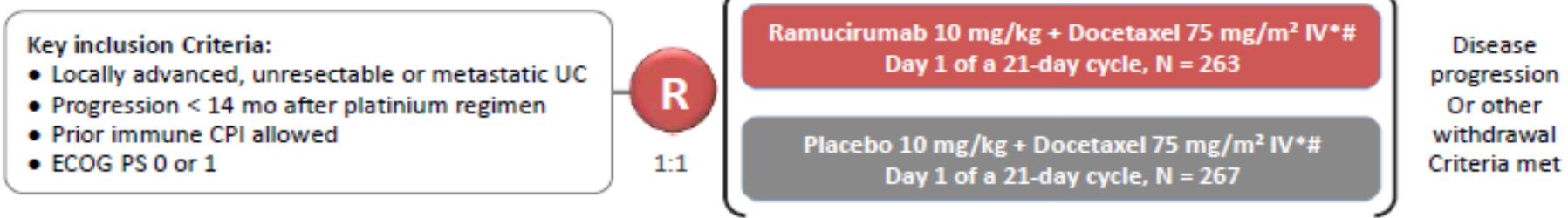


Fig 3. Overall survival (OS) in the eligible population (n = 357; 96.5% of intent-to-treat population). VFL, vinflunine; BSC, best supportive care.

Essai Range : Docétaxel + Ramucirumab

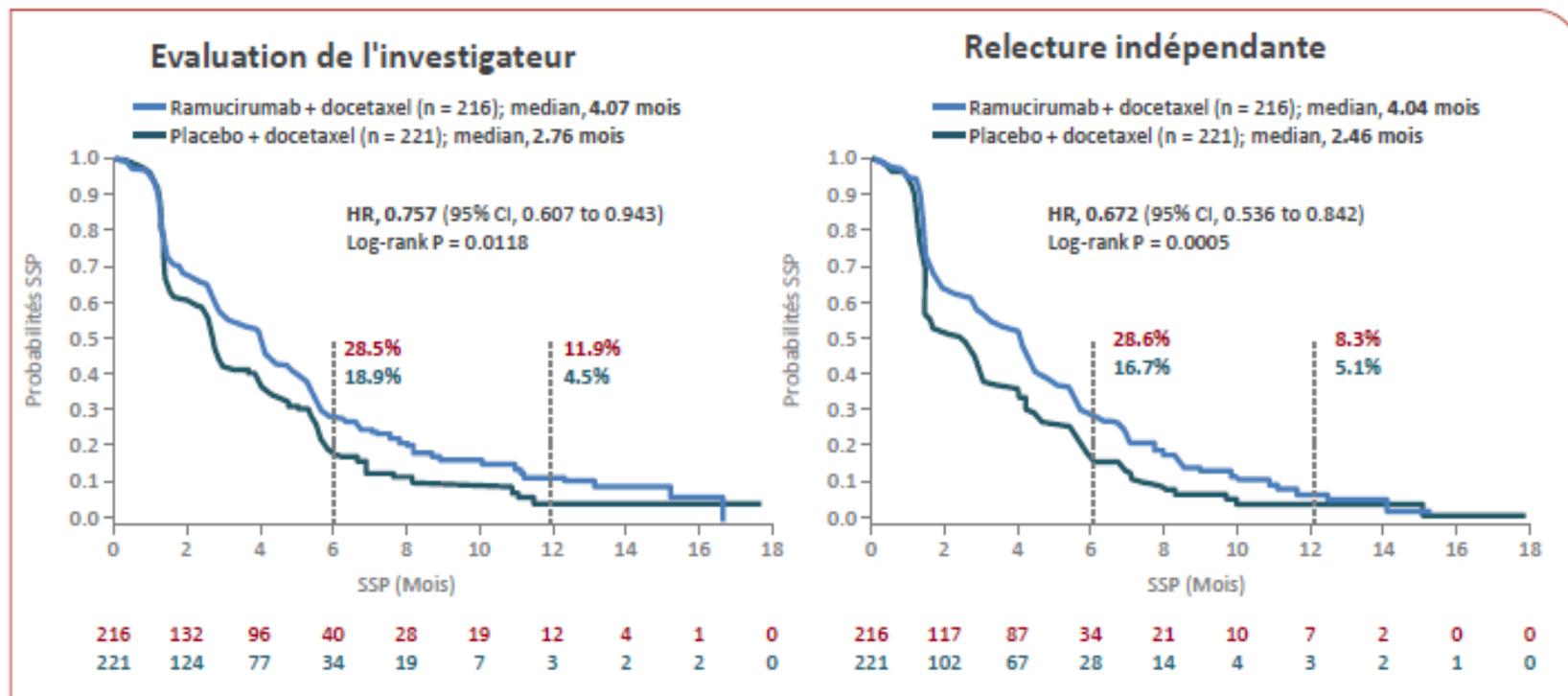


- Stratification factors:**
- Geography (North America vs. East Asia vs Europe/other)
 - ECOG PS at baseline (0 vs. 1)
 - Visceral metastasis (yes vs. no), defined as liver, lung or bone.

IDMC with two safety interims (> 100 and > 250 evaluable patients)
*Docetaxel 60 mg/m² in East Asia
Docetaxel was limited to 6 cycles; up to 4 additional cycles could be given after sponsor approval.

- **Critère principal** : Survie sans progression (évaluation par l'investigateur)
- **Critères secondaires** : Survie globale, taux de réponse objective, taux de contrôle de la maladie, durée de la réponse, tolérance, PRO, PK et immunogénicité

Survie Sans Progression



La durée médiane du suivi dans l'ensemble de la population ITT était 5.0 mois ([IQR], 2.3-8.9)

Données d'OS non matures

Interpretation To the best of our knowledge, ramucirumab plus docetaxel is the first regimen in a phase 3 study to show superior progression-free survival over chemotherapy in patients with platinum-refractory advanced urothelial carcinoma. These data validate inhibition of VEGFR-2 signalling as a potential new therapeutic treatment option for patients with urothelial carcinoma.

Place de la Chimiothérapie en Situation Métastatique

1^{ère} Ligne Métastatique

- Poly-Chimiothérapie à base de Cisplatine
- Carboplatine pour les patients inéligibles au Cisplatine

2^{ème} Ligne Métastatique avec résistance aux Platines

- Docétaxel-Ramucirumab (phase III positive sur la PFS)
- Vinflunine
- Taxol

CHIMIOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS DE VESSIE

En SITUATION MÉTASTATIQUE :

- En 1^{ère} Ligne

- En 2^{ème} Ligne

En SITUATION NÉO-ADJUVANTE .

En SITUATION DE TRAITEMENT PREOPERATOIRE.

En SITUATION ADJUVANTE .

En ASSOCIATION À LA RADIOTHÉRAPIE .

ACTUALITES EN 2020.

La Chimiothérapie NÉO-ADJUVANTE

0022-5347/88/1393-0470\$02.00/0
THE JOURNAL OF UROLOGY
Copyright © 1988 by The Williams & Wilkins Co.

Vol. 139, March
Printed in U.S.A.

NEOADJUVANT M-VAC (METHOTREXATE, VINBLASTINE, DOXORUBICIN AND CISPLATIN) EFFECT ON THE PRIMARY BLADDER LESION

HOWARD I. SCHER,*† ALAN YAGODA, HARRY W. HERR, CORA N. STERNBERG,†
GEORGE BOSL, MICHAEL J. MORSE, PRAMOD C. SOGANI, ROBIN C. WATSON,
D. DAVID DERSHAW, VICTOR REUTER, NANCY GELLER, PHYLLIS S. HOLLANDER,
E. DARRACOTT VAUGHAN, JR., WILLET F. WHITMORE, JR. AND WILLIAM R. FAIR

From the Solid Tumor Service, Department of Medicine, Urology Service, Department of Surgery, and Departments of Medical Imaging, Pathology, and Biostatistics and Epidemiology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and Departments of Medicine and Surgery (Division of Urology), New York Hospital and Cornell University Medical College, New York, New York

- 50 patients (41 patients avec une tumeur urothéliale pure)
- CTNA : 1-5 Cycles MVAC
- Taux de réponse : 66%
- Evaluation : radiologique , cytologique et endoscopique
- CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE :
 - 30 patients
 - 33 % pCR , 17 % downstaging
- DISCORDANCE REPONSE CLINIQUE vs ANAPATH : 38 % des cas
- La Chirurgie Carcinologique doit être le but de la CTNA même (à fortiori) en cas de réponse complète clinique-iconographique et endoscopique

ESSAI SWOG 8710

Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer

N Engl J Med 2003;349:859-66.

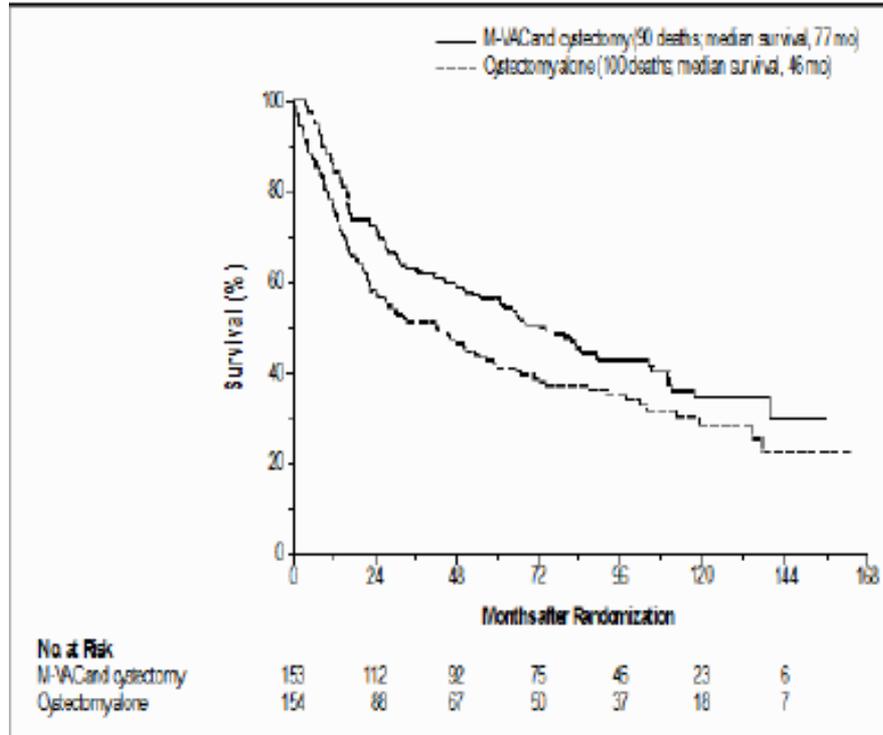


Figure 1. Survival among Patients Randomly Assigned to Receive Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (M-VAC) Followed by Cystectomy or Cystectomy Alone, According to an Intention-to-Treat Analysis.

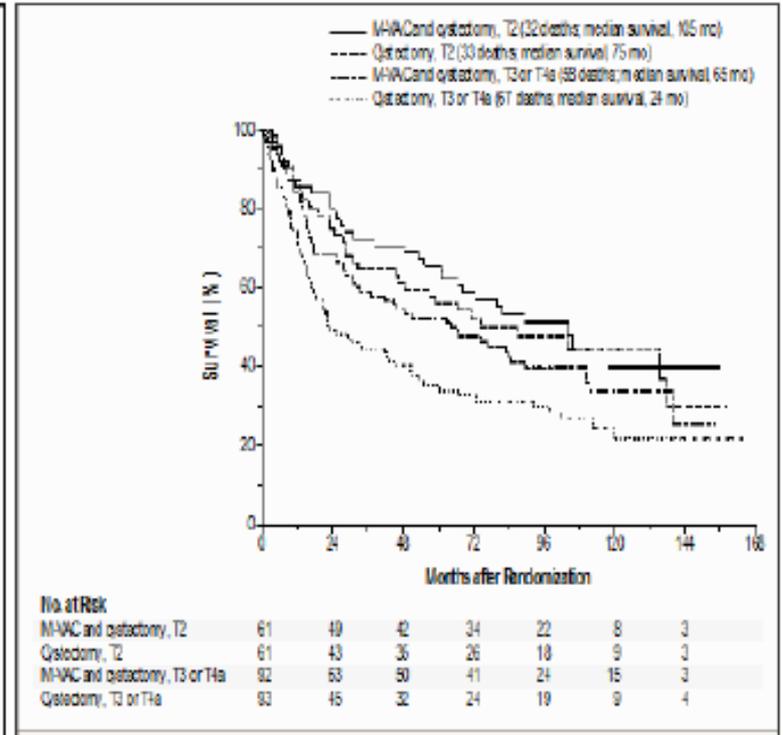


Figure 3. Survival According to Treatment Group and Whether Patients Had Superficial Muscle Involvement (Stage T2 Disease) or More Advanced Disease (Stage T3 or T4a).

M-VAC denotes methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin.

Chimiothérapie NEO-ADJUVANTE : Principaux essais

Study (year of publication)	n	Eligibility	Trial design	Intervention	Landmark OS
Martinez-Pineiro <i>et al.</i> ¹⁴⁹ (1995)	122	cT2-4aNx-2*	Phase III	Cisplatin + surgery versus surgery	6.5-year OS: 35.5% versus 37.3% (P=0.95)
Nordic Trial I: Malmström <i>et al.</i> ⁶⁰ (1996)	325	cT2-4aNx	Phase III	CA+RT+ surgery versus RT+ surgery	5-year OS: 59% versus 51% (P=0.1)
Nordic Trial II: Sherif <i>et al.</i> ⁶¹ (2002)	317	cT2-4aNx	Phase III	CM+ surgery versus surgery	5-year OS: 53% versus 46% (P=0.24)
BA06 30894: international collaboration of trialists ^{62,63} (1999, 2011)	976	cT2-4aN0	Phase III	CMV+ surgery or RT versus surgery or RT	10-year OS: 36% versus 30% (P=0.037)
 SWOG-8710: Grossman <i>et al.</i> ¹⁴ (2003)	317	cT2-4aN0	Phase III	MVAC+ surgery versus surgery	 5-year OS: 57% versus 43% (P=0.06)
Choueiri <i>et al.</i> ⁷⁷ (2014)	39	cT2-4aN0-1*	Single-arm phase II	ddMVAC+ surgery	2-year OS: 79%
Plimack <i>et al.</i> ⁷⁸ (2014)	40	cT2-4aN0-1*	Single-arm phase II	ddMVAC+ surgery	1.8-year OS: 83%

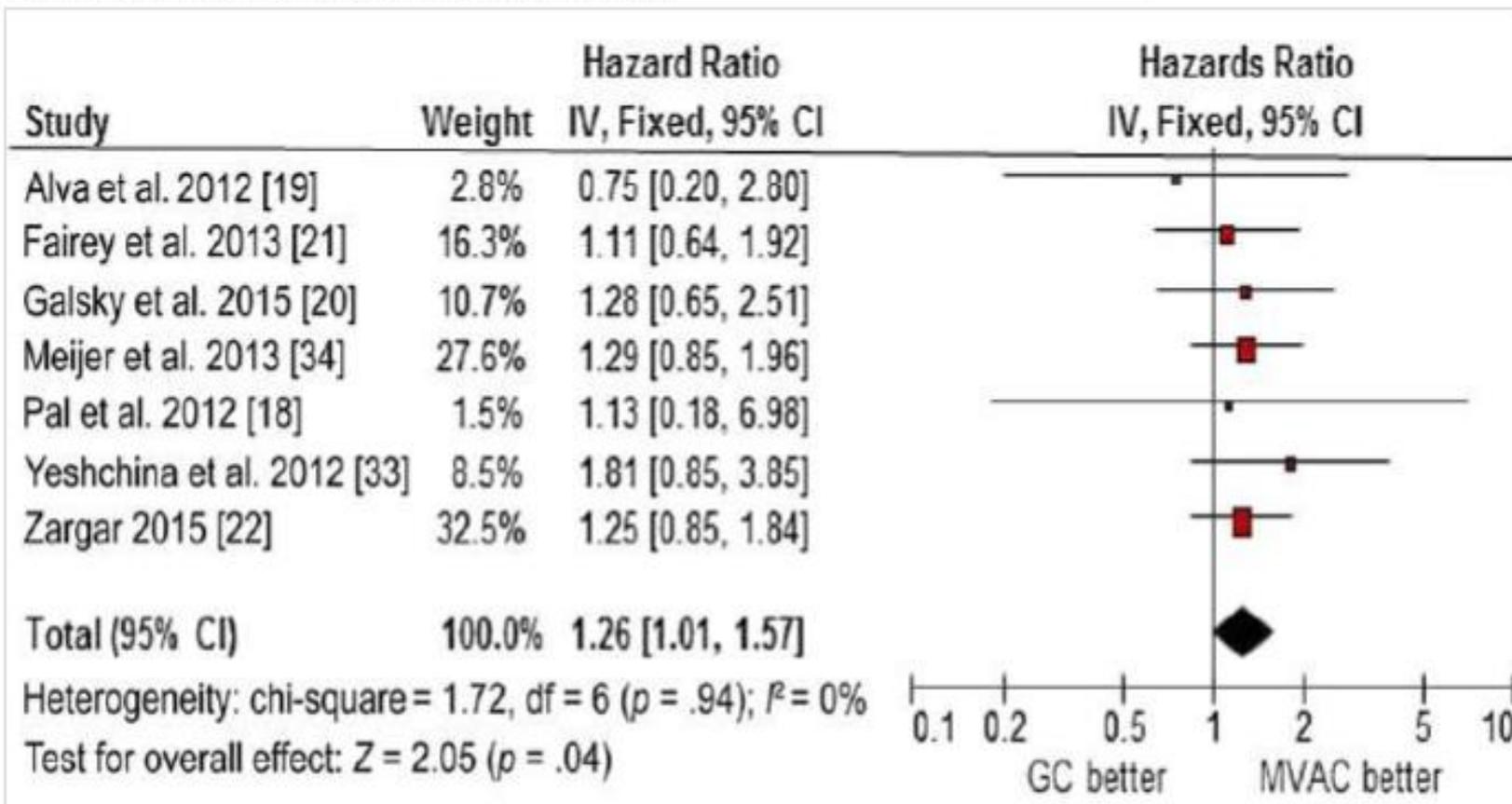
Les Schémas de référence : MVAC , MVAC-HD , Cisplatine-Gemcitabine

Protocole de Chimiothérapie de Référence ?

Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis

The Oncologist 2016;21:708-715

MING YIN,^a MONIKA JOSHI,^a RICHARD P. MEYER,^{b,c} MICHAEL GLANTZ,^d SHELDON HOLDER,^e HAROLD A. HARVEY,^a MATTHEW KAAG,^a ELISABETH E. FRANSEN VAN DE PUTTE,^b SIMON HORENBLAS,^b JOSEPH J. DRABICK^a



Bénéfice de la Chimiothérapie Néo-Adjuvante

Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data

European Urology 48 (2005) 202-205

European Urology

➤ **Méta-analyse sur données individuelles :**

- 3005 patients
- 11 essais

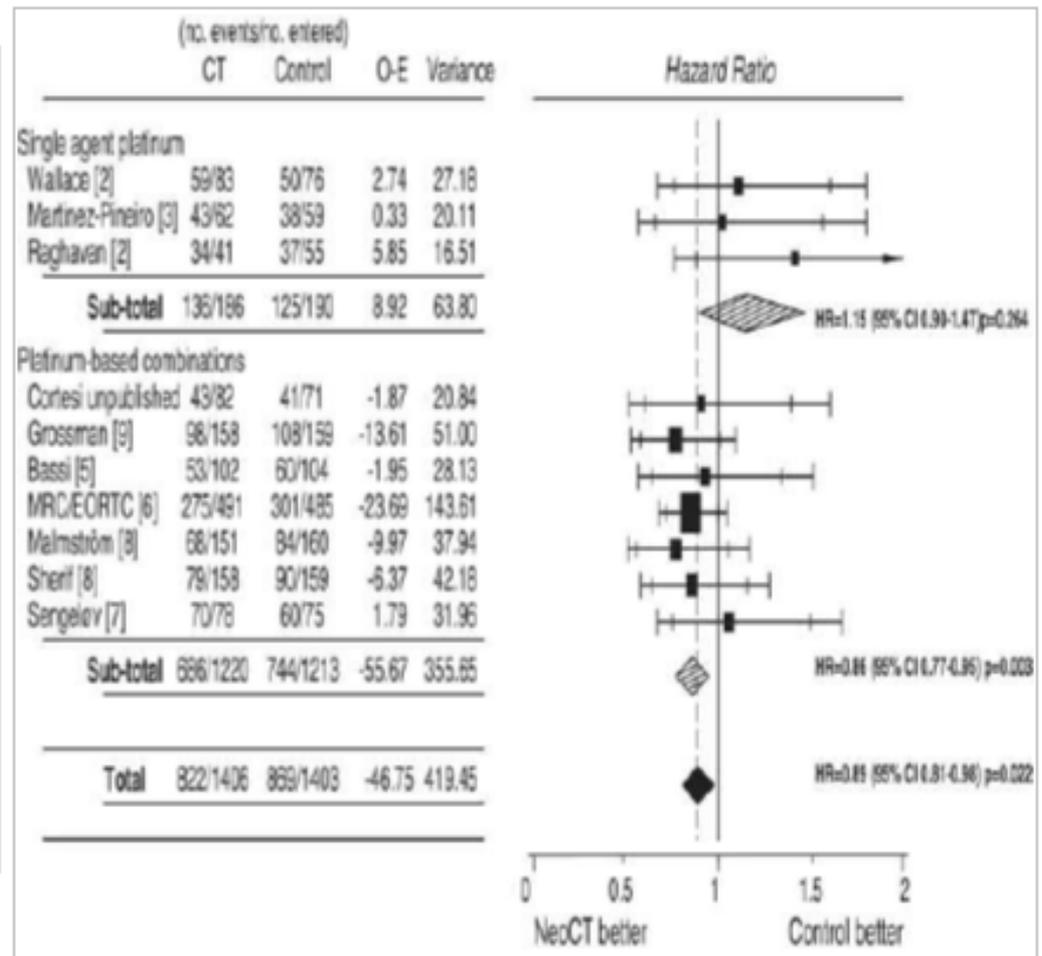
➤ **Chimiothérapie :**

- Cisplatine seul
- Poly-CT à base de Cisplatine

➤ **Bras controle :** traitement local

➤ **Résultats :**

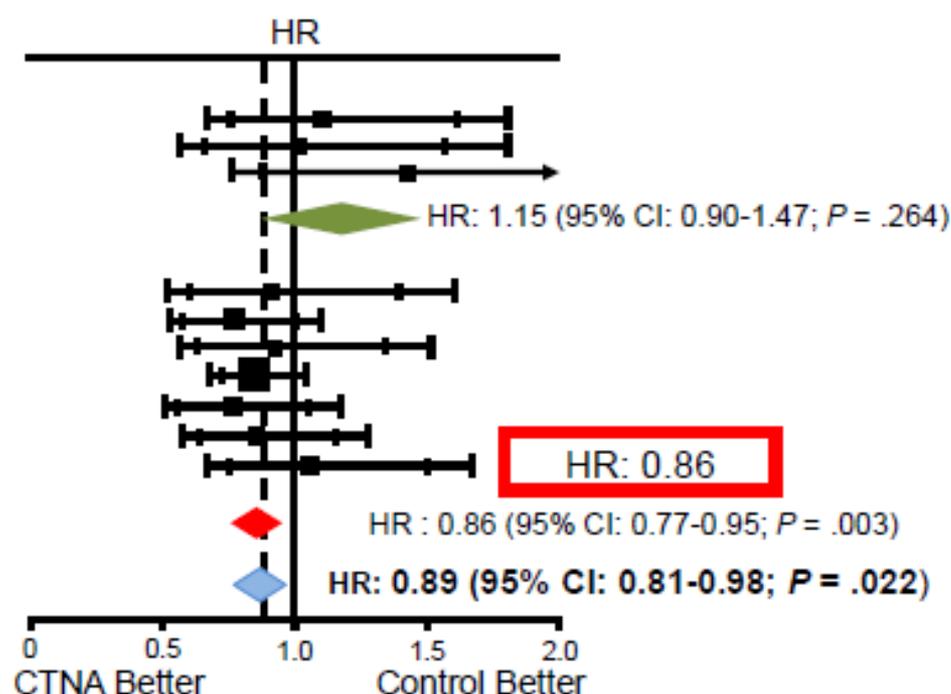
- 5 % de bénéfice en Survie Globale
- 14 % de réduction du risque de décès
- 9 % de bénéfice en DFS



Méta-Analyse ABC

CT Néo-adjuvante vs Traitement local seul

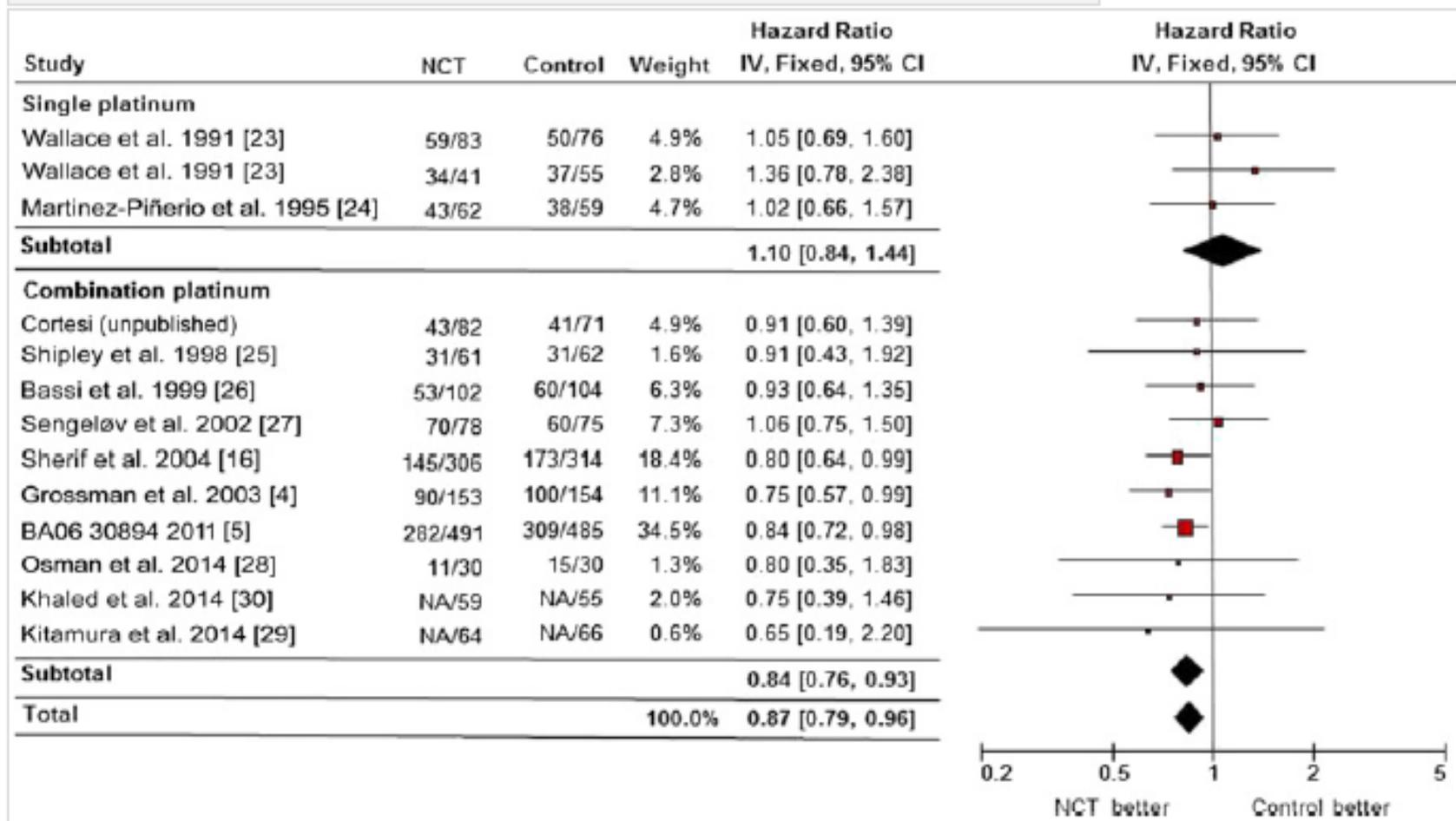
	No. Events/No. Entered		Variance	
	Control			
Single-agent platinum				
Wallace	50/76	2.74	27.18	
Martinez-Pineiro	43/62	38/59	0.33	20.11
Raghavan	37/55	5.85	16.51	
Subtotal	136/186	125/190	8.92	
Platinum-based combinations				
Cortesi unpublished	43/82	41/71	-1.87	20.84
Grossman	98/158	108/159	-13.61	51.00
Bassi	53/102	60/104	-1.95	28.13
MRC/EORTC	273/491	301/485	-23.69	143.61
Malmström	68/151	84/160	-9.97	37.94
Sherif	79/158	90/159	-6.37	42.18
Sengeløv	70/78	60/75	1.79	31.96
	686/1220	744/1213		355.65
Total	882/1406	869/1403		46.75



Méta-Analyse

CT Néo-adjuvante vs Traitement local seul

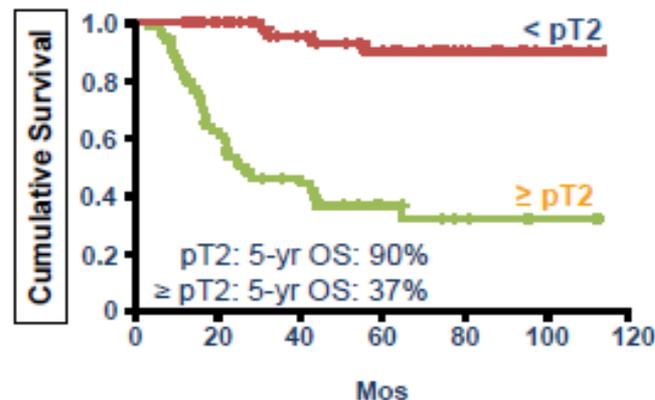
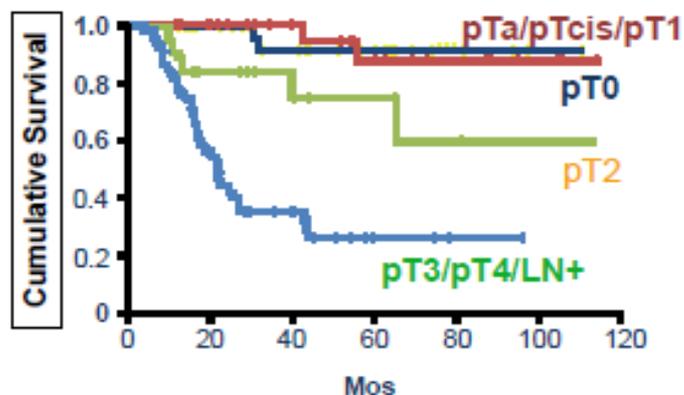
16;21:708-715



Réponse histo-pathologique et Survie

Pathologic Stage	SWOG 8710 (n = 126)	MSK (n = 154)	Dash et al (n = 42)	Yeshchina et al (n = 37)	Choueiri et al (n = 39)	Plimack et al (n = 44)
Regimen	MVAC	GC	GC	GC	ddMVAC	ddMVAC
pT0N0, %	38	20	26	25	26	38
< pT2N0, %	44	44	36	50	49	53
≥ pT2, %	56	56	64	50	51	47

< pT2 = superficial, nonmuscle-invasive disease (pTa, pTis, pT1)



Utilisation Sous-Optimale de la Chimiothérapie Néo-Adjuvante

Suboptimal use of neoadjuvant chemotherapy in radical cystectomy patients: A population-based study

CMAJ • March/April 2016 • Volume 118, Issues 3-4

Jonas Schiffmann, MD;^{1,2} Maxine Sun;² Giorgio Gandaglia, MD;^{2,3} Zhe Tian;² Ioana Popa, MD;² Alessandro Larcher, MD;^{2,4} Malek Meskawi, MD;² Alberto Briganti, MD;² Michael McCormack, MD;⁵ Shahrokh F. Shariat, MD;⁶ Francesco Montorsi, MD;² Markus Graefen, MD;¹ Fred Saad, MD;² Pierre I Karakiewicz, MD, FRCSC^{2,7}

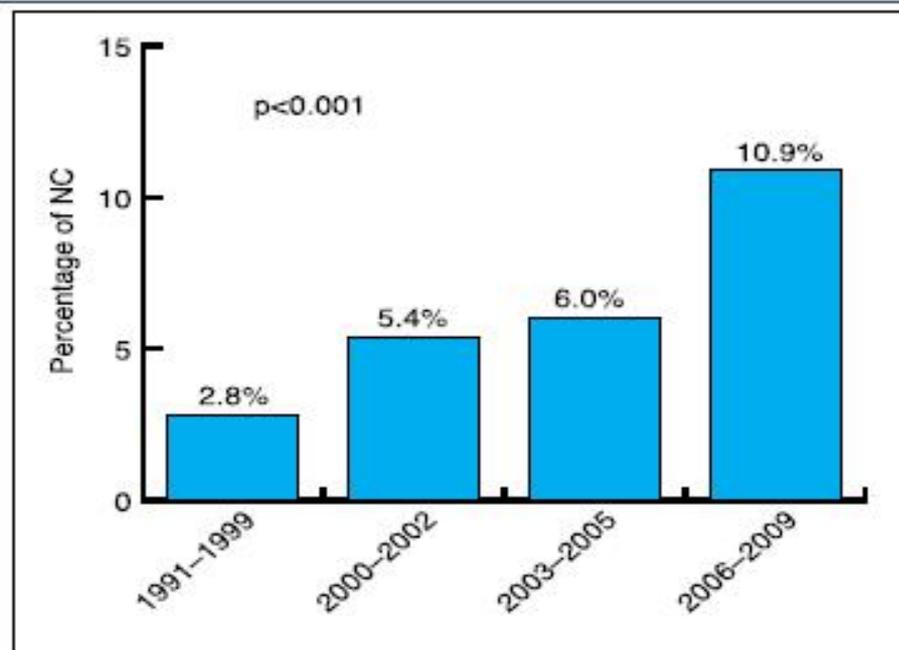


Fig. 1. Rate of neoadjuvant chemotherapy according to year of diagnosis.

Place de La CHIMIOTHÉRAPIE NÉO-ADJUVANTE

- ❑ Recommandation formelle de la littérature (Niveau de preuve 1).
- ❑ Améliore d'une manière significative :
 - la **Survie Globale**
 - la **Survie Sans Rechute**
 - le taux de réponse histo-pathologique (pT et pN)
- ❑ Les schémas thérapeutiques recommandés :
 - **MVAC** : 4 cycles
 - **Cisplatine-Gemzar** : 4 cycles
 - le **Carboplatine** ne doit se substituer au **Cisplatine** en cas de **Cisplat-inéligibilité** ➡ **Pas de CTNA sans CISPLATINE**
- ❑ Doit être proposée en cas de :
 - **Stade cT2 - cT4a , N0 , M0**
- ❑ La chirurgie doit être effectuée dans les 12 semaines après la fin de la **CTNA (++++)** .

CHIMIOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS DE VESSIE

❑ *En SITUATION MÉTASTATIQUE :*

- *En 1^{ère} Ligne*

- *En 2^{ème} Ligne*

❑ *En SITUATION NÉO-ADJUVANTE .*

❑ *En SITUATION DE TRAITEMENT PREOPERATOIRE.*

❑ *En SITUATION ADJUVANTE .*

❑ *En ASSOCIATION À LA RADIOTHÉRAPIE .*

❑ *ACTUALITES EN 2020.*

La Chimiothérapie Pré-Opératoire ou Première et Atteinte Ganglionnaire Pelvienne

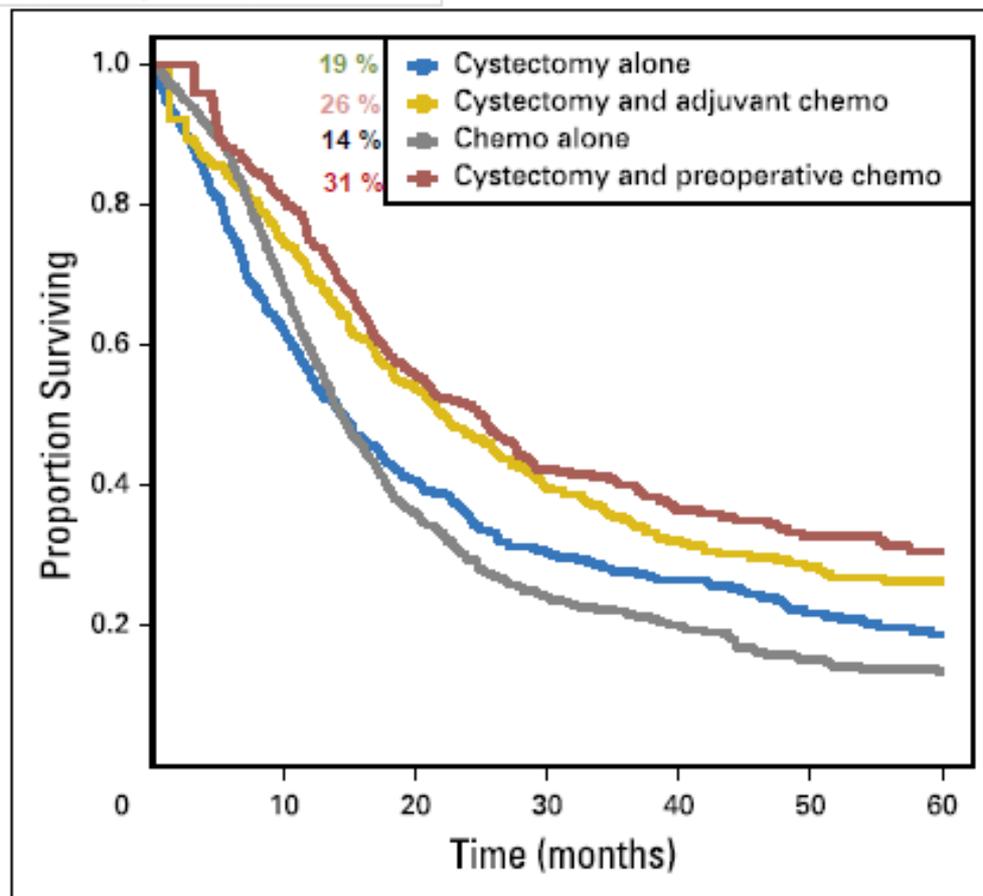
Comparative Effectiveness of Treatment Strategies for Bladder Cancer With Clinical Evidence of Regional Lymph Node Involvement

VOLUME 34 · NUMBER 22 · AUGUST 1, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Matthew D. Galsky, Kristian Stensland, John P. Sfakianos, Reza Mehrazin, Michael Diefenbach, Nihal Mohamed, Che-Kai Tsao, Paolo Boffetta, Peter Wiklund, William K. Oh, Madhu Mazumdar, and Bart Ferret

- **Population** : 1739 patients
 - cN1 : 48 %
 - cN2 : 47 %
 - cN3 : 7 %
- **Traitement** :
 - CT + CHIRG : 363 pts
 - CHIRG Seule : 413 pts
 - CHIRG + CT POST-OP : 328 pts
 - CT Seule : 635 pts
- **Survie à 5 ans**:
 - CT + CHIRG : 31 %
 - CHIRG + CT POST-OP : 26 %
 - CHIRG Seule : 19 %
 - CT Seule : 14 %
- 70 % des patients décédés à 5 ans dans cette cohorte



CHIMIOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS DE VESSIE

- ❑ *En SITUATION MÉTASTATIQUE :*
 - *En 1^{ère} Ligne*
 - *En 2^{ème} Ligne*

- ❑ *En SITUATION NÉO-ADJUVANTE .*

- ❑ *En SITUATION DE TRAITEMENT PREOPERATOIRE.*

- ❑ *En SITUATION ADJUVANTE .*

- ❑ *En ASSOCIATION À LA RADIOTHÉRAPIE .*

- ❑ *ACTUALITES EN 2020.*

Principaux essais

Study (year of publication)	TNM stage eligibility criteria (percentage of patients)	Planned enrolment (n)	Patients randomized (n)	Treatments (n)	Survival benefits demonstrated
Paz-Ares <i>et al.</i> ²³ (2010)	pT3-4N0 (44%) and/or anyTpN+ (56%)	340	142	PCG (68) versus observation (74)	PCG improved DFS ($P < 0.0001$), DSS ($P < 0.0002$), and 5-year OS (60% versus 31%; $P < 0.0009$)*
Stadler <i>et al.</i> ²⁴ (2011)	pT1-2N0M0 [‡]	190	114	MVAC (58) versus observation (56)	None [§] : DFS HR 0.78 ($P = 0.62$)
Cognetti <i>et al.</i> ²⁵ (2012)	pT2N0-2 grade 3, pT3-4N0-2, or anyTpN1-2	350	194	GC (102) versus observation (92)	None: 5-year DFS 37.2% versus 42.3% ($P = 0.70$); 5-year OS 43.4% versus 53.7% ($P = 0.24$)
Sternberg <i>et al.</i> ²⁶ (2015)	pT3-4N0 and/or anyTpN+	1,344/660	284	GC, MVAC, or ddMVAC (141) versus deferred chemotherapy at relapse (143)	DFS only: median DFS was 3.1 years versus 0.99 years (HR 0.54, $P < 0.0001$), and 5-year DFS was 47.6% versus 31.8%; 5-year OS 54% versus 48%; 5-year DSS 39% versus 44% ($P = 0.22$)

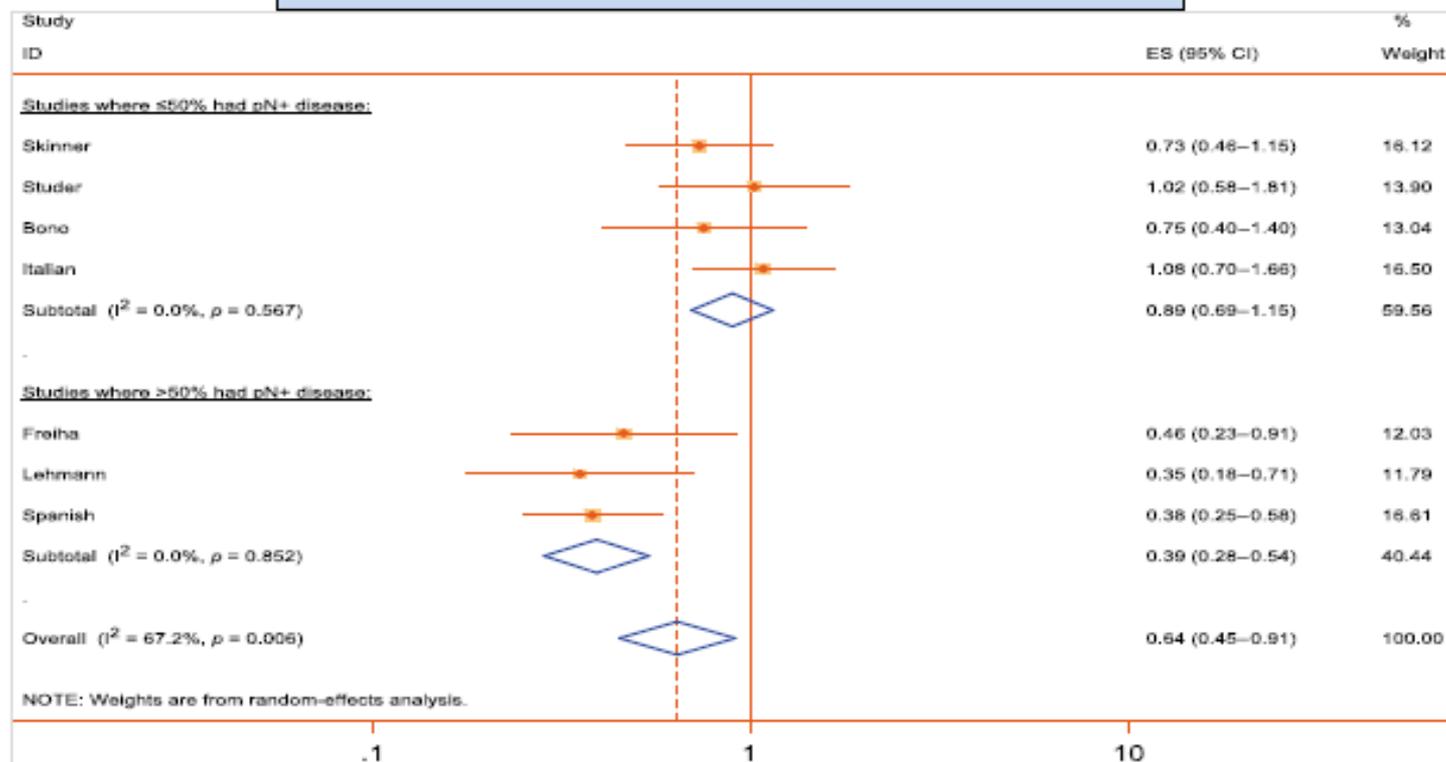
Schémas de référence : MVAC , MVAC-HD , Cisplatine-Gemzar

APPORT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE

Adjuvant Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer: A 2013 Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials



DFS et Atteinte Ganglionnaire pN+



Chimiothérapie adjuvante après CTNA et Chirurgie

Use of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Advanced Bladder Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy

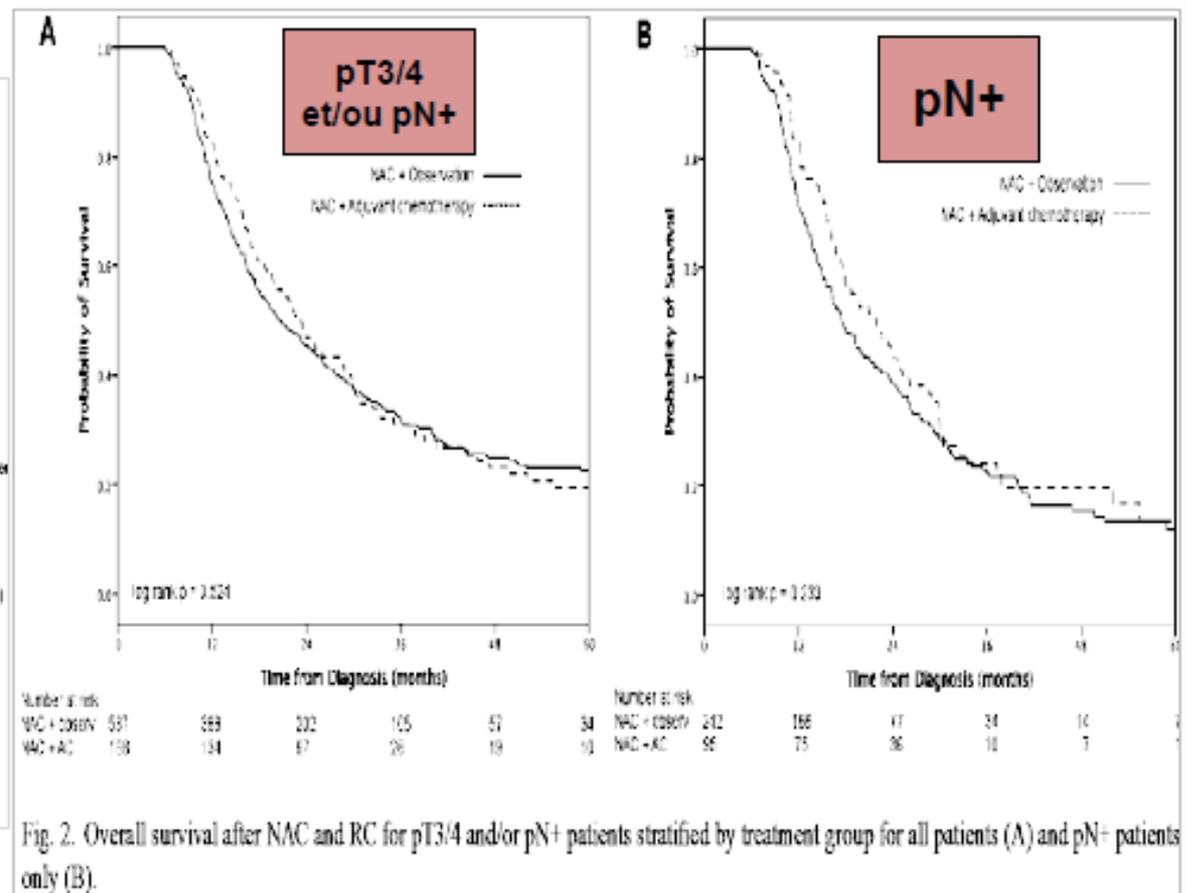
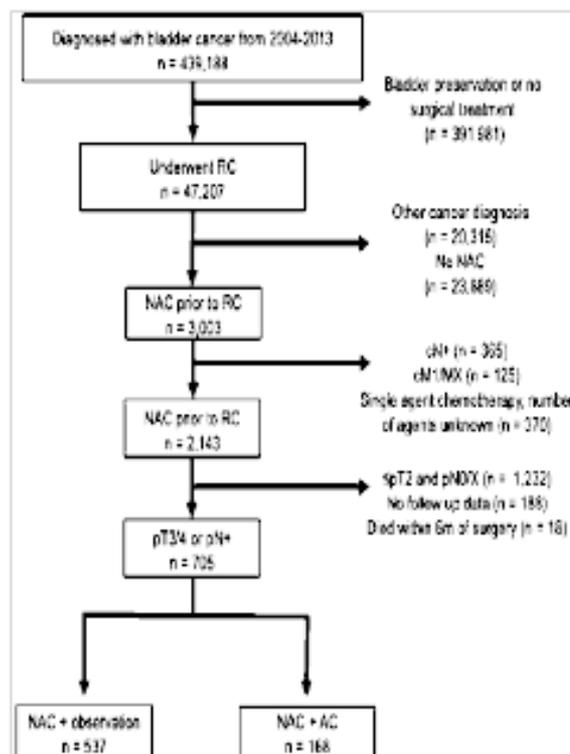


Fig. 2. Overall survival after NAC and RC for pT3/4 and/or pN+ patients stratified by treatment group for all patients (A) and pN+ patients only (B).

Place de La CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE

- la littérature n'est pas robuste pour une recommandation formelle. (pas d'amélioration de la survie globale)
- Adhésion en cas de mise en route varie entre 52 à 90 %.
- Les schémas thérapeutiques recommandés :
 - MVAC : 6 cycles
 - Cisplatine- Gemzar : 6 cycles.
 - le Carboplatine si Cisplat-inéligibilité
- Peut être proposée en cas de :
 - pT3/4 et/ou pN+ , si CTNA non faite.

CHIMIOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS DE VESSIE

- ❑ *En SITUATION MÉTASTATIQUE :*
 - *En 1^{ère} Ligne*
 - *En 2^{ème} Ligne*

- ❑ *En SITUATION NÉO-ADJUVANTE .*

- ❑ *En SITUATION DE TRAITEMENT PREOPERATOIRE.*

- ❑ *En SITUATION ADJUVANTE .*

- ❑ *En ASSOCIATION À LA RADIOTHÉRAPIE .*

- ❑ *ACTUALITES EN 2020.*

Associations radio-chimiothérapies

- **Indications :**

- ✓ une résection complète de la tumeur par RTUV
- ✓ un stade T inférieur ou égal à T2b (selon la classification TNM 2002)
- ✓ une tumeur unifocale dont la base d'implantation est idéalement inférieure à 3 cm
- ✓ l'absence d'urétéro-hydronéphrose
- ✓ l'absence de carcinome in situ (CIS) associé.

Association Chimiothérapie et Radiothérapie

Tableau I. Résultats des principales séries de chimio-radiothérapies dans les tumeurs infiltrantes de la vessie localisées.

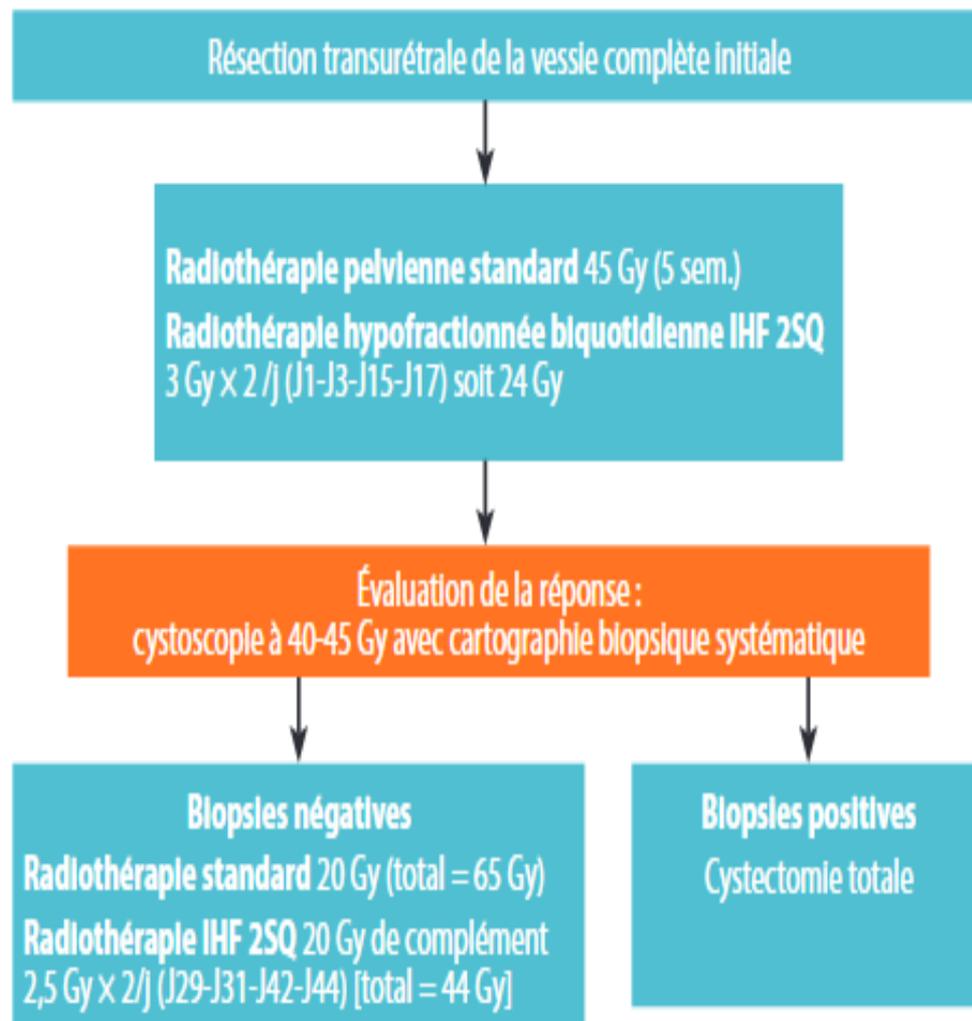
Série	Patients (n)	Stade	Chimiothérapie	Conservation vésicale à 5 ans (%)	Survie à 5 ans (%)
Housset (<i>JCO</i> 1997)	120	T2-T4	CDDP-5-FU	75	66
Sauer (<i>IJROBP</i> 1998)	205	T1-T4	CDDP	79	64
Dunst (<i>Sem Surg Oncol</i> 2001)	131	T1-T4	CDDP	75	47
Rodel (<i>JCO</i> 2002)	415	T1-T4a	CDDP-5-FU	42	51
Shipley (<i>Sem Oncol</i> 2004)	190	T2-T4a	CDDP	42	54
Danesie (<i>Cancer</i> 2004)	77	T2-T4a	CDDP-5-FU		59
Weiss (<i>IJROBP</i> 2007)	112	T1	CDDP-5-FU	82	74
Kaufman (<i>Urology</i> 2009)	80	T2-T4a	Paclitaxel-CDDP	56	71
Lagrange (<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2011)	53	T2a-T4	CDDP-5-FU	67	36 à 8 ans
Krause (<i>Anticancer Res</i> 2011)	473	T1-T4	CDDP ± 5-FU	70,4	49

CDDP : cisplatine ; JCO : Journal of Clinical Oncology ; IJROBP : International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics ; Sem Oncol : Seminars in Oncology ; Sem Surg Oncol : Seminars in Surgical Oncology.

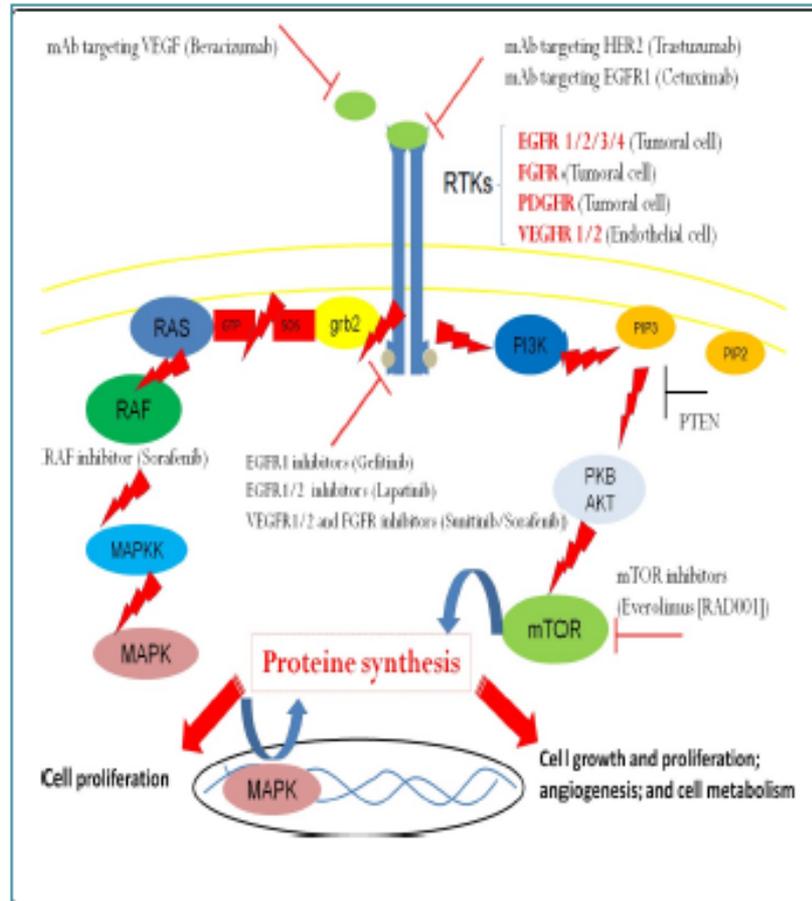
Le Schéma de chimiothérapie de référence : Cisplatine - 5 Fluoro.Uracile

Association Chimiothérapie et Radiothérapie

- ❖ Prise en charge Trimodale :
 - RTUV
 - Radiothérapie en split-course
 - radio-chimiothérapie
- ❖ Indications :
 - Patients âgés et fragiles
 - Refus de la cystectomie
- ❖ Population concernée :
 - 30 % des patients
 - 75 % des patients > 75 ans



Place des Thérapies Ciblées



Organisations	Treatments	Trial phase	Line	No	Results	Most common grades 3-4 toxicities
Hoscar Oncology Group [66]	GC + bevacizumab	II	1st	43	ORR = 72% (21% de CR et 51% de PR); PFS = 8.2 months; OS = 20.4 months	Hematological, thromboembolism
USA (Texas) [70]	GC + sunitinib	II	1st	15	Interrupted for toxicity	Hematological++
Espagne [71]	Sunitinib	II	1st	37	DC = 6%; PFS = 5.9 months	Fatigue, Hypertension, Hand-Foot syndrome
Allemagne [73]	GC + sorafenib	III	1st	85	ORR = 82% vs. 78%; PFS = 6.3 mois vs. 7.2 months	Hematological
IND Trial [79]	Trastuzumab + CaPG	II	1st	44	ORR = 70% (11% de CR et 59% de PR); OS = 14 months	Hematological, sensory neuropathy, cardiac
CALGB [81]	Gefitinib + GC	II	1st	58	ORR = 48%; PFS = 7 months; OS = 15 months; Equivalents results to GC et IMAC	Hematological, skin rash, diarrhea
Allemagne [82]	Lapatinib	II	2nd and more	59	PR = 3%; S = 12%; PFS = 8.6 weeks	Diarrhea, vomiting, dehydration
Italy and USA [84]	Everolimus	II	2nd	45	PR = 8%; PFS = 3.3 months; OS = 10.5 months	Hematological, fatigue, metabolic, mucositis

Pas de place pour les thérapeutiques ciblées dans la prise en charge des tumeurs urothéliales

CHIMIOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS DE VESSIE

- ❑ *En SITUATION MÉTASTATIQUE :*
 - *En 1^{ère} Ligne*
 - *En 2^{ème} Ligne*

- ❑ *En SITUATION NÉO-ADJUVANTE .*

- ❑ *En SITUATION DE TRAITEMENT PREOPERATOIRE.*

- ❑ *En SITUATION ADJUVANTE .*

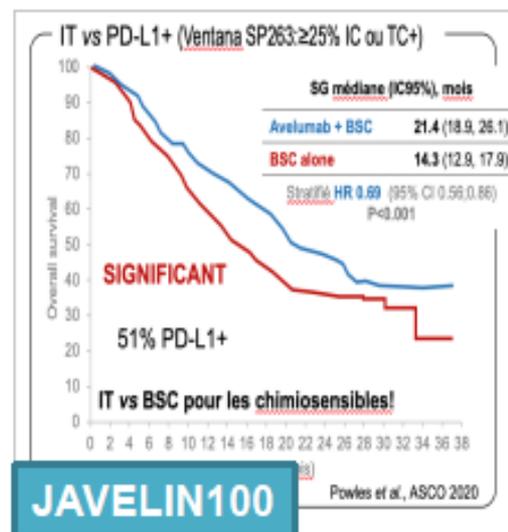
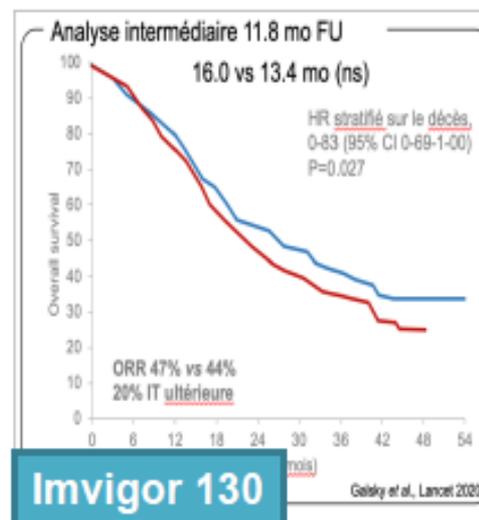
- ❑ *En ASSOCIATION À LA RADIOTHÉRAPIE .*

- ❑ **ACTUALITES EN 2020**

6970/LBA23 : Données d'immunothérapies en 1^{ère} ligne

Données disponibles

- ▶ Le traitement premier de référence du CU localement avancé ou métastatique reste à ce jour la chimiothérapie par Sels de platine + Gemcitabine.
- ▶ L'étude JAVELIN100 avec un switch maintenance par Avelumab a démontré un bénéfice en survie globale chez les patients chimio-sensibles.
- ▶ Les données de survie globale d'IMvigor130 testant l'association Atézolizumab + CT sont en attente.
- ▶ Avelumab en maintenance est disponible en ATU



6990 :

Analyses moléculaires JAVELIN-100

**Thomas B. Powles *et al.*, ESMO® 2020,
Abs # 6990**

Etude JAVELIN-100

RC, RP, ou stabilité après chimiothérapie (4-6 cycles)

- Cisplatine + gemcitabine ou Carboplatine + gemcitabine
- Cancer urothélial métastatique en première ligne

Stratification

- Meilleure réponse à la chimiothérapie (RC ou RP contre stabilité)
- Site métastatique (viscéral contre non viscéral)

R

n=700

Avelumab 10 mg/kg IV + soins standards
n=350

Jusqu'à toxicité, progression ou retrait de consentement

Soins standards
n=350

Critère principal

- Survie globale

Population d'analyse

- Tous les patients
- Patients PD-L1+

Critères secondaires

- Survie sans progression et taux de réponse (RECIST 1.1)
- Tolérance
- Qualité de vie

SG Médiane de l'ensemble des patients randomisés :

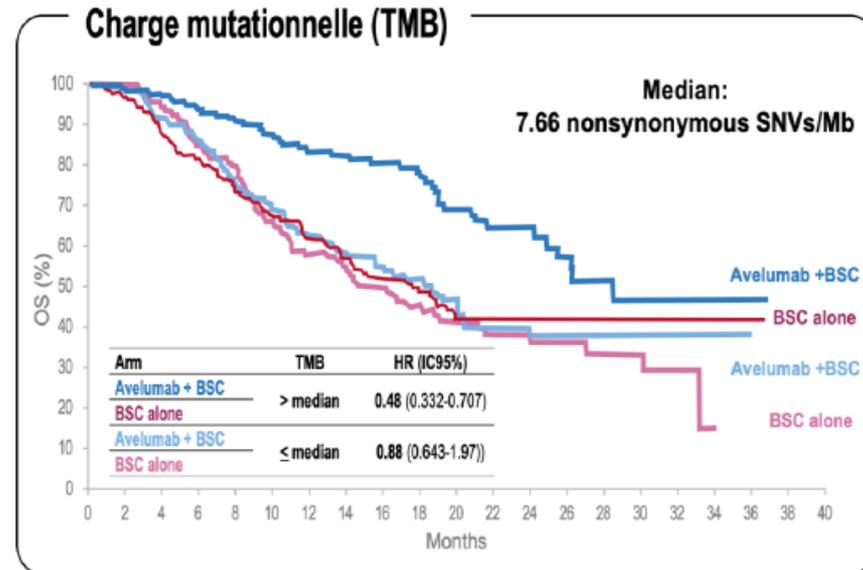
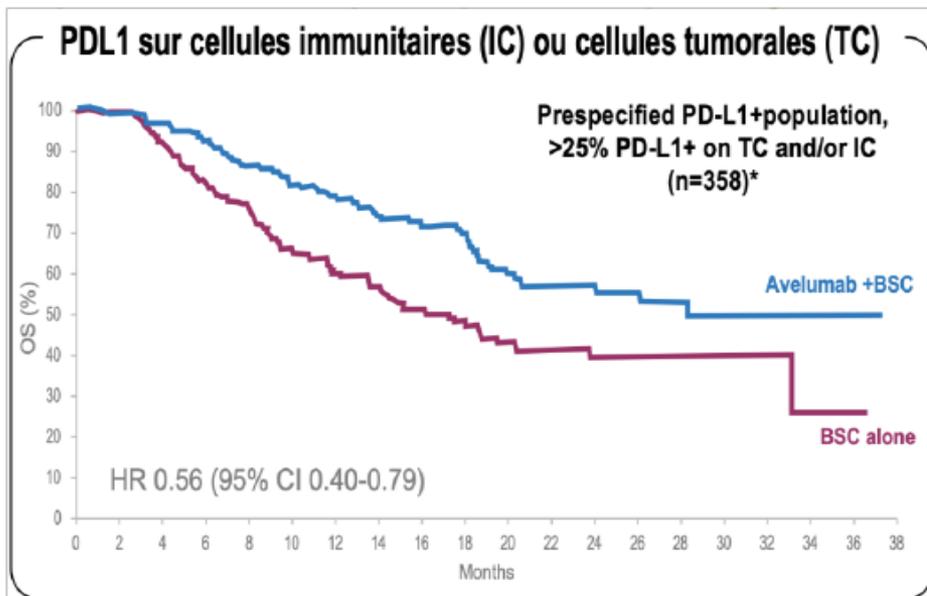
- Bras Avelumab : 21.4 mois (IC95% 18.9-26.1)

- Bras standard 14.3 mois (IC95 12.9 – 17.9)

- HR 0.69 (IC95 CI 0.56-0.86) p<0.001

Subgroup	HR (95% CI) Avelumab + BSC vs BSC alone
TMB-high	0.48 (0.332-0.707)
TMB-low	0.88 (0.643-1.197)
PD-L1+	0.56 (0.400-0.790)
PD-L1-	0.85 (0.616-1.181)
TMB-high, PD-L1+ (n=190)	0.51 (0.305-0.868)
TMB-high, PD-L1- (n=105)	0.44 (0.251-0.768)
TMB-low, PD-L1+ (n=148)	0.60 (0.382-0.955)
TMB-low, PD-L1- (n=140)	1.27 (0.799-2.006)

Amplitude du bénéfice plus important lorsque charge mutationnelle élevée et PDL1+ > 25% sur les cellules tumorales



Essai JAVELIN Bladder 100 : analyses biomoléculaires et survie globale

- Globalement, le bénéfice en SG de l'Avélumab en maintenance est maintenu quel que soit le statut des biomarqueurs analysés.
- Ces analyses moléculaires exploratoires fournissent donc des pistes pour de futures études mais ne constituent pas des éléments utilisables en routine pour sélectionner les patients tant l'avélumab est efficace dans cette stratégie de maintenance.
- La réponse viendra peut-être de la combinaison de plusieurs biomarqueurs.

6980 :
Etude IMvigora130 :
analyses de qualité de vie

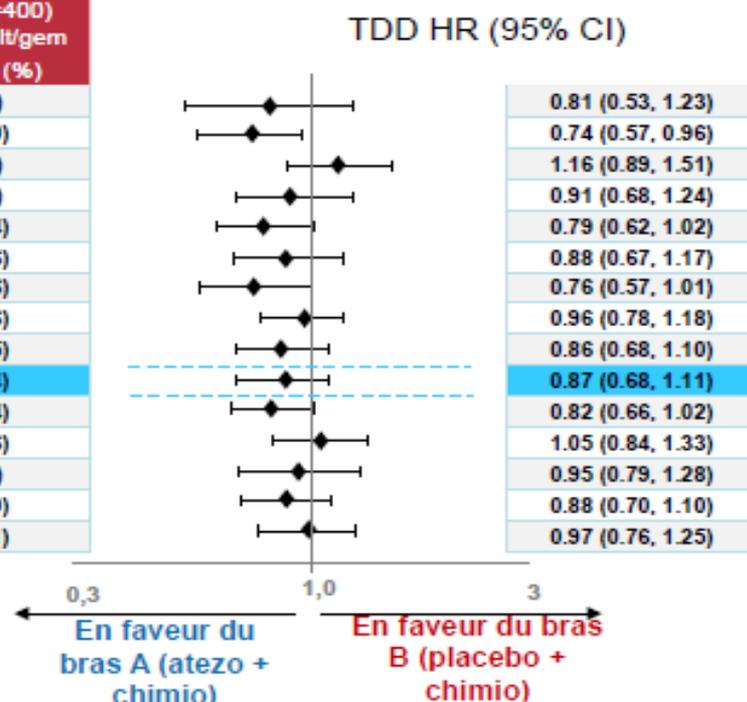
Aristotelis Bamias, *et al.*, ESMO® 2020,
Abs # 6980

Etude IMVigor 130 : Analyses de la qualité de vie

L'ajout de l'atezolizumab au protocole platine + gemcitabine ne conduit pas à une altération significative des dimensions de la qualité de vie évaluée par le questionnaire EORTC QLQ-C30

Temps à détérioration*

Dimensions	Bras A (n=451) Atezo + plt/gem	Bras C (n=400) Placebo + plt/gem
	Events, n (%)	Events, n (%)
Diarrhée	45 (10)	47 (12)
Nausée et vomissement	112 (25)	121 (30)
Dyspnée	138 (31)	99 (25)
Difficultés financières	91 (20)	84 (21)
Perte d'appétit	129 (29)	134 (34)
Constipation	104 (23)	103 (26)
Insomnie	95 (21)	102 (26)
Fatigue	203 (45)	182 (46)
Douleur	140 (31)	139 (35)
Qualité de vie globale	140 (31)	136 (34)
Fonctionnement de rôle	167 (37)	176 (44)
Fonctionnement physique	1962 (36)	144 (36)
Fonctionnement émotionnel	93 (21)	89 (22)
Fonctionnement sociale	151 (33)	154 (39)
Fonctionnement cognitive	143 (32)	124 (31)



LBA23/6970 :
L'immunothérapie en 1^{ère} ligne des
CU localement avancés ou
métastatiques

Thomas B. Powles *et al.*, ESMO® 2020,
Abs # 6970

Aijai Alva *et al.*, ESMO® 2020, Abs #
LBA23

DANUBE design

- Patients avec CU non traité, irésécable, localement avancé ou métastatique
- N=1032

1. Eligibilité au Cisplatine
2. Statut PDL-1 («élevé» ou « bas »)
3. Présence ou absence de métastase hépatique et/ou pulmonaire

R

Durvalumab 1500 mg toutes les 4 sem jusqu'à progression (n=346)

Durvalumab 1500 mg 1500 mg toutes les 4 sem jusqu'à progression + Tremellimumab 75 mg ttes les 4 sem jusqu'à 4 cycles (n=342)

SoC Chimiothérapie (gemcitabine + cisplatine ou carboplatine, jusqu'à 6 cycles) (n=344)

Co-critères de jugement principal

- SG (D vs SoC chez PD-L1 haut)
- SG (D+T vs SoC chez ts les pts)

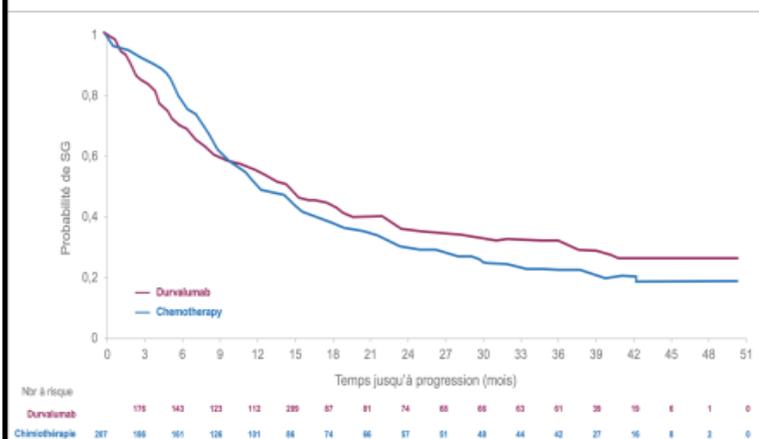
Critères secondaires

- SG (D vs SoC chez ts les pts)
- SG (D+T vs SoC ds PD-L1 haut)
- SSP, ORR, et DoR

	Durvalumab n=346	Durvalumab + Tremellimumab n=342	Chimiothérapie n=344
Age, ans – médiane	67 (35-89)	68 (35-86)	68 (32-88)
Sexe - Homme	72%	75%	80%
Région			
Europe de l'Est	20%	18%	18%
Europe de l'ouest	44%	45%	45%
Amérique	20%	16%	16%
APEC (Japan, Corée du Sud, et Taiwan)	16%	21%	21%
Carcinoma à cellules transitionnelles	88%	91%	87%
ECOG performance status – 0/1	49%/51%	55%/44%*	55%/45%
Site de tumeur primitive			
Haut appareil (rénal pelvis, uretère)	18%	22%	25%
Bas appareil (vessie, urèthre, autres)	82%	78%	75%
Métastases Foie et/ou Poumon	54%	55%	52%
Métastases ganglionnaire uniquement	18%	21%	22%
Expression PD-L1 - Elevé	60%	60%	60%
Eligibilité au Cisplatine	57%	57%	56%
Facteurs de risque de Bajorin >1 Bajorin	65%	62%	62%

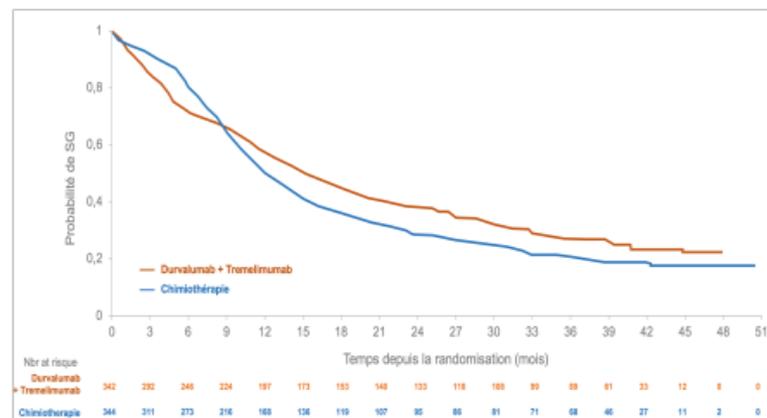
DANUBE : Co-critère de jugement principal

SG avec Durvalumab vs chimiothérapie dans la population PDL1 élevé



	Durvalumab (n=209)	Chemotherapy (n=207)
SG Médiane, mois (IC95%)	14.4 (10.4-17.3)	12.1 (10.4-15.0)
HR (95% CI)	0.89 (0.71-1.11)	
Log rank P-value*	0.3039	

SG avec Durvalumab + Tremelimumab vs chimiothérapie dans la population en ITT



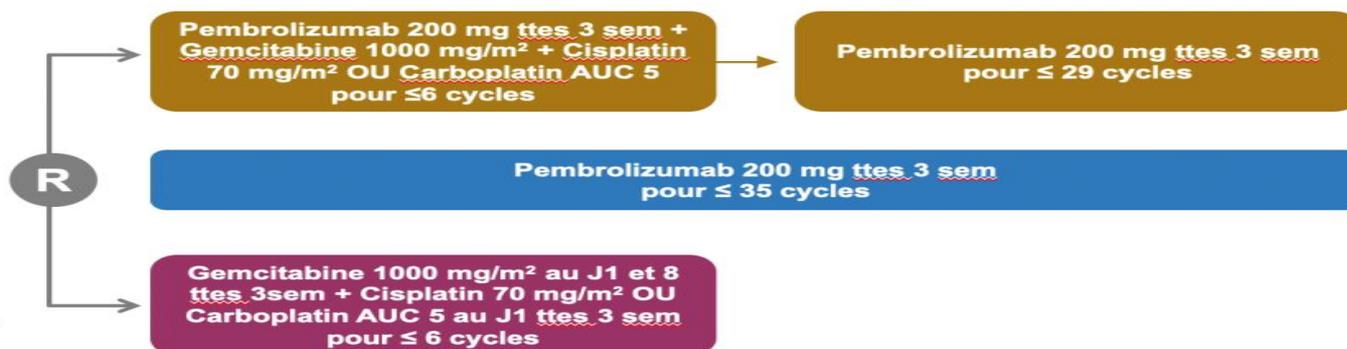
	Durvalumab + Tremelimumab (n=342)	Chemotherapy (n=344)
SG médiane, mois (IC95%)	15.1 (13.1-18.0)	12.1 (10.9-14.0)
HR (IC95%)	0.85 (0.72-1.02)	
Log rank P-value*	0.0751	

Caractéristiques, n(%)	Durvalumab (N=346)	Durva+Treme (N=342)	Chimio (N=344)
ORR	26%	36%	49%

Keynote-361 design de l'étude (NCT02853305)

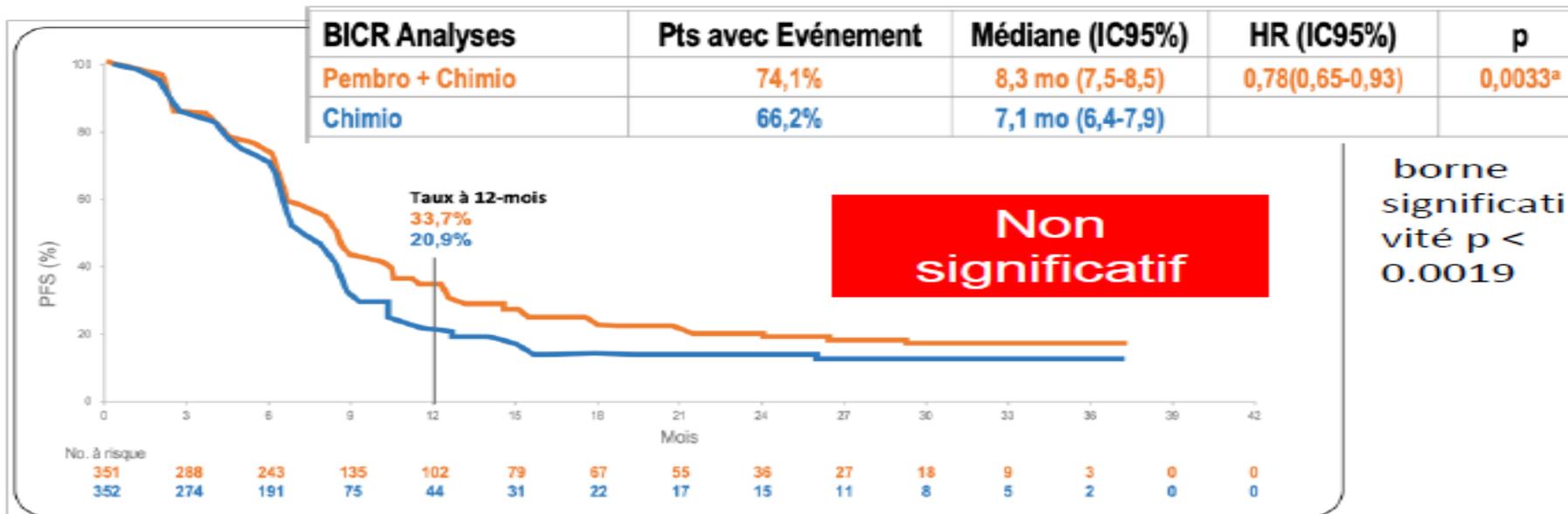
Critères d'éligibilité

- CU du rein pelvis, uretère, vessie ou urètre
- Localement avancé ou métastatique
- Pas de traitement antérieur pour la maladie avancée.
- ECOG PS 0, 1 or 2
- Echantillon tissue pour la détermination du PD-L1'

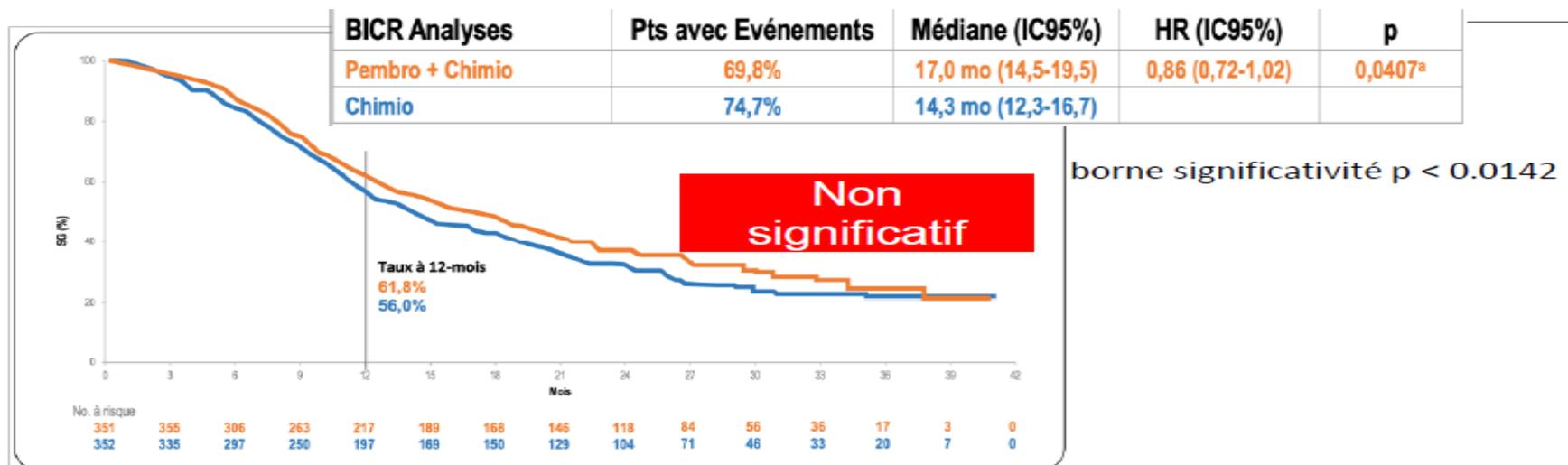


- **DOUBLE OBJECTIF PRINCIPAL: SSP** par RECIST v1.1 par BICR et SG
- **OBJECTIFS SECONDAIRES:** ORR, DCR, et DOR par BICR par RECIST v1.1, tolérance

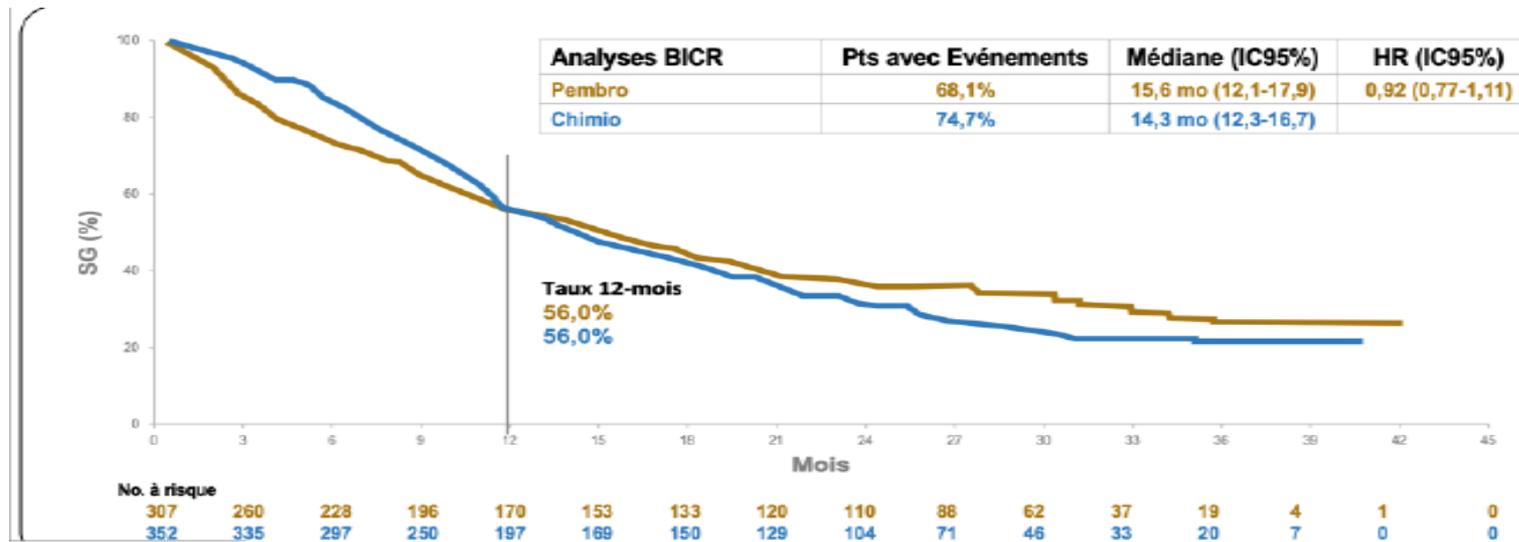
KEYNOTE-361	Pembro + Chimio (N=351)	Pembro (N=307)	Chimio (N=352)
Age, médian (range), ans	69 (41-91)	68 (29-89)	69 (36-90)
Homme	272 (77,5)	228 (74,3)	262 (74,4)
ECOG performance status			
0	150 (42,7)	134 (43,6)	168 (47,7)
1	178 (50,7)	148 (48,2)	162(46,0)
2	23 (6,6)	25 (8,1)	22 (6,3)
Métastases viscérales	259 (73,8)	239 (77,9)	252 (71,6)
Métastases ganglionnaires seules	81 (23,1)	64(20,8)	94(26,7)
Métastases hépatiques	78(22,2)	65(21,2)	74(21,0)
Hémoglobine <10g/dL	33(9,4)	34(11,1)	26(7,4)
PD-L1 CPS ≥ 10*	159(45,3)	159(51,8)	159(45,2)
Maladie du bas appareil	287(81,8)	242(78,8)	270(76,7)
Choix de chimiothérapie*			
Cisplatin	160(45,6)	138(45,0)	160(45,5)
Carboplatin	191(54,4)	169(55,0)	192(54,5)



SG: Pembro + Chimio vs Chimio, Pop ITT



SG: Pembro vs Chimio, Population ITT



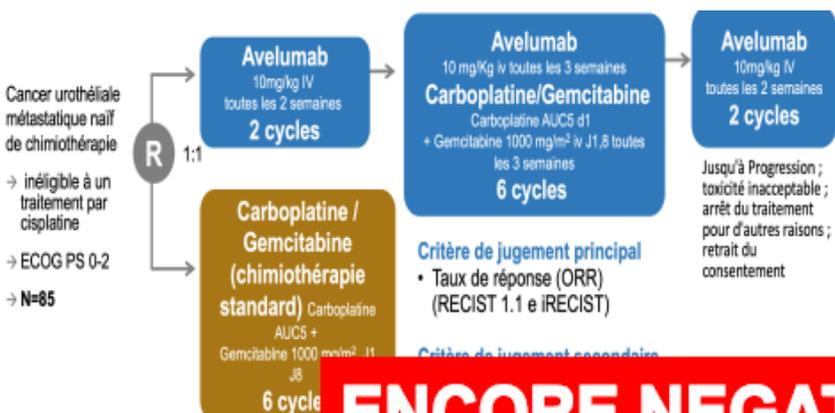
Caractéristiques, n(%)	Pembro + Chimio (N=351)	Pembro (N=307)	Chimio (N=352)
ORR	192 (54,7)	93 (30,3)	158 (44,9)

LBA27:

**L'immunothérapie en 1^{ère} ligne des
CU localement avancés ou
métastatiques
chez les « Unfit »**

**Begona Perez Valderrama *et al.*, ESMO® 2020,
Abs # LBA27**

LBA27 Desian de l'étude



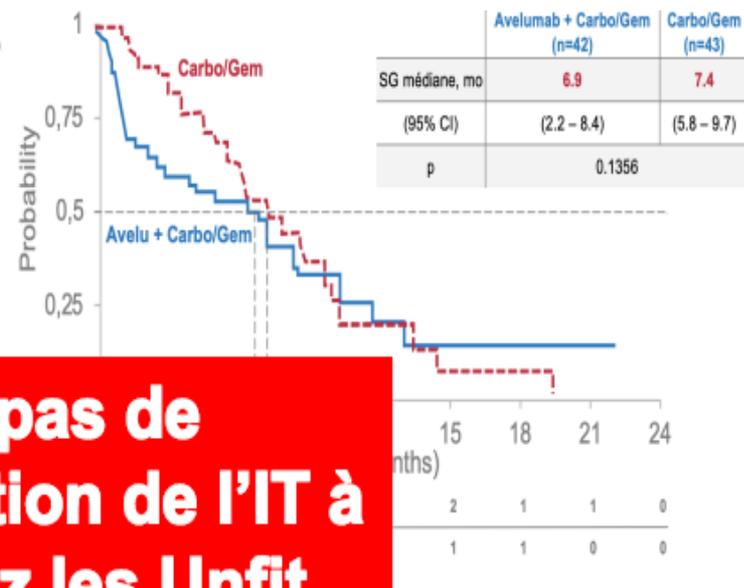
Phase II: 40 patients (35 évaluable) par bras de

Caractéristiques patients

	Avelumab + Carbo/gem (n=42)	Carbo/gem (n=43)
Age, Médiane (range), ans	74 (50-85)	74 (50-85)
Homme	34 (81)	32 (74)
Site tumorale (%)		
Vessie	32 (76)	35 (81)
Voies urinaires	10 (24)	8 (19)
Métastases viscérales (%)	28 (67)	27 (63)
Sites métastatiques (%)		
Os	11 (27.5)	12 (31)
Foie	9 (22.5)	9 (23)
Poumon	13 (32.5)	15 (38.5)
Peritoneale	6 (15)	5 (13)
Ganglionnaires	28 (70)	26 (67)
Autres	2 (5)	7 (19)
Critère d'inéligibilité au cisplatine (%)		
Insuffisance rénale (< 60 mL/Min)	26 (62)	25 (58)
ECOG-PS2	14 (33)	16 (37)
Perte d'audition ≥ 2	5 (12)	7 (16)
Neuropathie périphérique ≥ 2	2 (5)	4 (9)
Chimiothérapies péri-opératoires (%)	3 (7)	11 (26)
Temps entre le diagnostic et la maladie métastatique, médiane (range), mois	5.9 (0-155)	15 (0-200)

Résultats

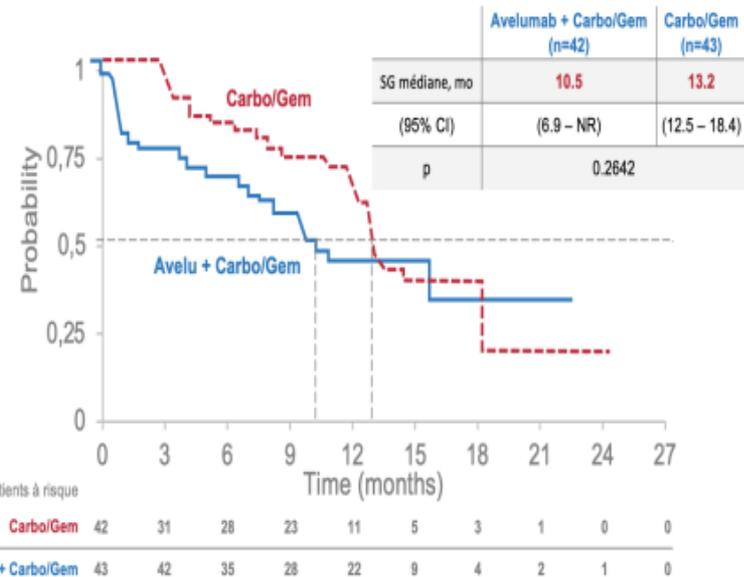
SSP



ENCORE NEGATIVE, pas de bénéfice de l'association de l'IT à la chimiothérapie chez les Unfit

Suivi médian: Avelumab + Carbo/Gem: 12.4 mois Carbo/Gem: 15.1 mois

SG

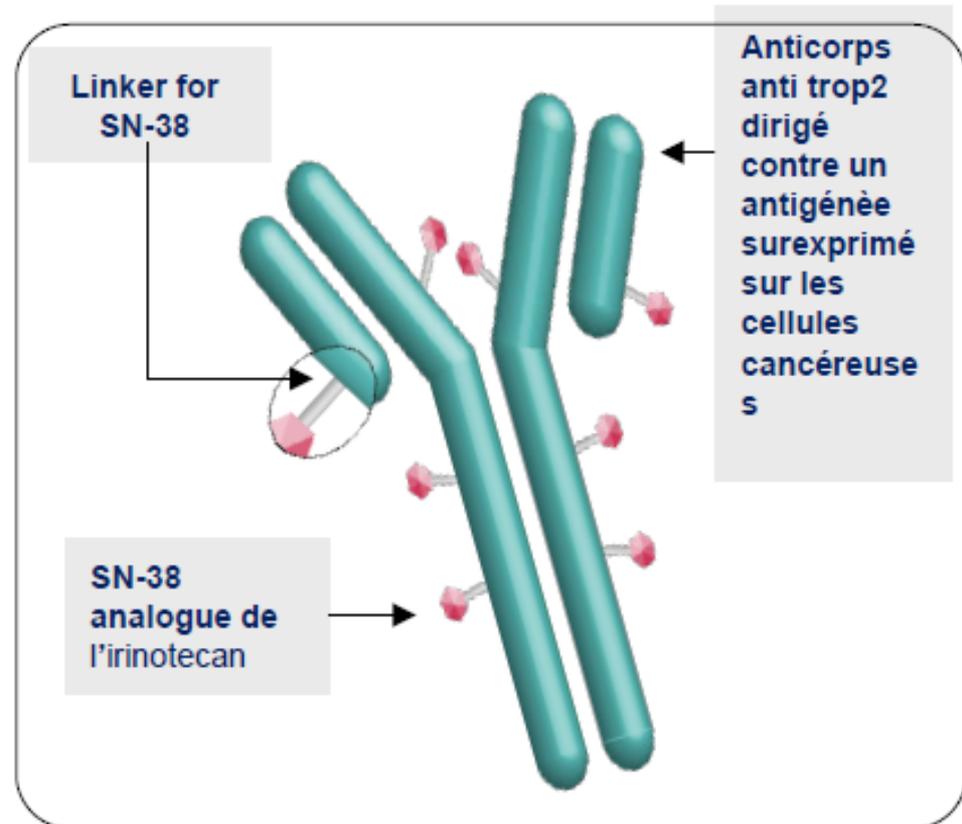


**Résultats finaux de la cohorte 1 de TROPHY-U-01:
Etude de Phase 2 évaluant le sacituzumab govitecan
SG dans le cancer des voies urinaires métastatiques
en progression après chimiothérapie par platine
et immunothérapie**

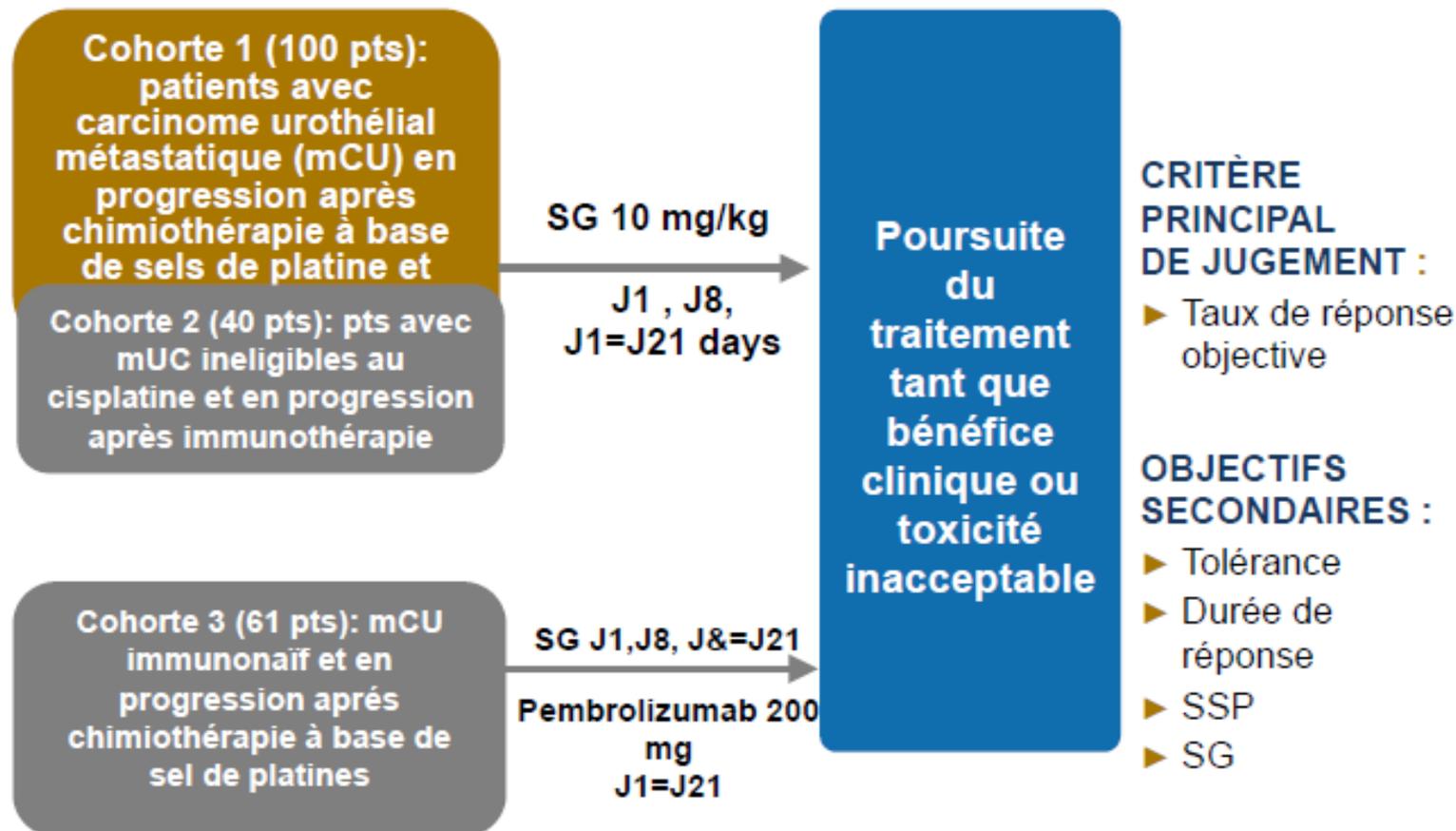
**Y. Loriot, *et al.*, ESMO® 2020, Abs
LBA24**

Le Sacituzumab Govitecan (SG) est une drogue immunoconjuguée dirigé contre Trop-2

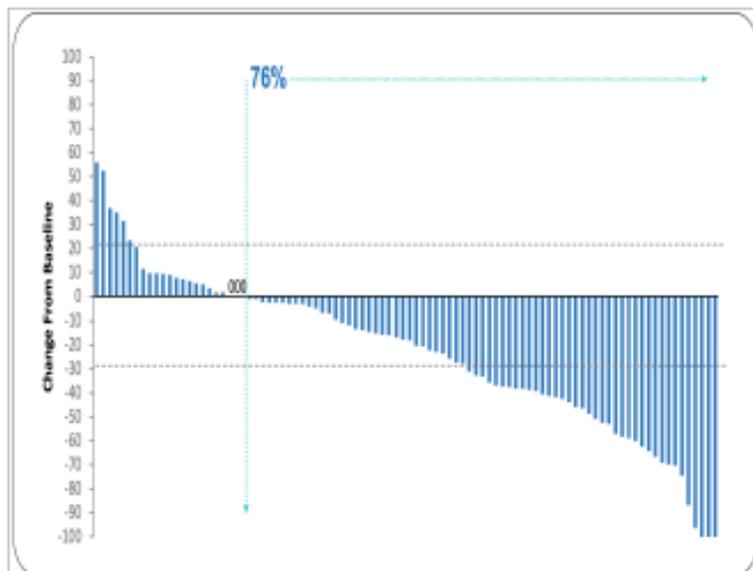
- ▶ Trop-2 est un antigène de surface exprimé dans 90% des carcinomes des voies urinaires¹
- ▶ Le SG est une drogue immunoconjuguée associant un dérivé de l'irinotecan avec un anticorps humanisé dirigé contre la protéine de surface Trop2
- ▶ Activité antitumorale significative
TRO de 31%, median PFS 7,3 mois, median médiane SG 16,3 mois with a manageable toxicity profile dans l'essai de phase 1 IMMU-132-01 trial



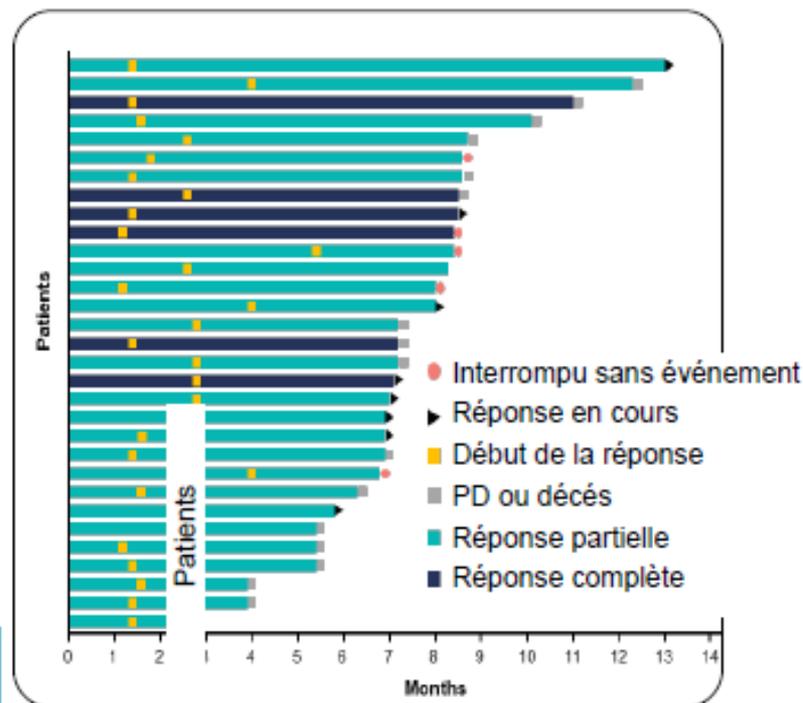
TROPHY-U-01 Design



1 patient sur 3 a une réponse durable

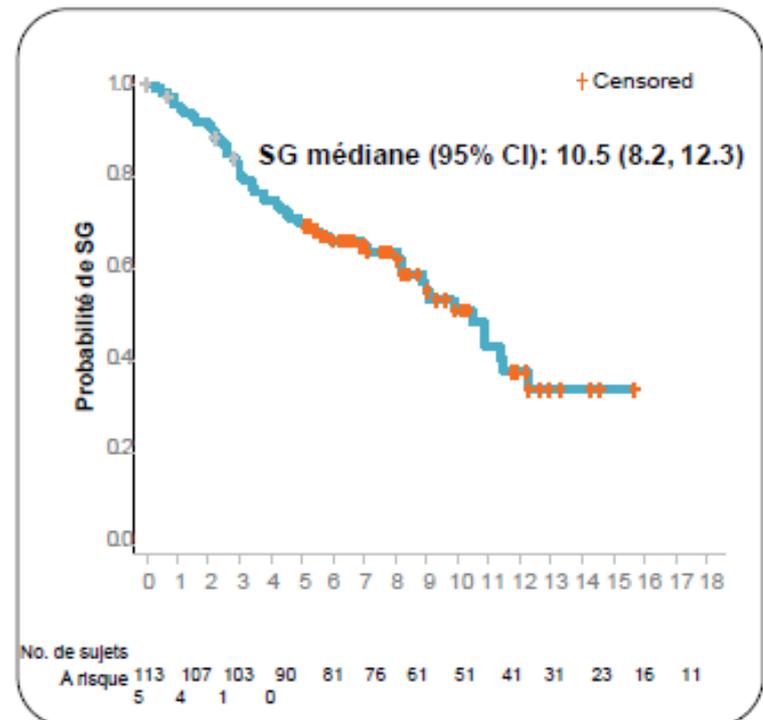
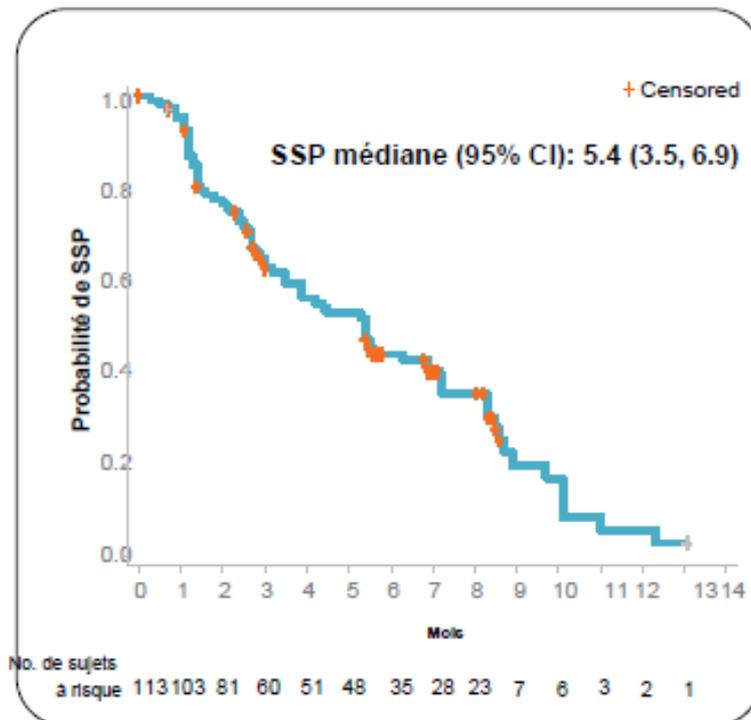


113 patients with at least one post-baseline target lesion measurement and accepted for central review.
 Further patients had no post-treatment imaging, 1 patient lacked measurable lesions by central review, and 4 patients had poor image quality.



Critères	Cohorte 1 (N=113)
TRO, n (%) [95% CI]	31 (27) [19, 37]
Réponse complète, n (%)	6 (5)
Réponse partielle n (%)	25 (22)

Survie sans progression (SSP) et survie globale (SG)



La moitié des patients avaient reçu 3 lignes de traitements ou plus

*Median follow-up time was 6.3 months, defined as time from informed consent date to death date, end of study date or data cutoff date, whichever occurs first. Orange hash marks indicate data censoring.

Tolérance (N=113)

Categories	Événement	Tous grades	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Hématologiques	Neutropénie	46	22	12
	Leucopénie	26	12	5
	Anémie	34	14	0
	Lymphopénie	12	5	2
	NF	10	7	3
Gastrointestinales	Diarrhées	65	9	1
	Nausées	58	4	0
	Vomissements	28	1	0
Troubles généraux	Fatigue	50	4	0
Cutanéomuqueux	Alopécie	47	0	0
Métabolique	Baisse de l'appétit	36	3	0
Infectieuses	Urinaires	8	6	0

► 7 (6%) pts ont arrêté le traitement pour toxicités sévères

► 30% ont reçu du GCSF

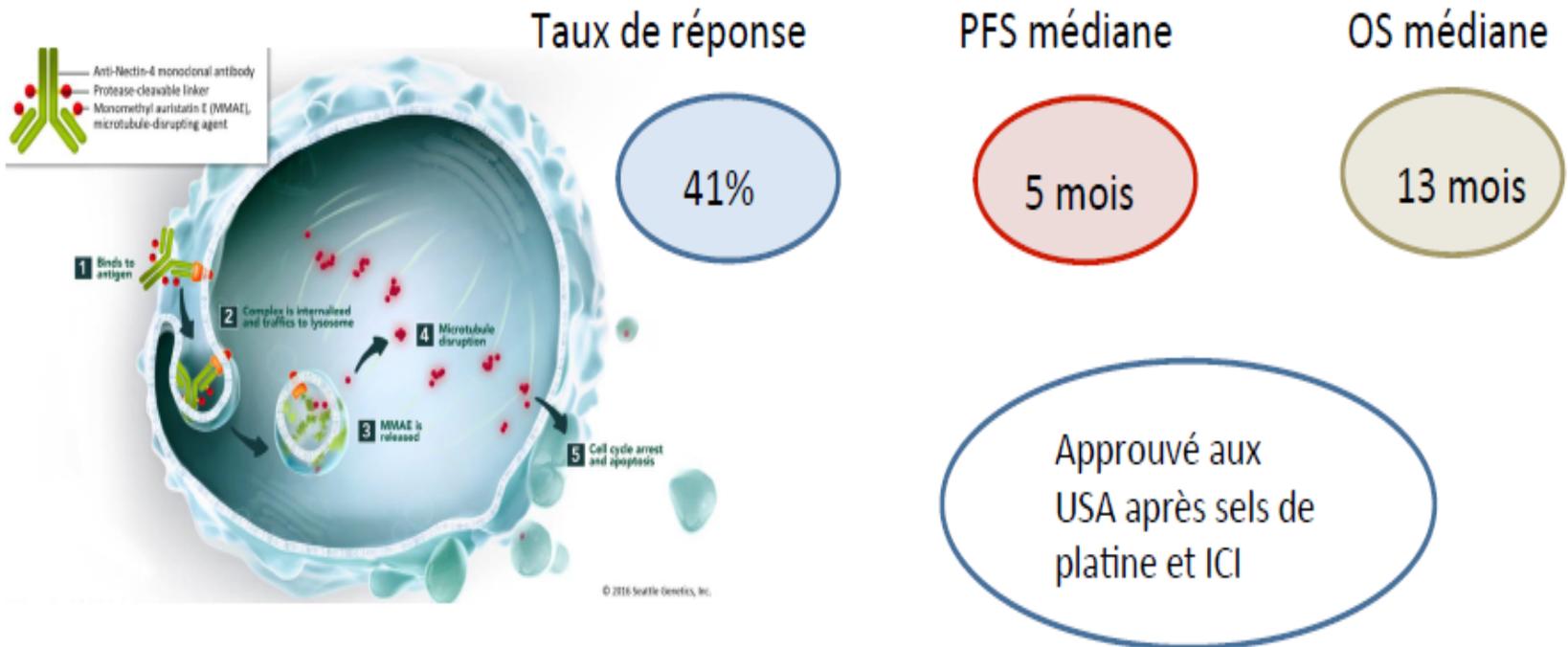
► 1 décès toxique

Median treatment cycles: 6 (range: 1–22); worst grade CTCAE reported

*"Neutrophil count decreased," "White blood cell count decreased," "Lymphocyte count decreased," and "Hemoglobin decreased" have been re-coded to Neutropenia, Leukopenia, Lymphopenia, and Anemia, correspondingly, for summary purposes. ^b15% of patients treated with SG experienced grade 2 treatment-related diarrhea.

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; GCSF, granulocyte colony-stimulating factor; pt, patient; TRAEs, treatment-related adverse events.

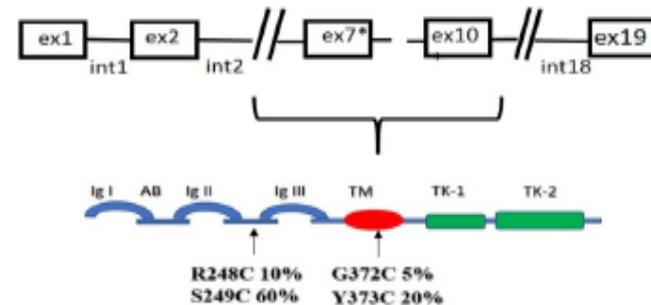
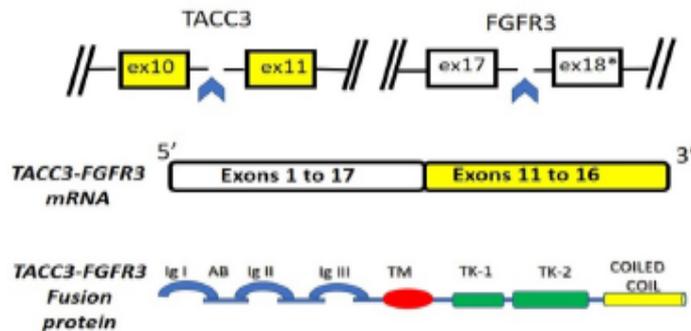
Enfortumab vedotin targets nectin 4-expressing UC



- Activité antitumorale suffisante pour poursuivre l'évaluation lors d'une étude de phase 3
- Multiples ADC en évaluation (TROP-2 ADC)

Erdafitinib targets FGFR-altered UC

20% des patients atteints d'un cancer urothélial infiltrant



Taux de réponse

40%

PFS médiane

5.5 mois

OS médiane

13 mois

Approuvé aux USA après
sels de platine et
altérations FGFR2/3

Panorama de l'immunothérapie dans le cancer de vessie métastatique en 2020

Double immunothérapie	NON
Induction par immunothérapie puis immuno-chimiothérapie	NON
Immunothérapie seule	NON
Immunothérapie + chimio en 1 ^{ère} ligne	NON à confirmer
Chimio puis maintenance immunothérapie	OUI => Avelumab en ATU

A venir : Les anticorps conjugués (Enfortumab vedotin, Sacituzumab Govitecan...) et les anti-FGFR chez les patients avec tumeurs mutées

CONCLUSIONS

- ❖ *La Chimiothérapie Cytotoxique: Traitement incontournable dans la PET des cancers de vessie.*
- ❖ *En situation Métastatique;*
 - *1^{ère} ligne: améliore la SG et la SSP.*
 - *2^{ème} ligne améliore la PFS.*
- ❖ *En situation Néo-Adjuvante ;*
 - *cT2-T4, M0 éligibles au Cisplatine.*
 - *améliore la survie et la réponse histo-pathologique.*
 - *pas de morbidité onco-chirurgicale supplémentaire.*
 - *profil de tolérance satisfaisante.*
 - *utilisation sous-optimale (21% des cas éligibles)*
- ❖ *En situation Adjuvante ;*
 - *impact sur la SG (discutable).*
 - *indications: pT3-T4 et/ou N+*
- ❖ *La Radio-Chimiothérapie si inéligibilité à un TRT onco-chirurgical.*
- ❖ *Des voies de Recherche Prometteuses en Immunothérapie dans les Cancers de Vessie Avancés sont en cours.*

Merci pour votre aimable attention !