




Disponible en ligne sur

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



Avancées et synthèse des derniers congrès : ASCO-GU, EAU, AUA, ASCO concernant la prise en charge médicale des cancers urothéliaux

What's New in 2009 about Urothelial Tumors?
Live from EAU, AUA and ASCO, ASCO-GU

D. Amsellem-Ouazana, C. Theodore, J. Irani,
S. Bernardini, J.-L. Bonnal, B. Chauvet, M. Colombel,
J.-L. Davin, G. Laurent, T. Leuret, M. Maidenberg,
C. Mazerolles, C. Pfister, M. Roupert, C. Roy, F. Rozet,
F. Saint, M. Soulié, J. Guillotreau*

Comité de cancérologie de l'AFU - Sous Comité Vessie CCAFU

MOTS CLÉS

Cancer de vessie ;
BCG ;
Métastases

Résumé

Lors des congrès de l'EAU et de l'AUA 2009, les principaux travaux concernant les carcinomes urothéliaux s'intéressait à l'intérêt de la classification T1a/b et ses conséquences thérapeutiques, aux dernières données des résultats de la BCG thérapie et au diagnostic photodynamique. A l'ASCO, les principaux travaux présentés portaient sur les traitements systémiques en adjuvants, en première ligne dans le traitement du cancer de vessie métastatique, notamment avec l'adjonction d'anti-angiogénique à la chimiothérapie, et dans le traitement conservateur en association à la radiothérapie.
© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Bladder carcinoma;
BCG;
Metastases

Summary

During the EAU and AUA congress in 2009, major work about the urothelial carcinoma was interested in the classification T1a / b and its therapeutic consequences, the last results of BCG therapy and photodynamic diagnosis. At ASCO congress, the main studies presented focused on the systemic treatment, in adjuvant situation, in first line treatment of metastatic bladder cancer, particularly with the addition of anti-angiogenic to chemotherapy, and in conservative treatment in association with radiotherapy.
© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : julienguillotreau@hotmail.fr (J. Guillotreau).

EAU-AUA 2009

De nombreux travaux ont porté sur l'intérêt de la sous classification T1a/T1b pour les tumeurs de vessie non infiltrantes le muscle. La série du CCAFU [1], regroupant 350 patients, 239 cas de T1a et 111 cas de T1b (dont 67,3 % des patients de Grade 3), rapporte des taux de survie sans récurrence identiques pour les deux groupes. En revanche, les survies sans progression, spécifique, globale sont supérieures dans les T1a comparées à celles des T1b même s'ils ont eu du BCG. Un autre abstract [2] rapportait des résultats semblables.

Par ailleurs, l'abstract 665-EAU [3] montrait l'absence de caractère pronostique de cette sous classification, contrairement à l'invasion vasculaire.

L'abstract 646-EAU [4] souligne l'intérêt de réaliser une deuxième RTUV surtout pour les T1b, après avoir étudié la progression à 20 mois. En effet, les T1a ont une progression estimée à 3,4 % contre 21,2 % pour les T1b. De plus, ces derniers présentent cinq fois plus de CIS associés au T1b. Les auteurs proposent donc de limiter cette deuxième résection aux T1b.

Concernant le diagnostic et traitement des TVNIM, deux abstracts ont rapporté la possibilité de réaliser, en consultation, sous anesthésie locale (gel de xylocaïne intrauréthrale), le diagnostic et le traitement de lésions d'allure superficielles, par Laser Holmium chez 15 patients sous anticoagulants [5] et à l'anse diathermique chez 33 patients, présentant des lésions de moins de 20mm de diamètre et de nombre inférieur à 6 (1773 AUA).

Concernant les traitements adjuvants, une étude rétrospective [6], multicentrique, de 1984 à 2006, pose la question de la protection du BCG au long terme, en évaluant le suivi de 136 tumeurs de stade T1 de Haut Grade, ayant eu 6 instillations de BCG en première intention. Pour une médiane de suivi de 6,5 ans (0,4-21,6), le taux de récurrence sur le mode TVNIM était de 35 %, le taux de progression en TVIM était de 30 % à 2,1 ans. Au-delà de 3 ans, le taux de progression était de 38 %.

Une étude randomisée, multicentrique [7] portant sur 252 TVNIM (Ta et T1 de haut grade) a comparé le traitement d'entretien par BCG plein dose 81mg (141 patients) *versus* par BCG réduction de dose 27mg (111 patients). Pour un suivi médian minimum de 6 ans dans les deux bras, il n'existait pas de différence entre les deux groupes en termes de taux de récurrences, de progression et de survie spécifique. Cela souligne l'intérêt du traitement d'entretien au 1/3 de dose, surtout en termes de tolérance.

Une méta-analyse d'études randomisées [8] regroupe 2820 patients, avec 53 % de Ta et 42 % de T1, 16 % de grade 3 (faible proportion), a comparé les traitements d'entretien, BCG *versus* mitomycine. Pour un suivi médian de 4,4 ans, le taux global de récurrences était de 43 %. Il n'existait pas de différences en termes de délai de récurrence. Le traitement par BCG avec entretien permet une réduction de risque de 32 %. Par ailleurs, ce traitement serait supérieur au traitement par mitomycine pour les récurrences. Cependant, il n'existait pas de différence en termes de progression, de survies globale et spécifique.

Concernant le diagnostic photo dynamique, une première étude multicentrique [9] (1010 EAU = 1909 AUA) qui inclut 766 patients, de phase III, en intention de traiter, chez des

patients présentant des tumeurs à haut risque de récurrence. L'Hexvix® permettait de détecter dans 17 % des cas au moins une lésion Ta/T1 en plus, en sachant que les patients étaient leur propre témoin. De même, 41 cas de CIS ont pu être diagnostiqués, dont 32 % uniquement grâce à l'Hexvix®. Sur les 402 patients ayant récidivé sur la forme Ta/T1, il y avait significativement moins de récurrence à 9 mois dans le groupe Hexvix® (36 vs 46 %).

Une autre étude européenne de phase III (1906 AUA) montre des résultats moins en faveur de l'Hexvix®. Quand le patient est son propre témoin, le taux de détection des lésions est supérieur sous Hexvix® comparé à celui sous lumière blanche. Cependant, il n'existait pas de différence significative en termes de détection du CIS, et de tumeurs multifocales. De même, il n'y avait aucune différence significative en termes de survie sans récurrence ou sans progression.

Un autre abstract rapporte une bonne sensibilité (76 %) mais une mauvaise spécificité (43 %), ce qui souligne le problème des faux positifs. Les facteurs de risque de faux positifs seraient le sexe féminin, un antécédent de RTUV dans les 90 jours avant, et une instillation de BCG récente.

Une méta-analyse sur 27 études [10] rapporte une sensibilité supérieure de l'Hexvix® sur la lumière blanche, surtout dans les tumeurs à haut risque. La spécificité de l'Hexvix® reste cependant plus faible que celle en lumière blanche. L'Hexvix® permet d'augmenter le temps survie sans récurrence et de diminuer le nombre de tumeurs résiduelles, mais sans preuve formelle de diminution du taux de récurrence ou progression.

Concernant l'épidémiologie des tumeurs de la voie excrétrice supérieure (TVES), une étude néerlandaise (364 AUA), évoluant de 1995 à 2005, rapporte un sex ratio de 2/1, une incidence de 3 % par an, en augmentation passant de 1,64 à 2,4 cas pour 100 000, une augmentation des grades tumoraux de type 3, une augmentation de la fréquence des tumeurs invasives, et une augmentation non significative des procédures endoscopiques.

Plusieurs études ont analysé les facteurs pronostiques dans le cadre des TVES. La race et le sexe n'ont aucune incidence pronostique (366 AUA). L'âge [11] (120 EAU, 366 AUA), le stade tumoral (366 AUA), le caractère sessile de la tumeur quel que soit le grade (190 et 383 AUA), et la localisation pyélique (381 AUA) apparaissent comme des facteurs de mauvais pronostic.

Concernant la prévention des localisations vésicales post néphro-urétérectomie, une étude prospective, randomisée, en intention de traiter, dénommée ODMIT C [12] (378 AUA) a évalué l'intérêt de réaliser une instillation de mitomycine MMC le jour de l'ablation de la sonde vésicale après néphro-urétérectomie, chez 284 patients. Le taux de récurrences était diminué dans le groupe traité *versus* surveillé (17 % *versus* 26 %). Le nombre de patient nécessaire pour éviter une récurrence vésicale dans l'année suivant chirurgie serait de 10, en pratiquant une IPOP le jour de l'ablation de la sonde vésicale.

ASCO 2009

Trois essais ont été rapportés en 2009 dans la prise en charge des TVIM.

Le premier a étudié le traitement adjuvant [13]. Sur 521 patients N-, 272 étaient p53+, et dans ce groupe, 158 patients ont refusé la randomisation. Au total, seuls 58 patients ont reçu le traitement adjuvant MVAC et 58 patients ont été surveillés. Il n'y a pas eu d'évidence de différence significative en termes de récurrence et de survie globale. Concernant la chimiothérapie adjuvante, il n'y avait pas d'intérêt pronostique du p53 seul.

La deuxième étude [14] concerne le traitement de première ligne des patients métastatiques étudiant l'association d'un protocole modifié de gemcitabine-cisplatine avec bévaccizumab. L'objectif principal était la survie sans progression, avec un objectif de 11,5 mois. La toxicité (surtout thrombo-embolique) a été très importante et limitante. 42 % des patients ont dû arrêter le traitement du fait de la toxicité. Même si les résultats en termes de réponse sont bons, cette étude incite à la prudence dans l'introduction de traitements anti-angiogéniques dans les tumeurs de vessie.

Enfin, un essai [15], portant sur 200 patients, dont la médiane d'âge était de 74 ans, ayant une TVIM unifocale, a comparé l'association CT-RT standard à l'association CT-RT ciblée. Le but était de diminuer la toxicité. Les résultats sont intéressants en termes de contrôle local, car 71 % des patients ayant eu une RT ciblée avaient un contrôle local à 2ans. Cependant, il n'existait pas de baisse notable de la toxicité.

Conflits d'intérêts

S. Bernardini, J.-L. Bonnal, B. Chauvet, J.-L. Davin, M. Maidenberg, C. Mazerolles, F. Rozet : les auteurs n'ont pas transmis leurs conflits d'intérêts.

J. Irani : invitations en qualité d'intervenant (sanofi-aventis).

T. Leuret : Essai clinique en qualité d'investigateur principal, coordinateur ou expérimentateur principal (Oenobio) ; Essai clinique en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Lilly, Takeda, Ipsen, AstraZeneca) rapport d'expertise, activité de conseil et invitations en qualité d'intervenant (AMGEN, AstraZeneca, Astellas, GSK, Ipsen, Wyeth, Novartis, sanofi-aventis, Pfizer, Takeda).

D. Amsellem-Ouazana, C. Theodore, M. Colombel, G. Laurent, C. Pfister, M. Rouprêt, C. Roy, F. Saint, M. Soulié, J. Guillotreau : aucun conflit d'intérêts déclaré.

Références

- [1] Favier d'Arcier B, Celhay O, Pfister C, Soulié M, Roset F, Rouprêt M, et al. T1urothelial cell carcinoma: prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1A/B). 24th annual EAU congress. Abstract 661. Eur Urol suppl 2009;8:661.
- [2] Caviezel A, Klein J, Iselin CE. Prognostic value of the sub-classification T1 in the micro-invasive bladder cancer on a medium term basis. Eur Urol suppl 2009;8:286;abstract 664.
- [3] Olsson HOM, Jahnsen S. Sub staging of T1 bladder tumours. Eur Urol suppl 2009;8:287;abstract 665.
- [4] Raventos Busquets CX, Orsola A, Cecchini, et al. Second-TUR of initial high grade T1 bladder cancer after-BCG and according to lamina propria invasion microstaging (T1 a/b). Eur Urol suppl 2009;8:282;abstract 646.
- [5] Finch WJG, Habib MR, Banerjee GK. Holmium laser ablation of recurrent superficial bladder tumours under topical anaesthesia using a flexible cystoscope in anticoagulated patients. Eur Urol suppl 2009;8:374;abstract 1015.
- [6] Kakiashvili D, Van Rhijn BWG, Jewett MAS et al. Long-term follow-up for primary T1 high-grade bladder cancer. Does BCG really prevent progression? Eur Urol suppl 2009;8:282;abstract 645.
- [7] Unda M, Madero R, Solsona E et al. Long-term follow up of the effectiveness of standard dose BCG (81mg connaught strain) comparing with a three fold reduce dose (27mg) in high risk non muscle invasive bladder cancer. CUETO group. Eur Urol suppl 2009;8:284;abstract 655.
- [8] Malmström PU, Sylvester R, Crawford ED, et al. Immunotherapy or chemotherapy as local therapy of urinary bladder cancer - which is the most effective? Report on a meta-analysis of the long-term outcome of randomized studies comparing intravesical mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guerin for non-muscle invasive bladder cancer. Eur Urol suppl 2009;8:283;abstract 651.
- [9] Stenzl AS, Roessler WR, Fradet YF, et al. Hexvix® fluorescence cystoscopy improves detection and resection of papillary bladder cancer and reduces early recurrence: a multicentre, prospective, randomized study. Eur Urol suppl 2009;8:373;abstract 1010.
- [10] Mowatt G., N'Dow J, Shihua Z et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy. Eur Urol suppl 2009;8:373;abstract 1011.
- [11] Cottrell A, McPhail S, Ayres B, et al. Prognostic factors for upper tract transitional cell carcinoma and metachronous urothelial tumours: evaluating 888 patients from the BAUS Section of Oncology Urological Cancer Observatory Project. Eur Urol suppl 2009;8:150;abstract 120.
- [12] O'Brien TS. ODMIT C: a prospective randomised multicentre trial of a single post-operative dose of intravesical mitomycin C to prevent bladder cancer formation following nephroureterectomy for upper tract TCC (UTTCC). Eur Urol suppl 2009;8:373;abstract 1013.
- [13] Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, et al. Randomized trial of p53 targeted adjuvant therapy for patients (pts) with organ-confined node-negative urothelial bladder cancer. J Clin Oncol 2009;27:abstr 5017.
- [14] Hahn NM, Stadler WM, Zon RT, et al. A multicenter phase II study of cisplatin (C), gemcitabine (G), and bévaccizumab (B) as first-line chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma (UC): Hoosier Oncology Group GU-0475. J Clin Oncol 2009 ; 27 : abstract 152.
- [15] Huddart RA, James ND, Adab F et al. BC2001: a multicenter phase III randomized trial of standard versus reduced volume radiotherapy for muscle invasive bladder cancer (ISCRTN: 68324339). J Clin Oncol 2009 ; 27: abstract 948.