

Les journées scientifiques de L'Institut Servier

19^e colloque 2019

**Les révolutions thérapeutiques en cancérologie :
comment les intégrer ?**

Cancers urologiques

Philippe Beuzeboc

Département d'Oncologie Médicale et de Soins de Support, Hôpital Foch,
Suresnes, France

Abstract

Aujourd'hui, la classification moléculaire des cancers urologiques permet de mettre en œuvre des stratégies thérapeutiques toujours plus ciblées en fonction de biomarqueurs moléculaires. Ainsi, dans les cancers du rein à cellules claires, trois nouvelles autorisations de mise sur le marché ont été enregistrées en 2019 pour des combinaisons de molécules supérieures au standard recommandé. Dans les cancers de la prostate, la mise en évidence d'anomalies au niveau des gènes de réparation de l'ADN a amené à tester, avec succès, des inhibiteurs de PARP, seuls ou en association avec les nouvelles hormonothérapies. Enfin, la récente classification moléculaire des cancers de la vessie a permis le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, comme l'utilisation d'inhibiteurs pan-FGFR ou d'anticorps conjugués à des cytotoxiques.

CANCERS DU REIN À CELLULES CLAIRES

Jusque dans les années 2016-2017, le paysage thérapeutique des cancers du rein à cellules claires était constitué de traitements anti-angiogéniques (sunitinib, bévacicumab, sorafénib, pazopanib, axitinib), d'inhibiteurs de mTOR (temsirolimus, évérolimus) et d'un traitement ciblant les voies VEGF/Met/AXL comme le cabozantinib. Par la suite, les premières immunothérapies sont apparues (nivolumab) et en 2018, les associations d'immunothérapies, comme le nivolumab plus l'ipilimumab, ont montré des effets plus importants que le sunitinib en termes de survie globale des patients atteints de carcinome rénal avancé à cellules claires dans l'étude CheckMate 214.^[1] Ces résultats ont conduit l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) à recommander cette association dans les formes à haut risque et à risque intermédiaire.

L'année 2019 a été marquée par deux nouvelles associations de traitements antiangiogéniques et d'immunothérapies. Deux essais thérapeutiques, JAVELIN 101 et KEYNOTE-426, ont montré que des associations d'avélumab plus axitinib et de pembrolizumab plus axitinib étaient plus efficaces que le sunitinib en monothérapie.^[2, 3] Un éditorial récent a fait le point entre les trois études^[4] et a montré une supériorité en termes de survie globale pour les associations nivolumab plus ipilimumab et axitinib plus pembrolizumab, et en termes de survie sans progression pour l'association avélumab plus axitinib. On peut être raisonnablement optimiste compte tenu de ces premiers résultats qui ont montré, avec l'association nivolumab plus ipilimumab, un taux de 9 % de réponses complètes pour des maladies métastatiques qui étaient auparavant résistantes à tous les traitements. Bien sûr, il sera important de considérer les effets secondaires de ces combinaisons qui peuvent aussi générer des toxicités importantes.

Aujourd'hui nous assistons à une véritable révolution ; pas moins de trois nouvelles autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été enregistrées en 2019 et l'actualisation des recommandations comme la gestion des remboursements des nouveaux traitements devient problématique. Ainsi, en deux ans, trois nouvelles molécules présentent une efficacité supérieure au standard, ce qui rend complexe la mise à jour des recommandations. On constate aujourd'hui que les recommandations de deux instances européennes peuvent être différentes, l'ESMO n'intégrant "pas encore les associations anti-angiogéniques plus immunothérapies alors que l'*European Association of Urology* (EAU) l'a déjà fait.^[5]

Evidemment, cela impacte les recommandations de deuxième intention qui se déclinent en fonction de ce qui est autorisé en première ligne.

Quels sont les progrès à venir dans les cancers du rein à cellules claires métastatiques ?

Les données d'une étude française de phase II (BIONIKK, NCT02960906) sont attendues. Les résultats devraient permettre de distinguer les patients en fonction de quatre signatures, avec 4 expressions différentes de gènes selon un panel de 35 gènes évalués (*Ccrcl* : tumeur froide immunogène, *Ccrcc2* : signature angiogénique, *Ccrcc3* : expression normale des gènes du rein, *Ccrcc4* : phénotype inflammatoire). L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le taux de réponse objective (ORR) en fonction des groupes moléculaires et du traitement assigné (nivolumab en monothérapie, nivolumab combiné à l'ipilimumab ou TKI: sunitinib ou pazopanib). Selon la nature de la signature, on devrait pouvoir établir quand un traitement par immunothérapie est indiqué ou non.

CANCERS DE LA PROSTATE

Dans les cancers prostatiques résistants à la castration métastatiques (CPRCm), d'importants progrès ont été réalisés avec l'arrivée des nouvelles hormonothérapies, qui ont permis d'augmenter à la fois la durée et la qualité de vie des patients. Pour autant, au cours du traitement par hormonothérapie, qui dure souvent plusieurs années, apparaissent un certain nombre d'événements moléculaires, notamment en phase métastatique, qui impliquent des gènes de réparation de l'ADN et la voie PI3K.^[6]

En 2015, une analyse transcriptomique a séquencé 150 tumeurs résistantes à la castration, traitées déjà par chimiothérapie/hormonothérapie, afin de mettre en évidence de nouvelles cibles moléculaires.^[7] Les mutations et amplifications observées étaient le plus souvent localisées sur le récepteur des androgènes. Environ 20 % des cancers de la prostate à des stades avancés présentaient des anomalies sur des gènes de réparation de l'ADN (*BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51*...), et au moins un tiers des patients présentaient la perte de fonction du gène *Phosphatase and TENsin homolog (PTEN)*. L'identification de ces cibles a permis d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques qui ont changé les pratiques, comme l'utilisation d'inhibiteurs de PARP, d'AKT ou encore des voies d'entrée dans le cycle cellulaire. Une étude randomisée de phase II a par exemple montré l'intérêt d'associer un inhibiteur d'AKT, l'ipatasertib, avec une nouvelle hormonothérapie comme l'abiratérone, pour des patients dont la fonction *PTEN* était délétée.^[8] Le recrutement de l'étude de phase III est terminé et les résultats devraient être obtenus dans un an ou deux.

La découverte majeure a été la mise en évidence d'anomalies au niveau des gènes de réparation de l'ADN dans un pourcentage très élevé de cas. Une étude a regroupé les données de séquençage à la recherche de mutations germinales sur 20 gènes de réparation de l'ADN associés à un syndrome de prédisposition au cancer autosomique dominant. Ces données concernaient 692 patients provenant de 8 institutions, atteints d'un cancer de la prostate documenté, sans critère de sélection familiale. Quatre-vingt-quatre mutations germinales sur 16 gènes ont ainsi été identifiées chez 82 hommes (11,8 %).^[9] Au total, 44 % des anomalies portaient sur les gènes de réparation de type *BRCA2*, ce qui a permis d'envisager l'utilisation d'inhibiteurs de PARP qui ont également un développement très important dans les cancers de l'ovaire et dans les cancers du sein. Un essai thérapeutique de phase II a montré chez 50 malades atteints d'un CPRCm et multi-traités que l'olaparib présentait une activité anti-tumorale dans les 20-30 % des cas de CPRCm sporadiques présentant une anomalie de la réparation de l'ADN (De Bono et al, communication orale à l'ASCO-GU, 2020). Ceci encourage donc à adresser ces patients pour les intégrer dans des essais de traitements personnalisés tant que les nouvelles approches de séquençage du génome (NGS) ne sont pas accessibles en pratique. Bien sûr, des études complémentaires sont nécessaires et aujourd'hui, dans les cancers de la prostate, plusieurs anti-PARPs (olaparib, rucaparib, talazoparib, niraparib) sont testés, seuls ou en association avec les nouvelles hormonothérapies. Quelques résultats intéressants ont aussi déjà été obtenus dans le CPRCm avec des inhibiteurs de PARP associés à des immunothérapies.^[10]

Dans l'essai PROfound, les tumeurs de 2792 patients présentant un CPRCm ont été séquencées, à la recherche d'anomalies sur des gènes de réparation de l'ADN.^[11] Les résultats ont mis en évidence de fréquentes (27,9 %) altérations des gènes de réparation de l'ADN dans ces cancers de prostate métastatiques, dont 8,7 % impliquant *BRCA2* (contre 1,2 % dans la population générale) ; or les cancers de prostate mutés *BRCA2* touchent des sujets jeunes. Dans cet essai, l'olaparib a été comparé à de nouveaux agents hormonaux (enzalutamide ou abiratérone) dans deux groupes: un groupe d'hommes présentant des mutations *BRCA1*, *BRCA2* et *ATM* et un deuxième groupe présentant une gamme de 12 autres gènes de réparation de l'ADN défectueux, plus rarement impliqués. Les résultats ont été sans équivoque: dans la cohorte présentant des altérations des gènes *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM*, la survie sans progression médiane était de 7,39 mois avec l'olaparib comparativement à 3,55 mois avec un traitement hormonal. Il a été observé une tendance à l'amélioration de la survie, mais il faudra attendre l'analyse finale. Il s'agit du premier essai de phase III portant spécifiquement sur des tumeurs présentant une altération moléculaire ciblée. Ces données montrent que, à l'instar des cancers du sein et du poumon, le cancer de la prostate n'est pas une seule maladie, mais qu'il est composé de nombreuses maladies différentes. Aussi devons-nous commencer à identifier le profil génomique de différents groupes de patients afin de pouvoir les traiter avec une thérapie ciblée adaptée.

CANCER DE LA VESSIE

La classification moléculaire des cancers urothéliaux est récente^[12] et va sans doute permettre de décliner des traitements plus ciblés en fonction des anomalies génomiques (**Figure 1**). Aujourd'hui des immunothérapies sont proposées en deuxième ligne de traitement des cancers urothéliaux métastatiques. Aux Etats-Unis, cinq molécules (atézolizumab, avélumab, durvalumab, nivolumab et pembrolizumab) sont enregistrées dans cette indication. En France, l'étude KEYNOTE-045 a été l'essai pivot pour l'obtention de l'AMM du

pembrolizumab chez les patients ayant un cancer urothélial avancé en récurrence ou en progression après une chimiothérapie à base de platine. Les résultats ont montré une médiane de survie globale de 10,3 mois dans le bras pembrolizumab (200 mg tous les 21 jours) versus 7,4 mois dans le bras chimiothérapie (taxol, docétaxel, ou vinflunine). Le bénéfice en survie globale a été confirmé dans le temps avec une médiane de survie globale de 10,3 mois versus 7,3 mois avec un suivi médian de 27,7 mois.^[13, 14]

Figure 1. Classification moléculaire des cancers urothéliaux.

Modifié de la Référence [12]: Eur Urol 77:420-33, Kamoun et al. Bladder cancer molecular taxonomy group. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. © 2020 avec permission d'Elsevier.

	24%	8%	15%	15%	35%	3%
	Papillaire luminal	Luminal non spécifié	Luminal instable	Luminal instable	Basal/squameux	Neuroendocrine-like
Différenciation	Urothélial / luminal				Basal	Neuroendocrine
Mécanismes oncogènes	FGFR3 + PPARG + CDKN2A-	PPARG +	PPARG + E2F3 +, ERBB2 + Instabilité génomique cycle cellulaire		EGFR +	TP53 -, RB1 -, Cycle cellulaire +
Mutations	FGFR3 (40%), KDM6A (38%), STAG2 (22%)	ELF3 (35%)	TP53 (76%), ERCC2 (22%) TMB +, APOBEC +			TP53 (94%) RB1 (39%)
Infiltrat stromal		Fibroblastes		Muscle lisse Fibroblastes Myofibroblastes	Fibroblastes Myofibroblastes	
Infiltrat immunitaire				Cellules B	Cellules CD8T Cellules NK	
Histologie	Morphologie papillaire (59%)	Variantes micropapillaires (59%)			Différenciation squameuse (42%)	Différenciation neuroendocrinienne (72%)
Clinique	Étape T2	Patients âgés (80+)			Femmes + Étape T3/T4 +	
Survie globale médiane (années)	4	1.8	2.9	3.8	1.2	1

Les altérations des récepteurs de la famille FGFR sont fréquentes dans les carcinomes urothéliaux (20-25 %), notamment les mutations FGFR3 qui sont plus souvent retrouvées dans les tumeurs lumineales (jusqu'à 30 %). L'erdafitinib est un inhibiteur oral pan-FGFR (FGF-R 1-4) qui a été testé dans une étude de phase II incluant 99 patients atteints d'une tumeur avancée ou métastatique avec des altérations de FGFR. Ces patients ont été traités à la dose de 8 mg/j avec la possibilité de titration à 9 mg/j en continu. Les résultats ont montré un taux de réponse de 40 %, dont 3 % de réponse complète (des réponses qui pouvaient être durables) avec au total 76 % de réduction de la taille de leur tumeur.^[15] Ce type de thérapeutique ciblée est donc particulièrement pertinent aujourd'hui dans les cancers de la vessie afin de maximiser l'efficacité. Les premiers résultats de BISCAY (NCT02546661), un essai de phase Ib de thérapie immunitaire combinée portant sur les inhibiteurs thérapeutiques ciblés (FGFR1,2,3, PARP, TORC 1 + 2) avec un groupe PD-L1 en monothérapie (durvalumab), ont également montré des taux de réponse de 20 à 36 % chez des patients présentant des mutations spécifiques et recevant un traitement ciblé. Ces données soulèvent des questions stimulantes sur les futures stratégies de traitement des carcinomes urothéliaux métastatiques.

Enfin des anticorps conjugués comme l'enfortumab védotin ont donné des résultats encourageants.^[16, 17] L'enfortumab védotin est composé d'un anticorps monoclonal ciblant la nectine-4, conjugué par un linker à l'auristatine E, un poison du fuseau. Le cytotoxique est libéré à l'intérieur de la cellule après internalisation de l'anticorps. La nectine-4 est une molécule transmembranaire d'adhésion cellulaire, fortement exprimée dans les cancers urothéliaux (93 %). Une étude de phase I d'escalade de dose et d'expansion, réalisée chez 112

patients atteints d'un cancer urothélial métastatique, traités à la dose de 1,25 mg/kg, a mis en évidence un taux de réponse globale de 41 % avec 4 % de réponse complète et une médiane de durée de réponse de 5,75 mois. De plus, quand le pembrolizumab est associé à l'enfortumab, presque tous les patients répondent au traitement. Un autre anticorps conjugué, le sacituzumab govitécan, est actuellement en expérimentation.^[18]

Ainsi, allons-nous disposer demain de nouveaux traitements dans les cancers de la vessie, qui étaient, jusqu'à présent, un parent très pauvre de l'oncologie. Rappelons qu'en 25 ans, aucune nouvelle molécule n'avait été agréée avant les progrès actuels.

RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

- [1] [Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren FO, Melichar B, Choueiri TK et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378:1277-90.](#)
- [2] [Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380:1103-15.](#)
- [3] [Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380:1116-27.](#)
- [4] [Escudier B. Combination therapy as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380:1176-8.](#)
- [5] [Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernandez-Pello S et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. Eur Urol 2019;75:799-810.](#)
- [6] [Nava RD, Rescigno P, Liu D, Yuan W, Carreira S, Lambros MB et al. Immunogenomic analyses associate immunological alterations with mismatch repair defects in prostate cancer. J Clin Invest 2018;128:4441-53.](#)
- [7] [Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. Cell 2015;161:1215-28.](#)
- [8] [de Bono JS, De GU, Rodrigues DN, Massard C, Bracarda S, Font A et al. Randomized phase ii study evaluating akt blockade with ipatasertib, in combination with abiraterone, in patients with metastatic prostate cancer with and without PTEN loss. Clin Cancer Res 2019;25:928-36.](#)
- [9] [Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De SN, Abida W, Beltran H et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:443-53.](#)
- [10] [Karzai F, VanderWeele D, Madan RA, Owens H, Cordes LM, Hankin A et al. Activity of durvalumab plus olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer in men with and without DNA damage repair mutations. J Immunother Cancer 2018;6:141.](#)
- [11] [de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020;382:2091-102.](#)
- [12] [Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjö Dahl G, Robertson AG, Seiler R, et al. Bladder cancer molecular taxonomy group. a consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2020;77:420-33.](#)
- [13] [Bellmunt J, de WR, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376:1015-26.](#)
- [14] [Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow-up. Ann Oncol 2019;30:970-6.](#)
- [15] [Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2019;381:338-48.](#)
- [16] [Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, McGregor BA, Heath EI, Yu EY et al. Pivotal Trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. J Clin Oncol 2019;37:2592-600.](#)
- [17] [McGregor BA, Sonpavde G. Enfortumab Vedotin, a fully human monoclonal antibody against Nectin 4 conjugated to monomethyl auristatin E for metastatic urothelial carcinoma. Expert Opin Investig Drugs 2019;28:821-6.](#)
- [18] [Fenn KM, Kalinsky K. Sacituzumab govitecan: antibody-drug conjugate in triple-negative breast cancer and other solid tumors. Drugs Today \(Barc \) 2019;55:575-85.](#)