

Chimiothérapie néoadjuvante dans cancer de vessie infiltrant le muscle

W. LAOUACHRA

M .OUKKAL

**Clinique d'oncologie médicale Amine
Zirout beau fraisier**

Introduction

- Le cancer de vessie se situe au 6^{eme} rang des cancers les plus fréquents, âge moyen au diagnostic est 70 ans.
- Le traitement est essentiellement chirurgical pour le cancer de vessie infiltrant le muscle associé à une chimiothérapie néo adjuvante, ou adjuvante pour les formes localisé.

Premier cas

- Mr A.A 72 ans aux antécédents de Tabagisme depuis l'âge de 25 ans suivi a notre clinique d'oncologie médicale (COMAZ) pour une chimiothérapie néoadjuvante d'un carcinome urothélial vésicale classé T2 N0 M0 , le patient a reçu 05 cures de chimiothérapie à base de Gemcitabine –Cisplatine ;la TDM Thoraco – Abdomino-pelvienne d'évaluation a montré une bonne réponse radiologique (persistance d'un épaissement vésicale de 10mm) pas d'adénopathies .Opéré en Mars 2017 par une cystectomie, dérivation urinaire et curage ganglionnaire bilatéral.

- L'examen anatomopathologique a conclu à un remaniement inflammatoire sans évidence de reliquat Tumoral ,02 ganglions réactionnels.
- Dernière évaluation en mars 2022 par une TDM thoraco –Abdomino-pelvienne qui ne retrouve aucune lésion.

Deuxième cas

- Mme A.F âgé de 66 ans suivie à notre service d'oncologie médicale Amine Zirout pour chimiothérapie néoadjuvante d'une néoplasie de vessie infiltrante classé T2 a N0 M0.
- La patiente a reçu 04 cures de chimiothérapie type Gemcitabine –Cisplatine ; l'évaluation radiologique faite par TDM thoraco Abdomino Pelvienne objectivant la persistance d'un discret épaissement pariétal vésical postérieur ; absence des adénopathies. Opéré en Juillet 2018 par pelvectomie antérieur curage ganglionnaire bilatéral

- L'étude histopathologique a conclu à un remaniement inflammatoire sans évidence de reliquat Tumoral viable , 13 ganglions réactionnels.
- Dernier contrôle fait en Décembre 2021 par une TDM Thoraco Abdomino-pelvienne qui ne retrouve aucune lésion.

CT néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante a pour objectif d'éradiquer les micro métastases et d'éviter l'implantation des cellules tumorales circulantes au moment de la chirurgie ; de réduire la taille de la tumeur et de faciliter le geste chirurgical et de prolonger la survie du patient.

Elle est recommandée pour des patients en capacité de recevoir une polychimiothérapie à base de cisplatine c'est-à-dire patients avec une clairance supérieure à 60ml/min et patients OMS 0 et 1

Pour des patients ayant une fonction rénale **entre 50 et 60 mL/min**, l'indication de la chimiothérapie néo- adjuvante peut être discutée au cas par cas en RCP.

Dans le cas de patients dits « *unft* » pour une chimio- thérapie néo-adjuvante optimale, soit du fait d'une fonction rénale altérée, soit du fait d'un mauvais état général ou d'un âge ne permettant pas l'utilisation d'un protocole optimal, la cystectomie seule est indiquée.

Privilégier CT néoadjuvante chez les patients < fit <

- * Bénéfice en survie
- * Chimiothérapie a base de CDDP
- * Nécessite une parfaite coordination entre urologues et oncologues
- * Ne dispense pas d'une chirurgie de bonne qualité (curage).

Chez les patients <unfit>

*Aucun bénéfice

*Pas de chimiothérapie périopératoire
si celle -ci n'est pas a base de CDDP

Une réévaluation par TDM TAP est recommandée après la dernière cure de chimiothérapie néoadjuvante afin de s'assurer l'absence de progression et de valider la cystectomie

Indications et délai

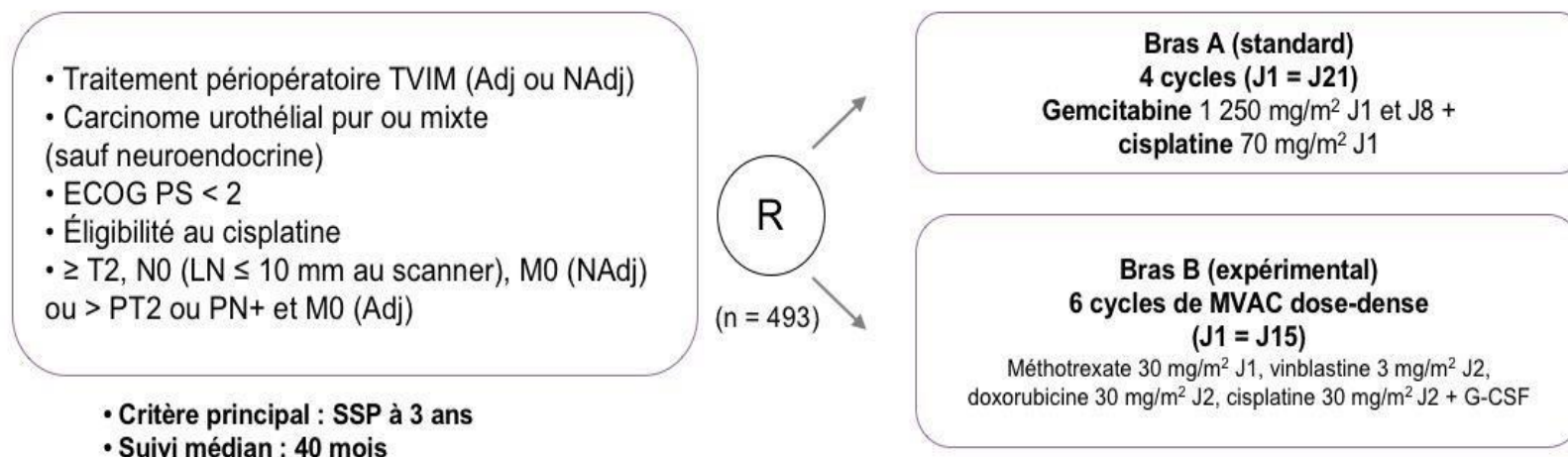
La cystectomie, précédée d'une chimiothérapie néo- adjuvante à base de sels de platine est le traitement curatif de référence

La chimiothérapie néo-adjuvante (ou la cystectomie radicale en l'absence de chimiothérapie néo-adjuvante) doit être proposée dans un délai optimal **inférieur à 8 semaines et maximal de 12 semaines après le diagnostic de TVIM .**

Lorsqu'une chimiothérapie néo-adjuvante a été effectuée, la prise en charge chirurgicale doit être réalisée dans **les 10 à 12 semaines après la dernière cure de chimiothérapie .**

Étude VESPER : quelle chimiothérapie néoadjuvante dans les TVIM ? (1)

- Étude française multicentrique menée chez des patients porteurs d'une tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM)
- Comparaison de 2 schémas de chimiothérapie en périopératoire : 4 cycles de cisplatine/gemcitabine (CG) ou 6 cycles de MVAC dose-dense (J1 = J15)
 - Administration en adjuvant (Adj) ou néoadjuvant (NAdj) au choix des investigateurs

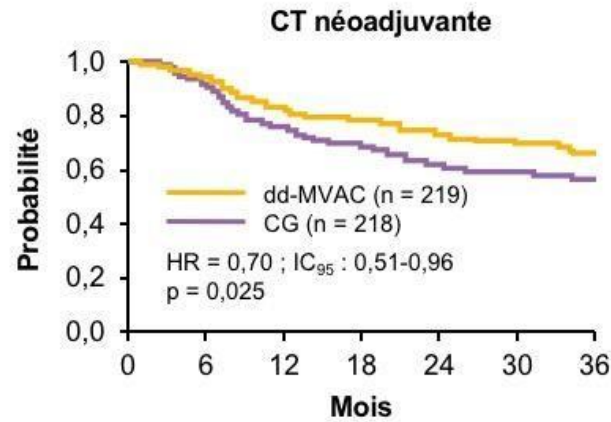
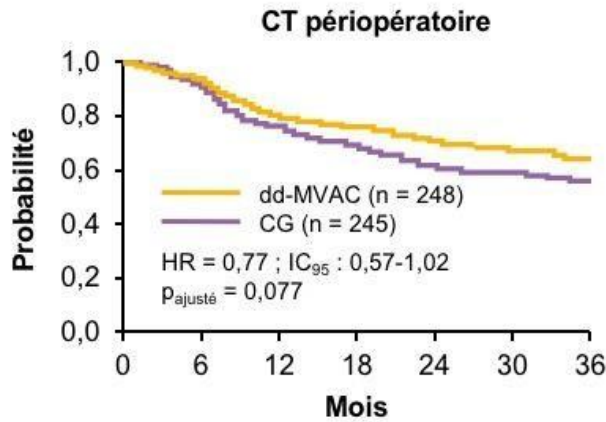


- 500 patients inclus entre février 2013 et mars 2018 dans 28 centres ; 493 patients évaluable en ITT
 - 88 % en situation NAdj (n = 437)
- 60 % des patients du bras dd-MVAC ont reçu les 6 cycles prévus ; 84 % des patients du bras CG ont reçu les 4 cycles prévus

		GC	dd-MVAC
		n = 245	n = 248
Demography			
Age		63 [59 – 69]	63 [58 – 68]
Sex	Male	206 (84%)	202 (81%)
	Female	39 (16%)	46 (19%)
Peri-operative chemotherapy			
	Adjuvant	26 (11%)	30 (12%)
	Neoadjuvant	219 (89%)	218 (88%)
Staging at randomization (adjuvant CT only)			
	pT3 N0	3 (12%)	9 (30%)
	pT4 N0	4 (15%)	3 (10%)
	pN+	19 (73%)	18 (60%)
Staging at randomization (neoadjuvant CT only)			
	cT2 N0	207 (95%)	197 (90%)
	cT3 N0	8 (3.7%)	12 (5.5%)
	cT4 N0	4 (1.8%)	9 (4.1%)
Cystectomy (neoadjuvant CT only)			
	Not performed	21 (9.6%)	19 (8.7%)
	Performed	198 (90%)	199 (91%)
Pathological response (neoadjuvant CT +cystectomy performed only)			
	ypT0 N0	71 (36%)	84 (42%)
	ypTis,Ta or T1 and ypN0	27 (14%)	42 (21%)
	ypT2 N0	26 (13%)	28 (14%)
	≥ ypT3 or ypN+	73 (37%)	43 (22%)
	Uncertain staging	1	2

Étude VESPER : quelle chimiothérapie néoadjuvante dans les TVIM ? (2)

Survie sans progression



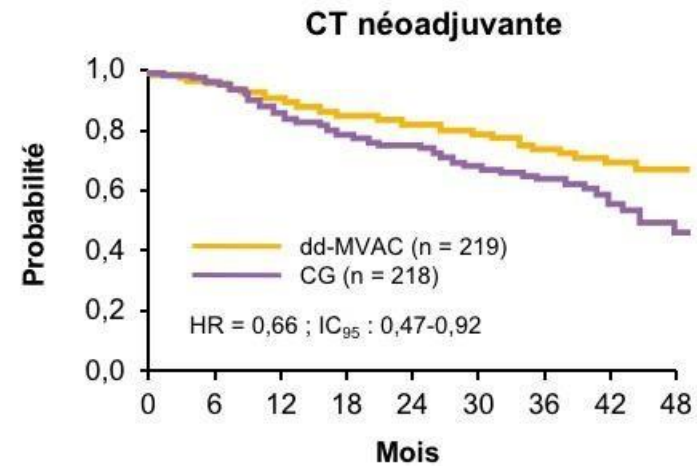
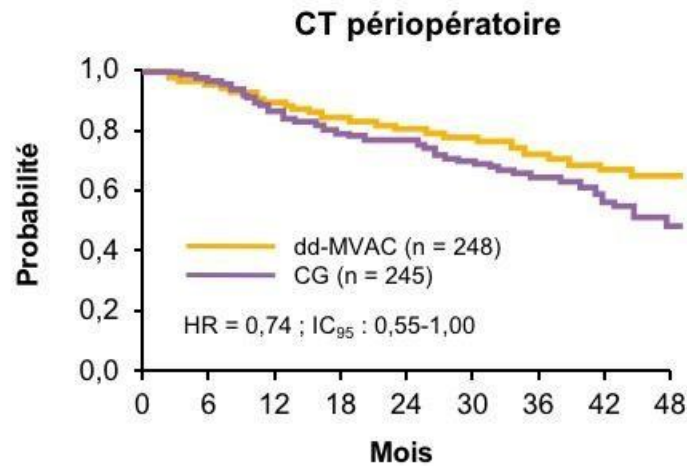
Taux de SSP à 3 ans en situation néoadjuvante
- 66 % bras dd-MVAC
- 56 % bras CG

Réponse pathologique (uniquement CT néoadjuvante + cystectomie réalisée)

	CG	dd-MVAC
ypT0 N0	71 (36 %)	84 (42 %)
ypTis, TA ou T1 et ypN0	27 (14 %)	42 (21 %)
ypT2 N0	26 (13 %)	28 (14 %)
≥ ypT3 ou ypN+	73 (37 %)	43 (22 %)

Étude VESPER : quelle chimiothérapie néoadjuvante dans les TVIM ? (3)

Survie globale



- Tolérance attendue pour chacun des protocoles : plus de nausées (10 versus 3 %), d'asthénies (14 versus 4 %) et d'anémies (22 versus 8 %) avec le dd-MVAC versus CG, taux de neutropénies fébriles non significativement différent (6,5 versus 2,4 %)
- **Le schéma dd-MVAC doit être le nouveau standard de chimiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints de TVIM**
- **Amélioration de la réponse pathologique et de la SSP à 3 mois**
- **Les données de survie globale sont encore immatures**

- Toxicité (conforme à celle attendue)
 - plus de nausées (10 vs 3 %), d'asthénies (14 vs 4 %) et d'anémies (22 vs 8 %) avec le MVAC-dd vs CG.
 - taux de neutropénies fébriles comparable (6,5vs 2,4 %).

- MVAC dd en péri-opératoire associé à bénéfice en PFS à 3 ans
- Amélioration du contrôle local en néo adjuvant
 - -> MVAC dd : nouveau standard dans cette indication
- Mais : question du nombre de cycles 4/6?
 - question de la comparaison aux thérapies ciblées/immunothérapies

Recommandations : chimiothérapie périopératoire

Situation néo- adjuvante

PS \leq 1
et Clairance
 \geq 60 mL/min

MVAC
ou HD-MVAC

.....
ou GC

PS $>$ 1
ou Clairance
 $<$ 60 mL/min

Pas de chimiothérapie néo-adjuvante

.....
À discuter
au cas par cas
si clairance entre 50-60 mL/min (CDK-EPI)

Situation adjuvante (tumeur pT3-T4 et/ou pN+)

PS \leq 1
et Clairance
 \geq 60 mL/min

MVAC ou GC

PS $>$ 1
ou Clairance
 $<$ 60 mL/min

Pas
de chimiothérapie adjuvante

.....
À discuter
au cas par cas
si clairance entre 50-60 mL/min (CDK-EPI)

Une dizaine d'essais thérapeutiques sont en cours afin d'évaluer la place de l'immunothérapie en situation néoadjuvante seule ou en combinaison avec la chimiothérapie pour les patients fit ou unfit au cisplatine.

Conclusion

- La cystectomie, précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine est le traitement curatif de référence.
- La chimiothérapie néoadjuvante doit être proposée dans un délai optimal inférieur à 08 semaines et maximal de 12 semaines après le diagnostic de TVIM.
- Lorsqu'une chimiothérapie néoadjuvante a été effectuée la prise en charge chirurgicale doit être réalisée dans les 10 à 12 semaines après la dernière cure de chimiothérapie.