

# Carcinomes Urothéliaux: Recommandations

**S.ZAIDI M.OUKKAL**

**Oncologie Médicale**

**CHU BENI MESSOUS**

## 2<sup>ème</sup> FORUM DES CANCERS UROLOGIQUES

Thèmes :

- Epidémiologies et dépistage
- Diagnostic
- Etudes anatomo-pathologies
- Examen radiologique et bilan d'extension
- Prise en charge thérapeutique

09 et 10 juin 2022, Hôtel Mercure, Alger

# INTRODUCTION

## Epidemiology and risks



**DZ**

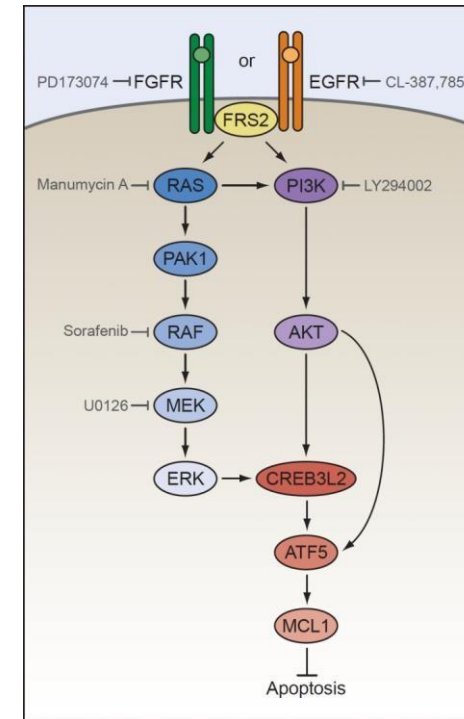
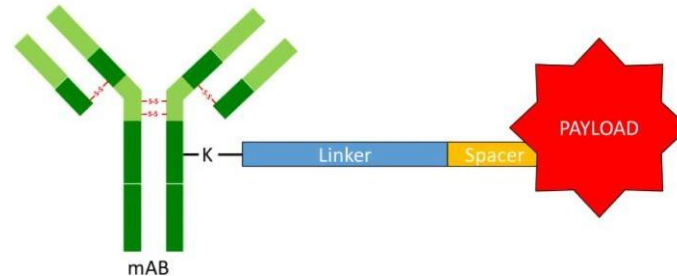
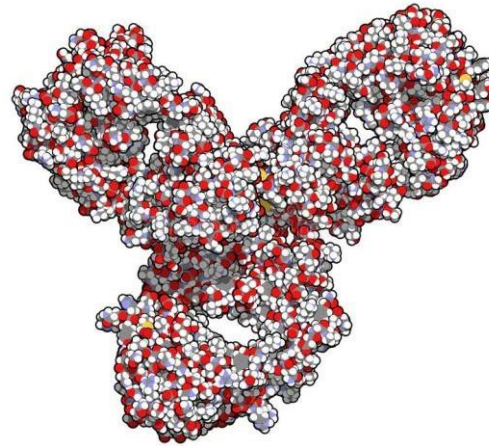
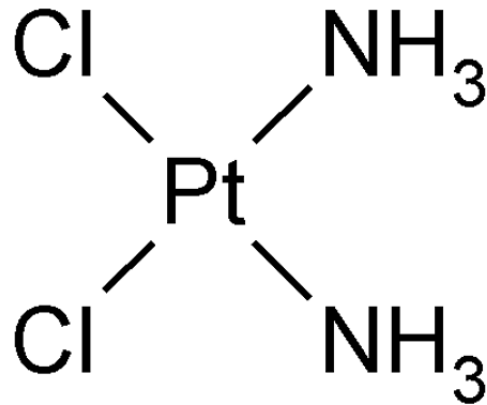
3201 cases

1861 deaths

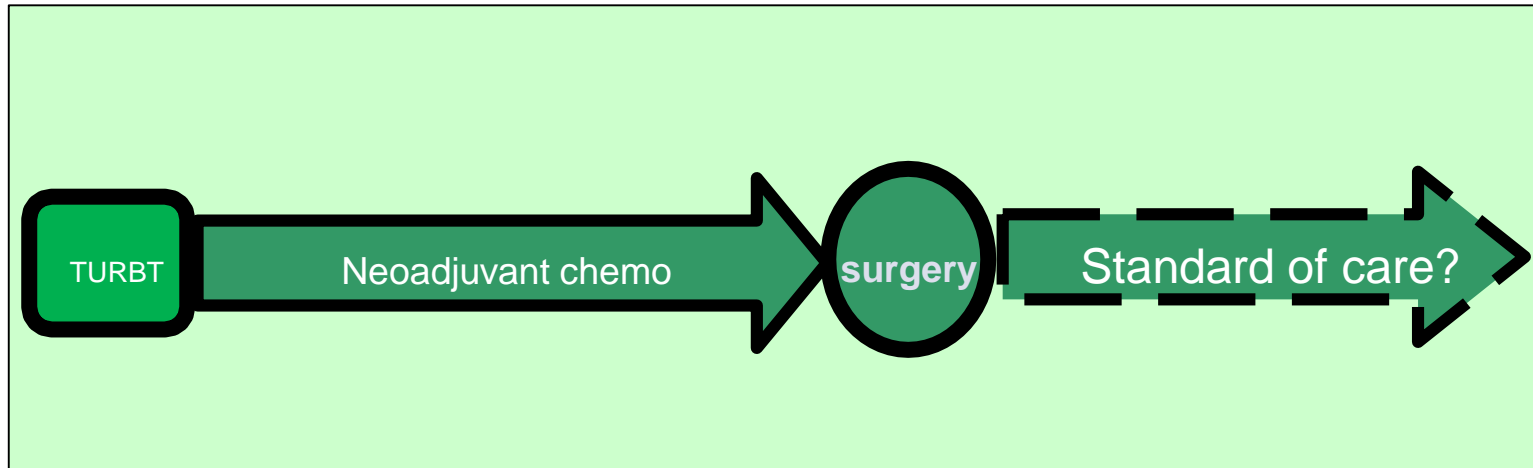
High prevalence due to  
NMIBC

# INTRODUCTION

A lot of progress has been made in the treatment of advanced disease



# INTRODUCTION



## **Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>**

J. Bellmunt<sup>1,2</sup>, A. Orsola<sup>3</sup>, J. J. Leow<sup>1,2</sup>, T. Wiegel<sup>4</sup>, M. De Santis<sup>5</sup> & A. Horwich<sup>6</sup> on behalf of the ESMO Guidelines Working Group\*

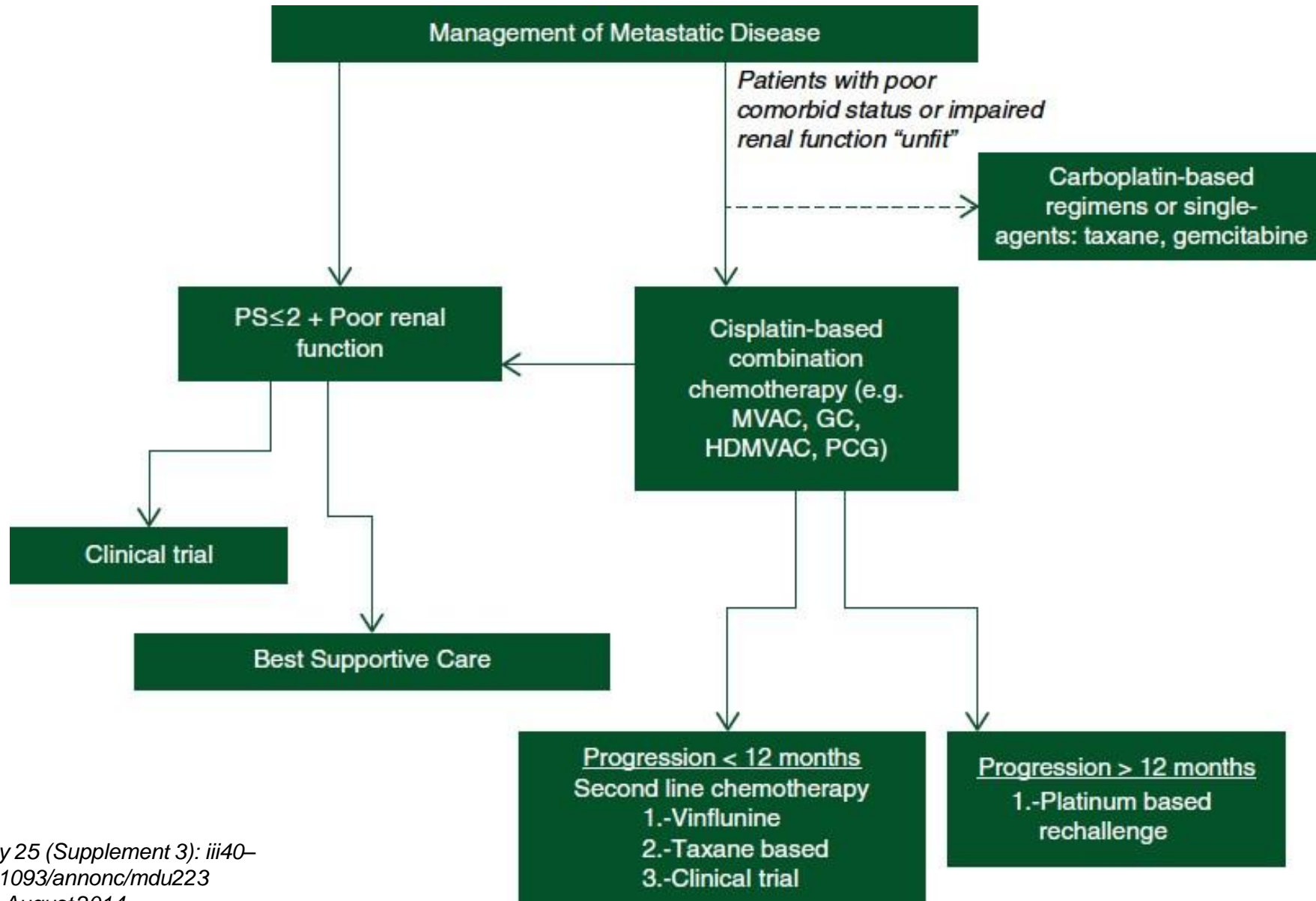
<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, University Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Bladder Cancer Center, Dana-Farber Cancer Institute/Brigham and Women's Cancer Center, Boston, USA; <sup>3</sup>Department of Urology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; <sup>4</sup>Department of Radio Oncology, University Hospital Ulm, Ulm, Germany; <sup>5</sup>Ludwig Boltzmann Institute for Applied Cancer Research, Kaiser Franz Josef- Spital, Vienna, Austria; <sup>6</sup>Institute of Cancer Research and Royal Marsden Hospital, Sutton, UK

- Incidence and epidemiology
- Pathological diagnosis
- Staging and risk assessment

### **management of local/locoregional disease**

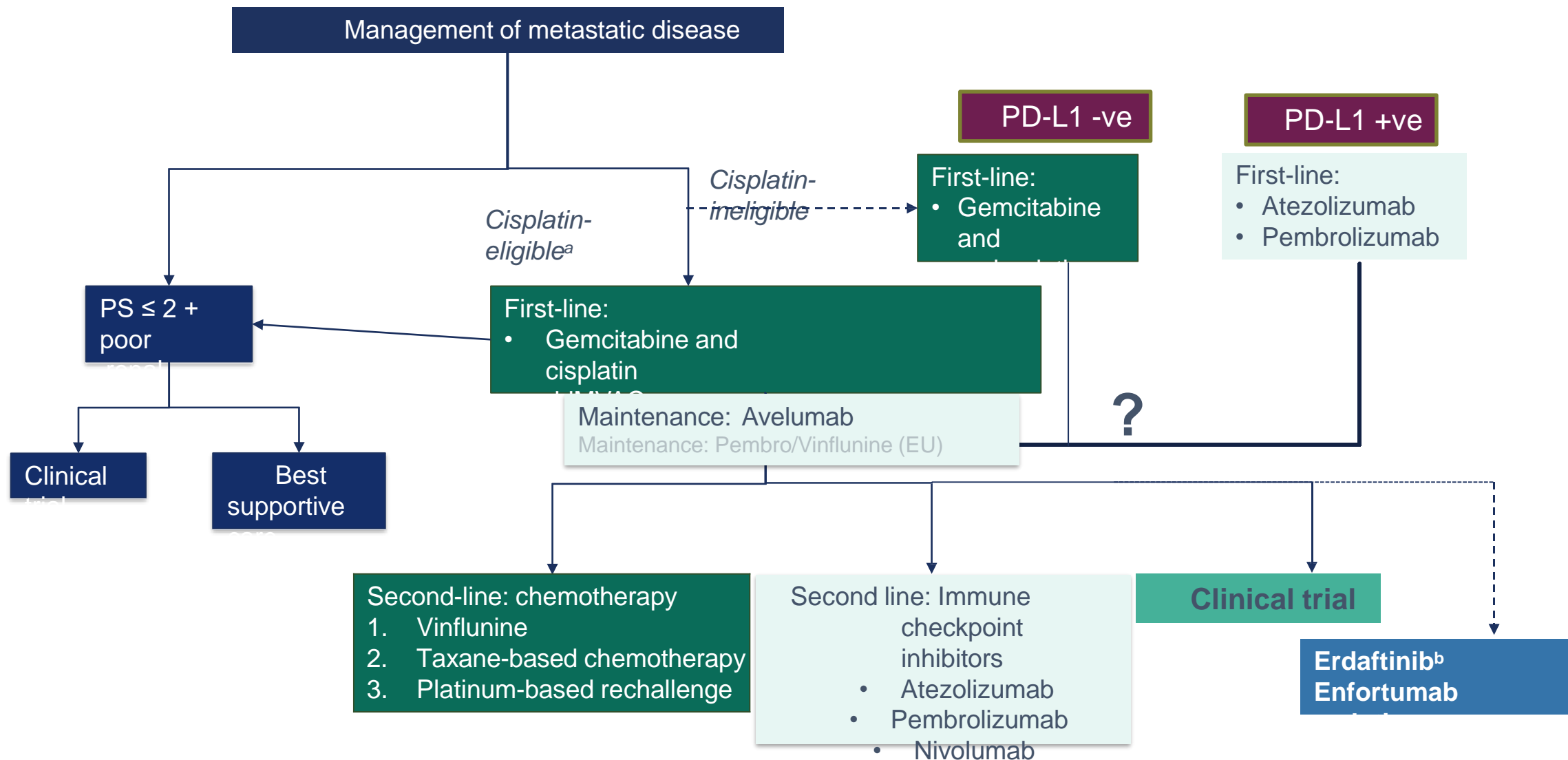
#### **treatment of non-muscle-invasive bladder cancer**

Complete TURBT is the treatment of choice for any initial bladder tumour [9], followed by instillations according to risk stratification in NMIBC [I, A]. A second TURBT is a reasonable option in high-risk NMIBC tumours, either before intravesical therapy [II, B] or thereafter [III, B]. Presentations with very high-risk features, e.g. multiple grade 3 T1 tumours with TIS or increased depth of invasion, may be considered for cystectomy. In case of TIS or high-grade T1 failing Bacillus Calmette-Guérin (BCG), cystectomy should be considered due to the high risk of progression [III, B] (Figure 3).



Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii40–iii48, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu223  
Published online 5 August 2014

# WHAT ARE THE CURRENT OPTIONS IN THE MANAGEMENT OF METASTATIC UROTHELIAL CANCER IN CLINICAL PRACTICE?

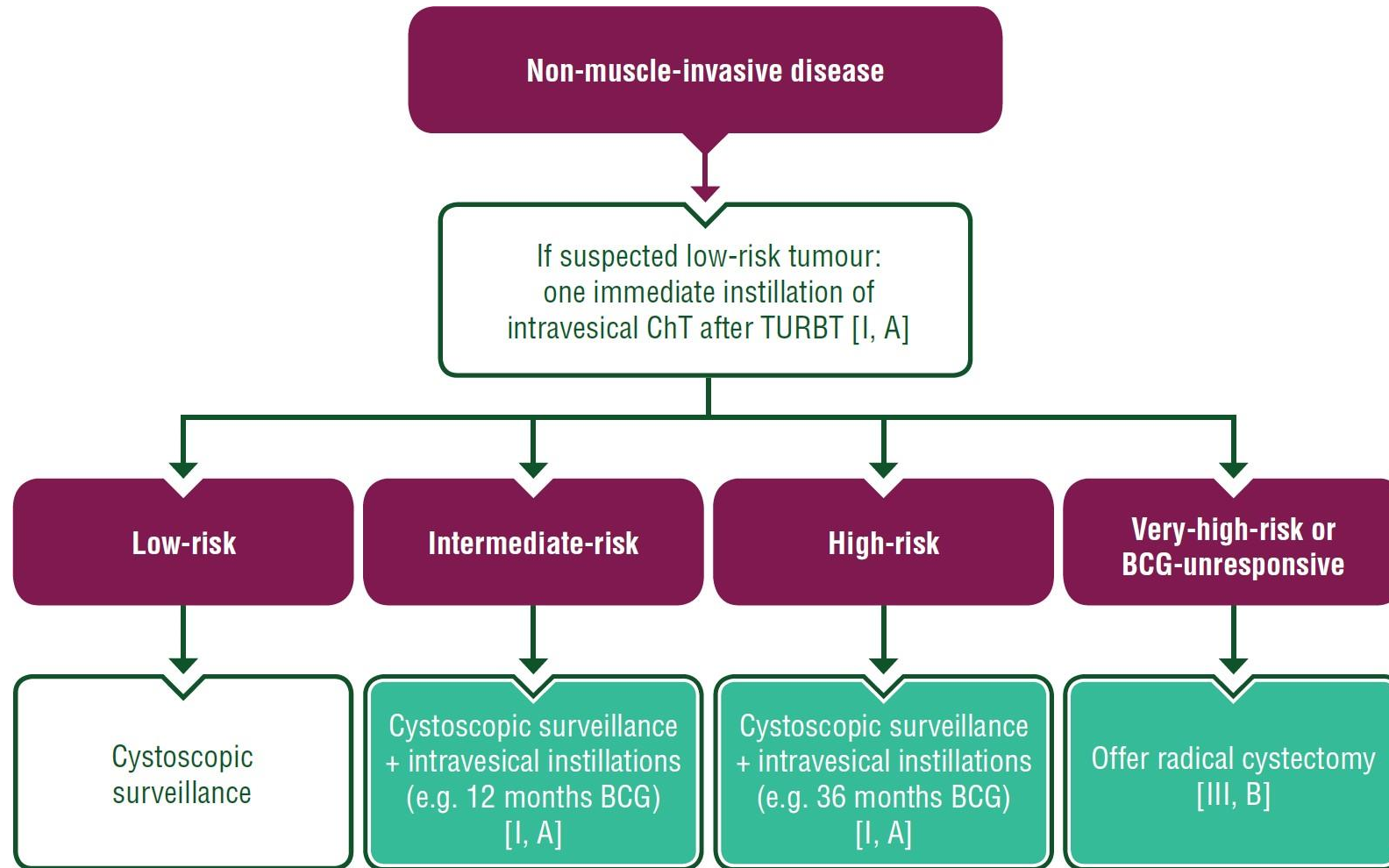


# TUMEUR DE VESSIE NON INFILTRANT LE MUSCLE (TVNIM)





Ris	Characteristics	Treatment
<b>Low Risk</b>	Primary solitary TaG1 (PUNLMP, LG), <3cm, noCIS	One immediate instillation of ChT after TURBT (I,A) followed by cystoscopic surveillance
<b>Intermediate Risk</b>	Characteristics between LR and HR	Instillation of ChT for maximum 1 year (I, A); One-year full dose BCG (I, A)
<b>High Risk</b>	T1, G3 HG, CIS; Multiple recurrent and large (>3cm) TaG1G2/LG (all features present)	Full-dose BCG instillation for 1-3 years or radical cystectomy (I, A)
<b>Very High Risk</b>	T1/G3/HG with concurrent CIS, multiple and/or large (>3cm) T1G3/HG, T1G3/HG with CIS in prostatic urethra, variant histology, LVI	Radical cystectomy or BCG induction and 3 years maintenance (I,A)



# TVNIM



- **High risk:** 1-3 ans full dose BCG instillation ou cystectomie radicale (I, A)
- **Very High Risk:** Cystectomie radicale ou 3 ans BCG instillation (I, A)
- Pembrolizumab (**KEYNOTE-057**) CR 41% in BCG unresponsive NMIBC with CIS
- Option in patients unfit or refuse RC (III, C)

**imaging dshould be carried out to screen for synchronous upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC)**

*Powles Ann Oncol 2021, © 2021 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.*

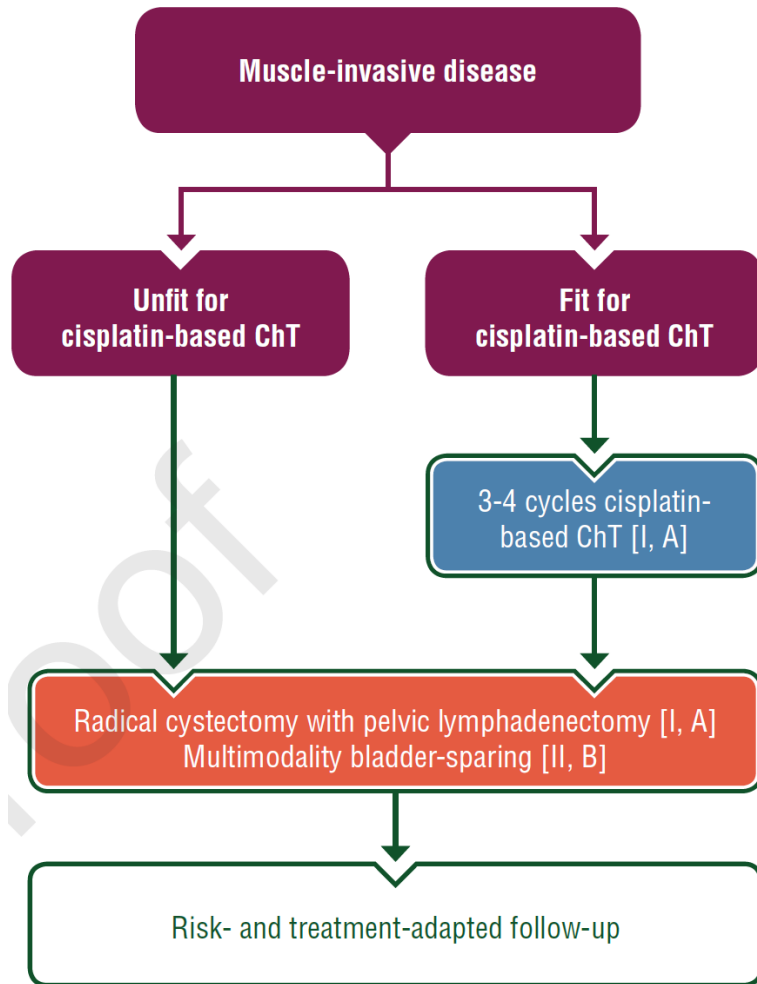
*Balar Lancet Oncol 2021*  
**ESMO GUIDELINES:  
REAL WORLD CASES**

**ESMO WEBINAR SERIES**

# TUMEUR DE VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE (TVIM)

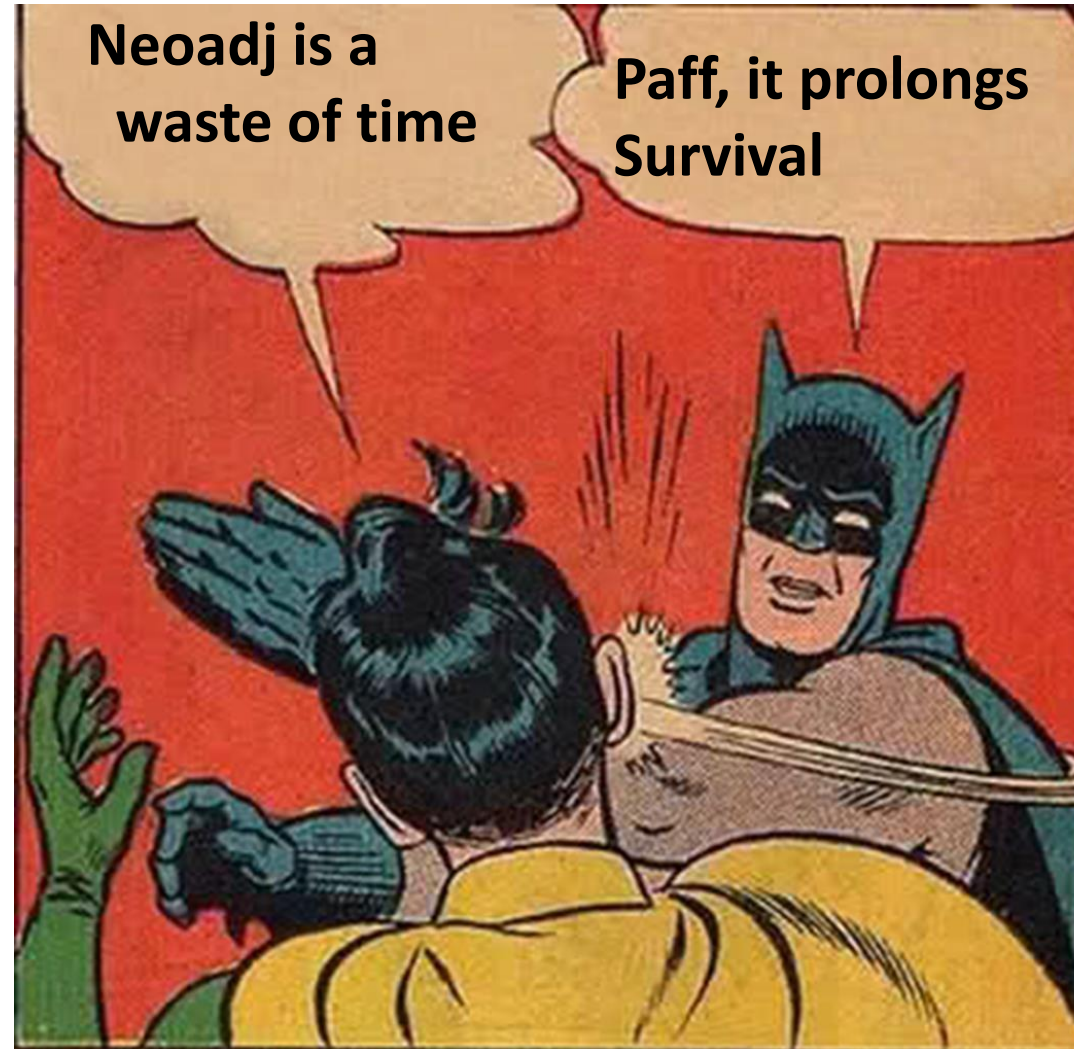
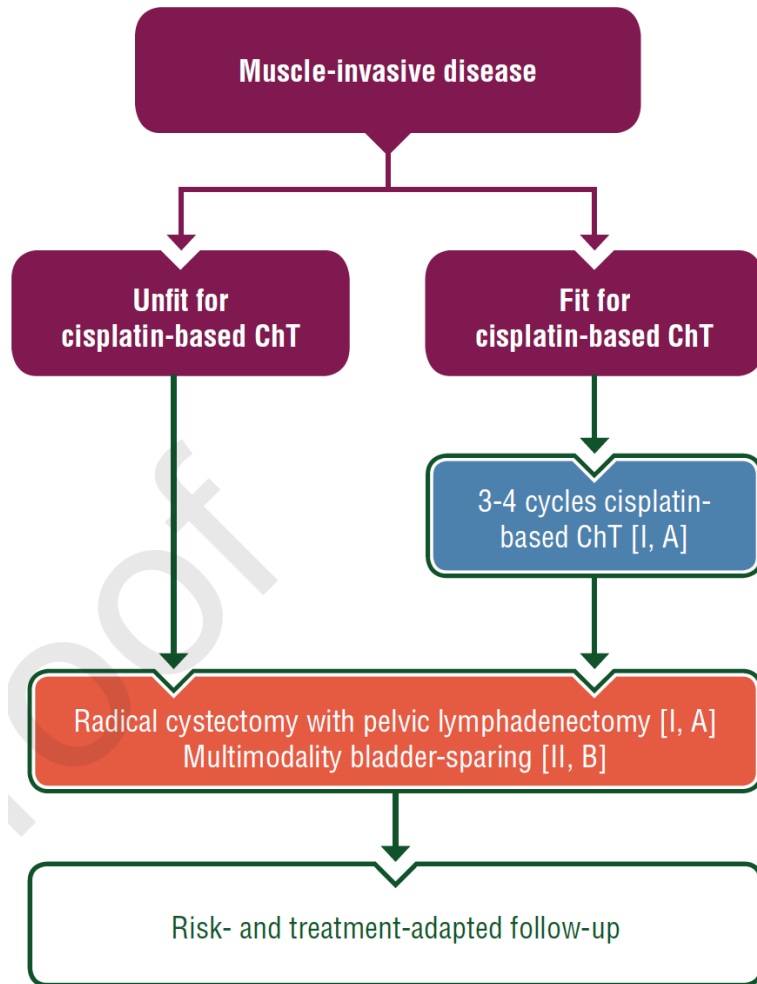


# TVIM



- **40-67%** des patients pT3-T4a ou récidence N+ après CR seule , survie à 5 ans (25-30%)
- **seulement 12-13%** des TVIM avec CR reçoivent une Chimiothérapie néoadjuvante malgré les guidelines
- **50%** of des patients ayant reçu une CT NA on une maladie résiduelle de haut risque ( $\geq$ pT2) avec une mediane de survie associée de 3.4 ans
- **50%** des patients ne sont pas éligibles au CDDP en neoadj et il n'y a pas de standard pour ces patients

# TVIM



Importance of MDT!

Powles Ann Oncol 2021, © 2021 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier

ESMO GUIDELINES.  
REAL WORLD CASES

ESMO WEBINAR SERIES

**TVIM**



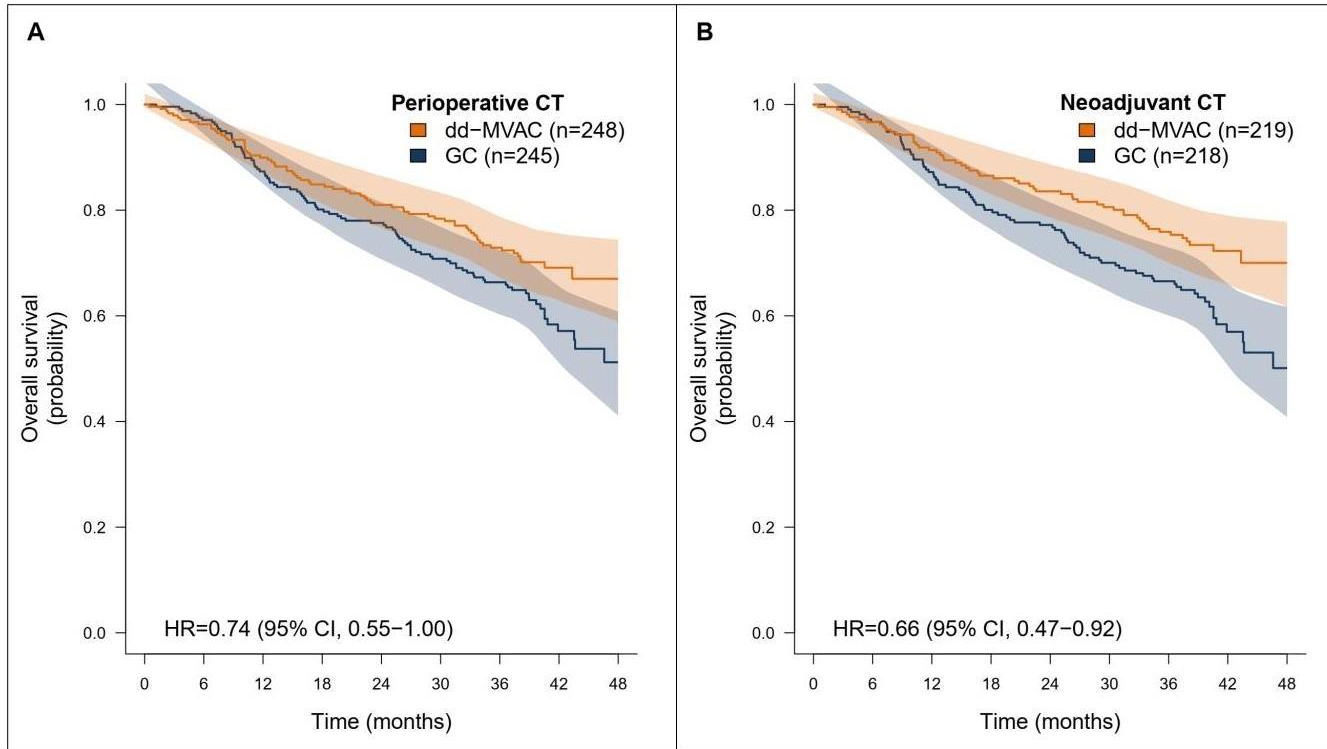
**There is a weak evidence to support the use of adjuvant cisplatin-based ChT in patients who did not receive NACT. Neoadjuvant ChT is preferred**

# ADJUVANT TREATMENT (BLADDER)

**Adjuvant cisplatin-based ChT** chez les patients n'ayant pas reçu de neoadjuvant reste un terrain à débat. Pas de phase III sur la survie.

une mise à jour de la meta-analyse de 9 essais randomisés incluant 945 patients a montré un bénéfice en SG (HR 0.77, 95% CI 0.59-0.99) et en DFS (HR 0.66, 95% CI 0.45-0.91) parmi ceux ayant reçu du CDDP en adjuvant versus observation [II, B].<sup>62</sup>

**Adjuvant nivolumab pour 1-year** versus placebo a démontré une meilleur DFS 0.70 (95% CI 0.54-0.89; median follow-up (20.9 months). Retrouvé aussi chez les 26% des patients PD-L1+ [DFS 0.53 (95% CI 0.34-0.84)]. OS (a secondary endpoint) encore immature.OS est en attente; [I, D].



**VESPER Trial**  
**-Only 11% of patients received ChT in adjuvant phase**

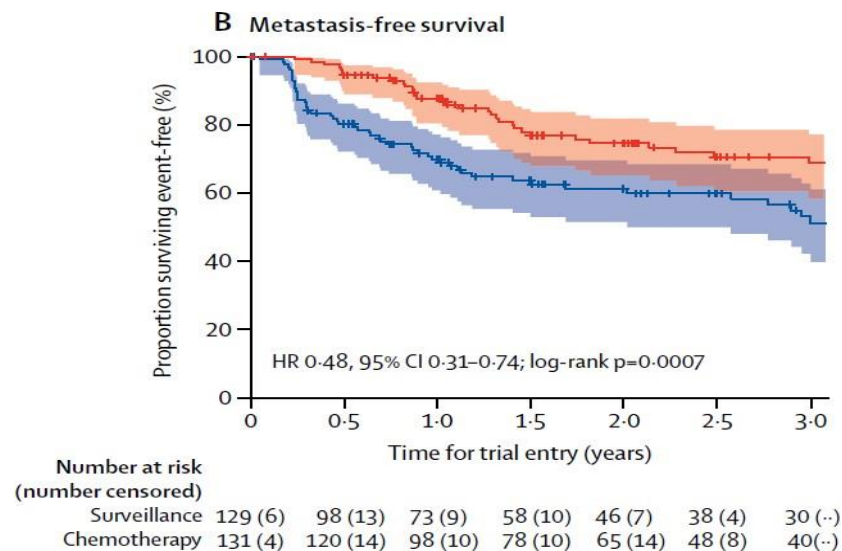
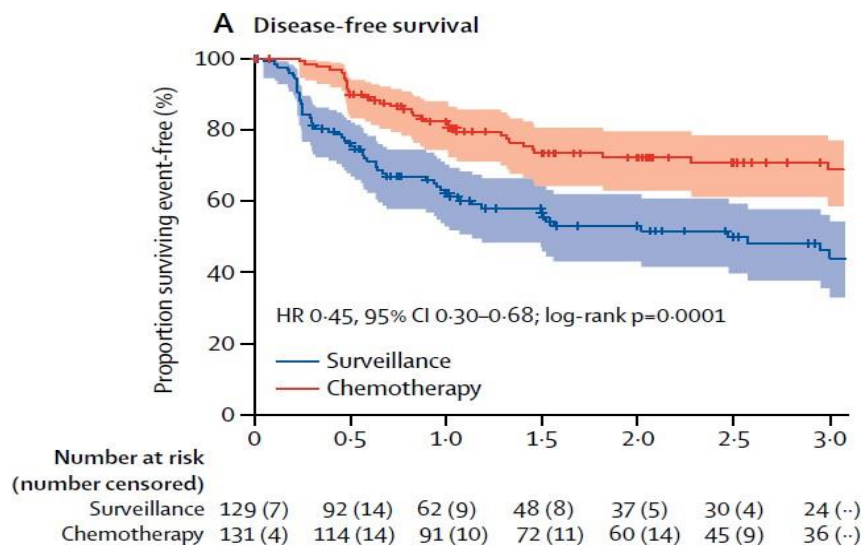
**There is a weak evidence to support the use of adjuvant cisplatin-based ChT in patients who did not receive NACT. Neoadjuvant ChT is preferred**



# Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial



Alison Birtle, Mark Johnson, John Chester, Robert Jones, David Dolling, Richard T Bryan, Christopher Harris\*, Andrew Winterbottom\*, Anthony Blacker, James W F Catto, Prabir Chakraborti, Jenny L Donovan, Paul Anthony Elliott, Ann French, Satinder Jagdev, Benjamin Jenkins, Francis Xavier Keeley Jr, Roger Kockelbergh, Thomas Powles, John Wagstaff, Caroline Wilson, Rachel Todd, Rebecca Lewis, Emma Hall



**POUT trial results support the use of adjuvant cisplatin-based ChT in UTUC**

Powles Ann Oncol 2021, © 2021 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved. Birtle Lancet 2020

# ADJUVANT TREATMENT FOR UPPER TRACT TUMOURS

Forte évidence de l'intrêt du CDDP en adjuvant selon l'essai **POUT** en terme de **SG** pour **le CU** [II, C].

Le rôle de carboplatine en adjuvant n'est pas clairement élucidé du fait du faible pouvoir d'analyse des sous groupes inclus dans POUTI. Par conséquent, **le carboplatine en adjuvant ne devrait pas être recommandé** pour le moment [II, D].

Le rôle des **ICIs en adjuvant chez cette population est controversé**. Patients avec UTUC inclus dans **CheckMate 274 semblent tirer un bénéfice moindre du nivolumab en adjuvant comparés aux tumeurs de vessie**.

**ICIs ne sont pas indiqués dans cette situation**

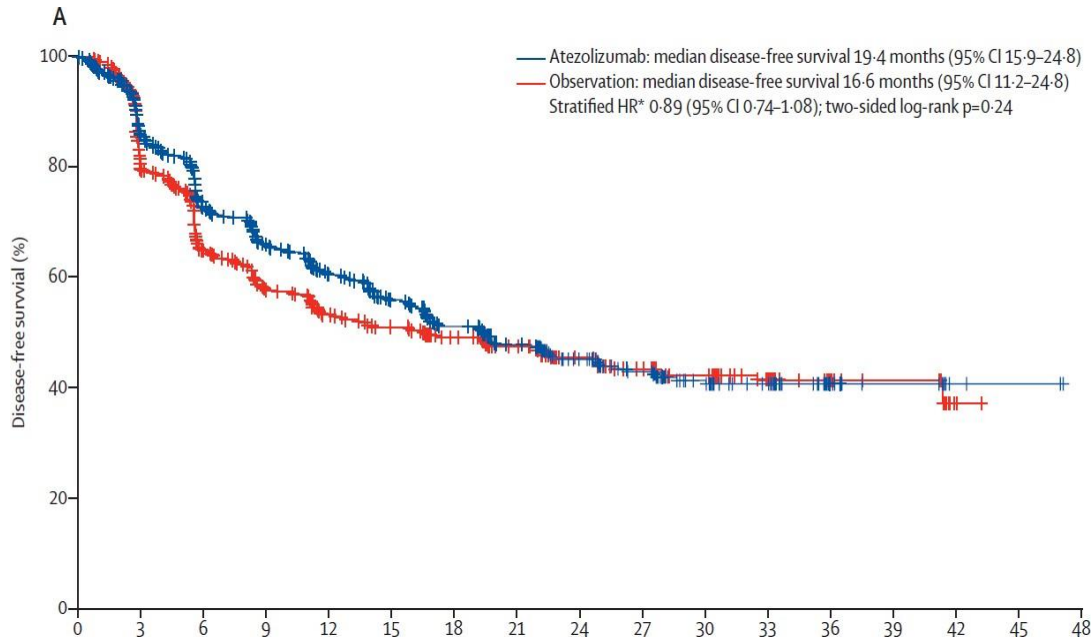
# TVIM

- Cisplatin en NACT (3-4 cycles) should be given for MIBC (I,A)
- Carboplatin en (neo)adjuvant therapy for MIBC is NOT indicated
- Importance of MDT!

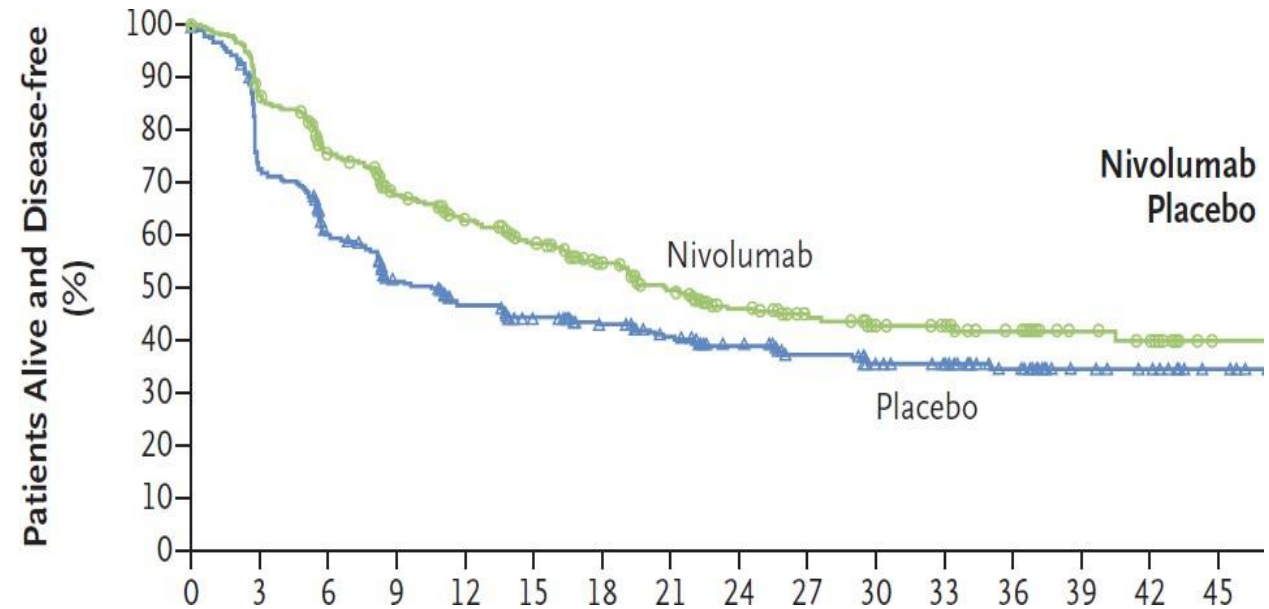
**There is a weak evidence to support the use of adjuvant cisplatin-based ChT in patients who did not receive NACT. Neoadjuvant ChT is preferred**

# TVIM

## Atezolizumab (IMvigor010)



## Nivolumab (CheckMate 274)



**Inconsistent results exist for adjuvant ICIs in UC (I,A). An OS advantage is needed before it can be recommended as standard**

Powles Ann Oncol 2021, © 2021 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier

Ltd. All rights reserved.

**ESMO GUIDELINES:  
REAL WORLD CASES**

**ESMO WEBINAR SERIES**

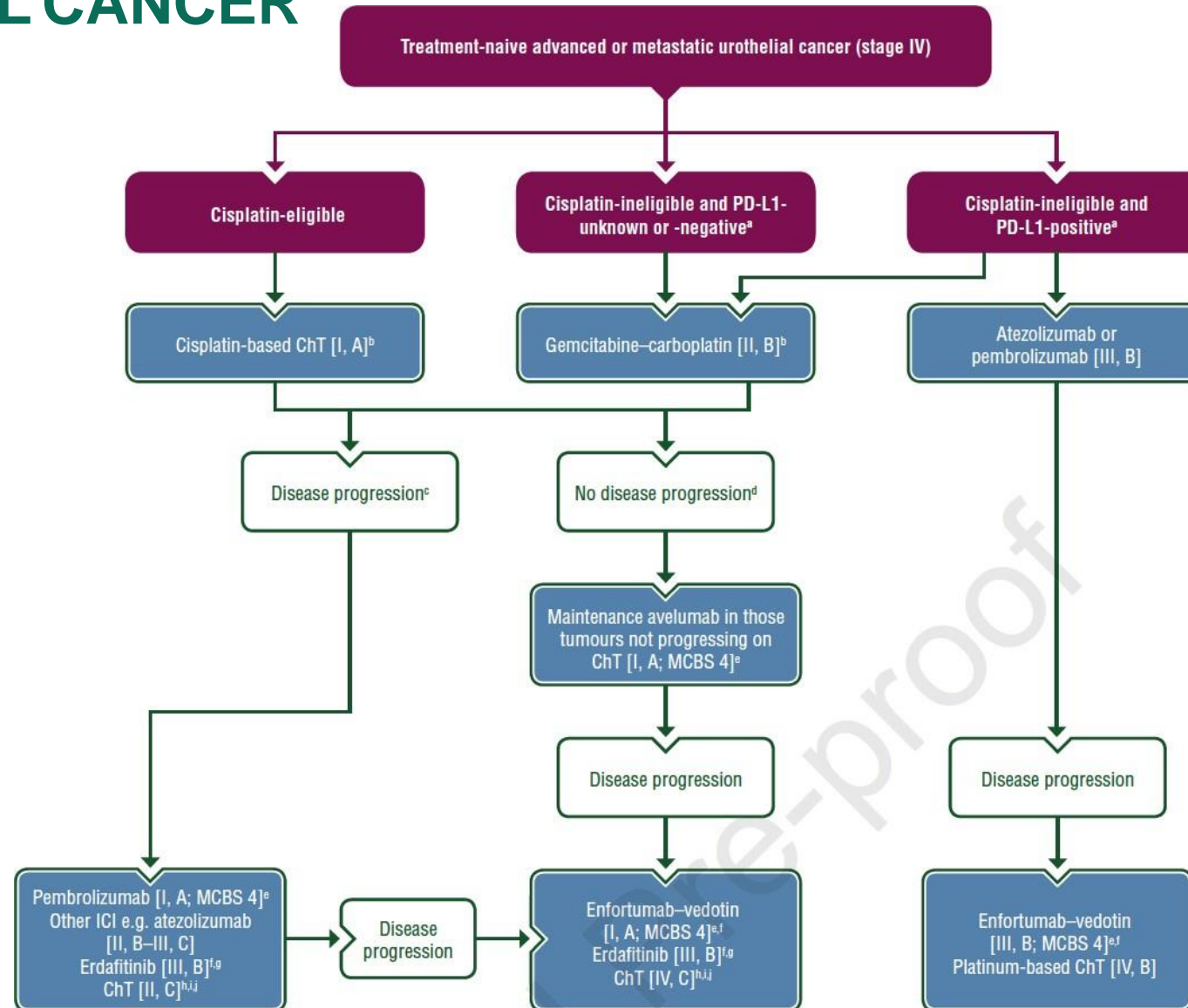
# LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BLADDER CANCER

**ESMO GUIDELINES:  
REAL WORLD CASES**

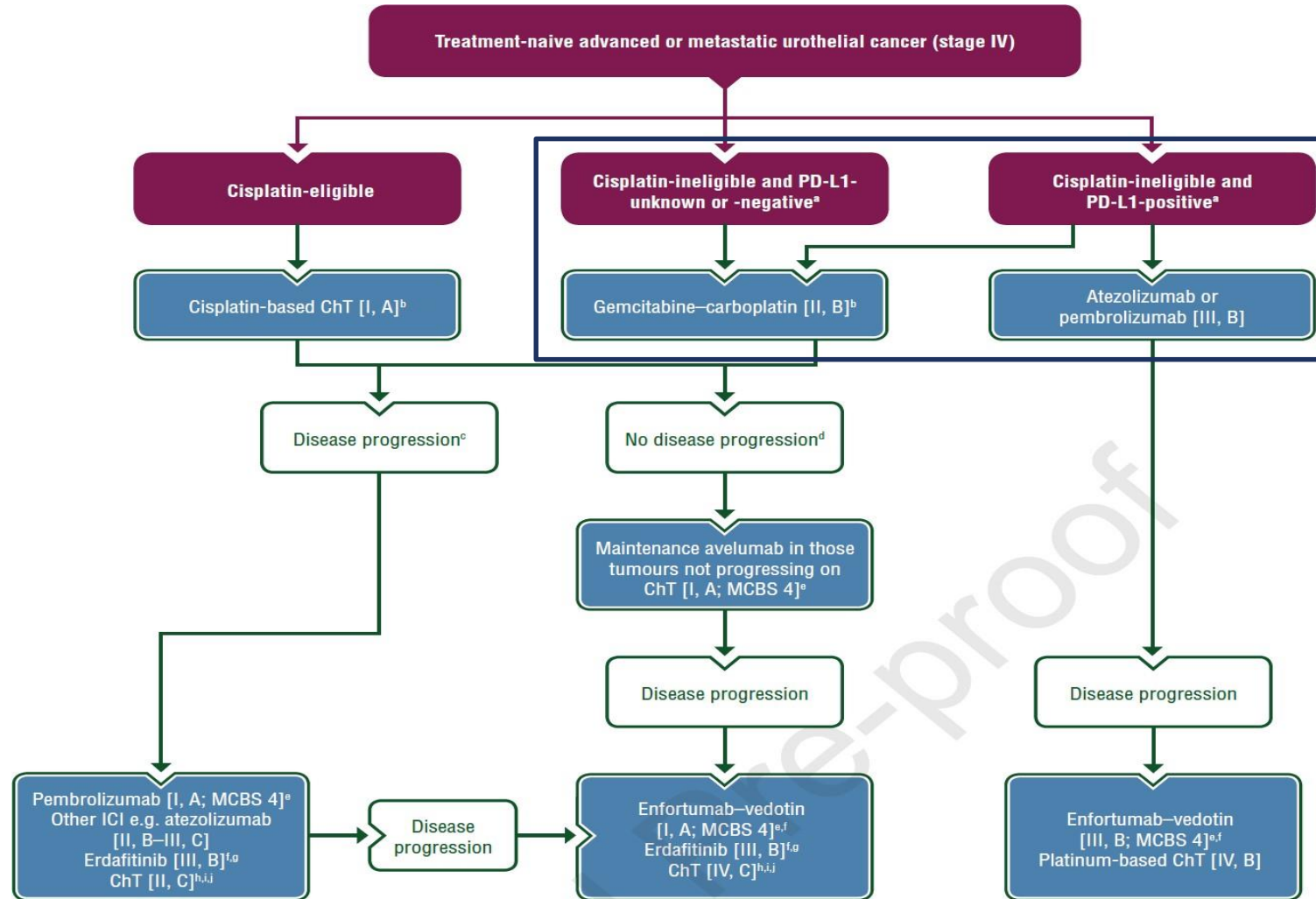
**ESMO WEBINAR SERIES**



# TREATMENT ALGORITHM FOR ADVANCED/METASTATIC UROTHELIAL CANCER



# METASTATIC UROTHELIAL CANCER



Powles Ann Oncol 2021, © 2021 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier

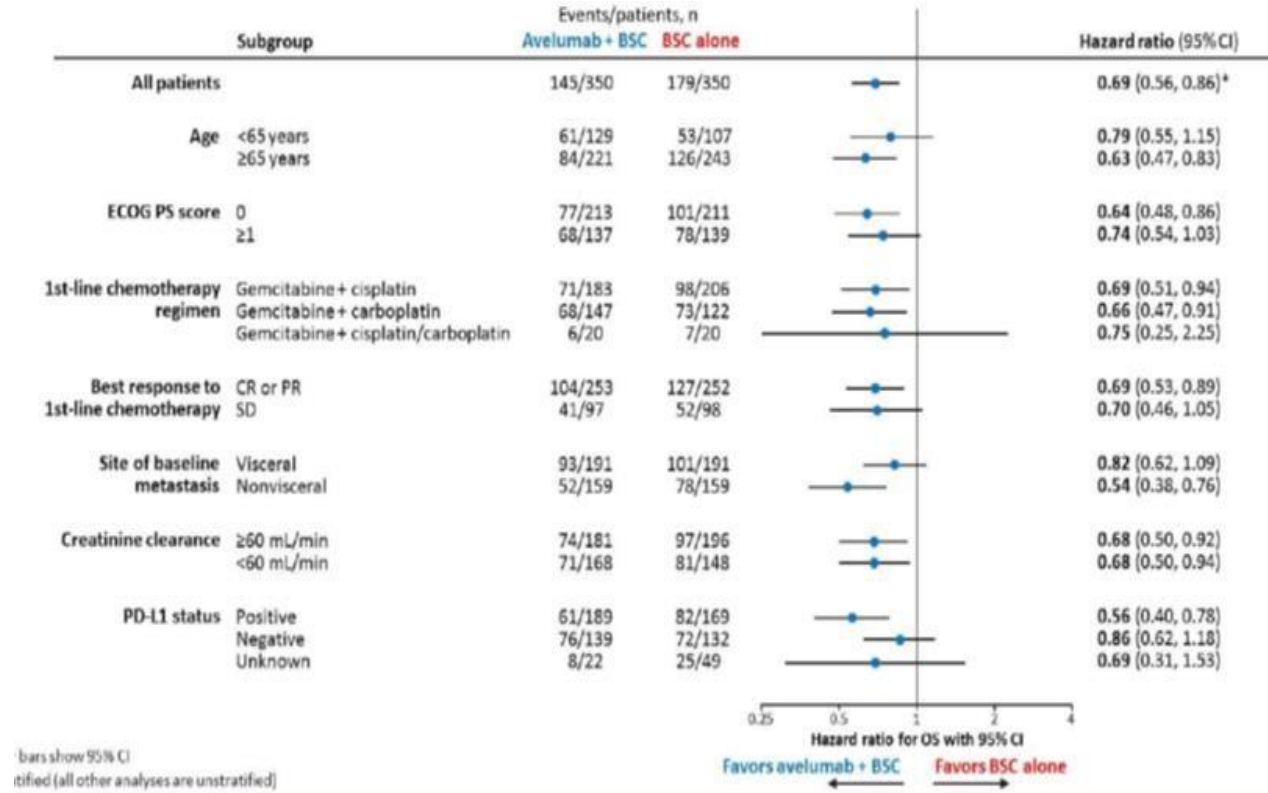
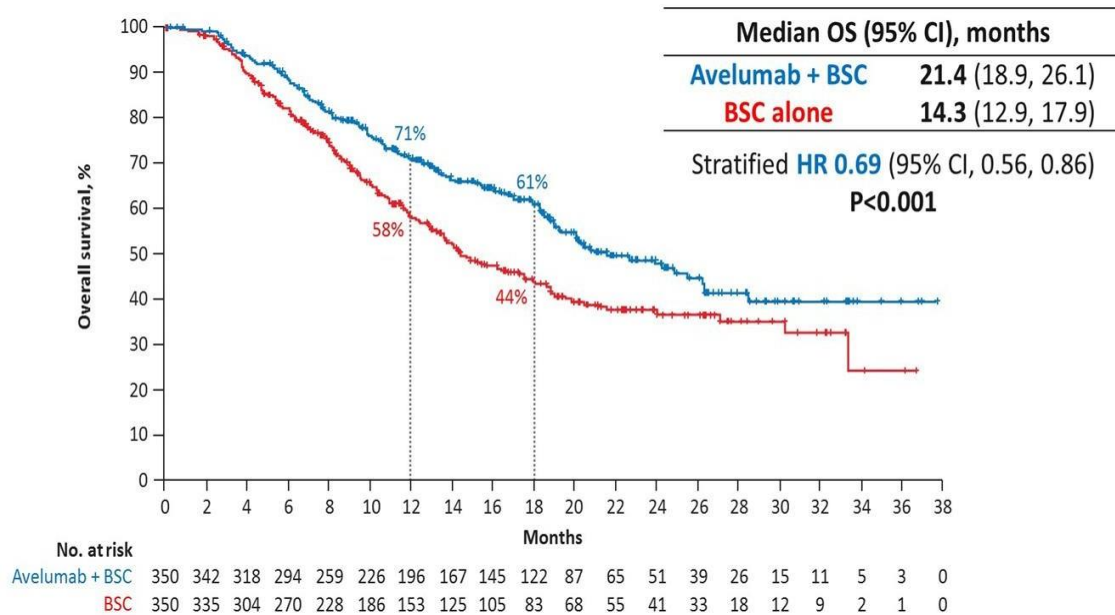
Ltd. All rights reserved.

**ESMO GUIDELINES:  
REAL WORLD CASES**

**ESMO WEBINAR SERIES**

# METASTATIC UROTHELIAL CANCER

## Avelumab (JAVELIN Bladder 100) OS



Powles Ann Oncol 2021, © 2021 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier

Ltd. All rights reserved. Powles ASCO 2020

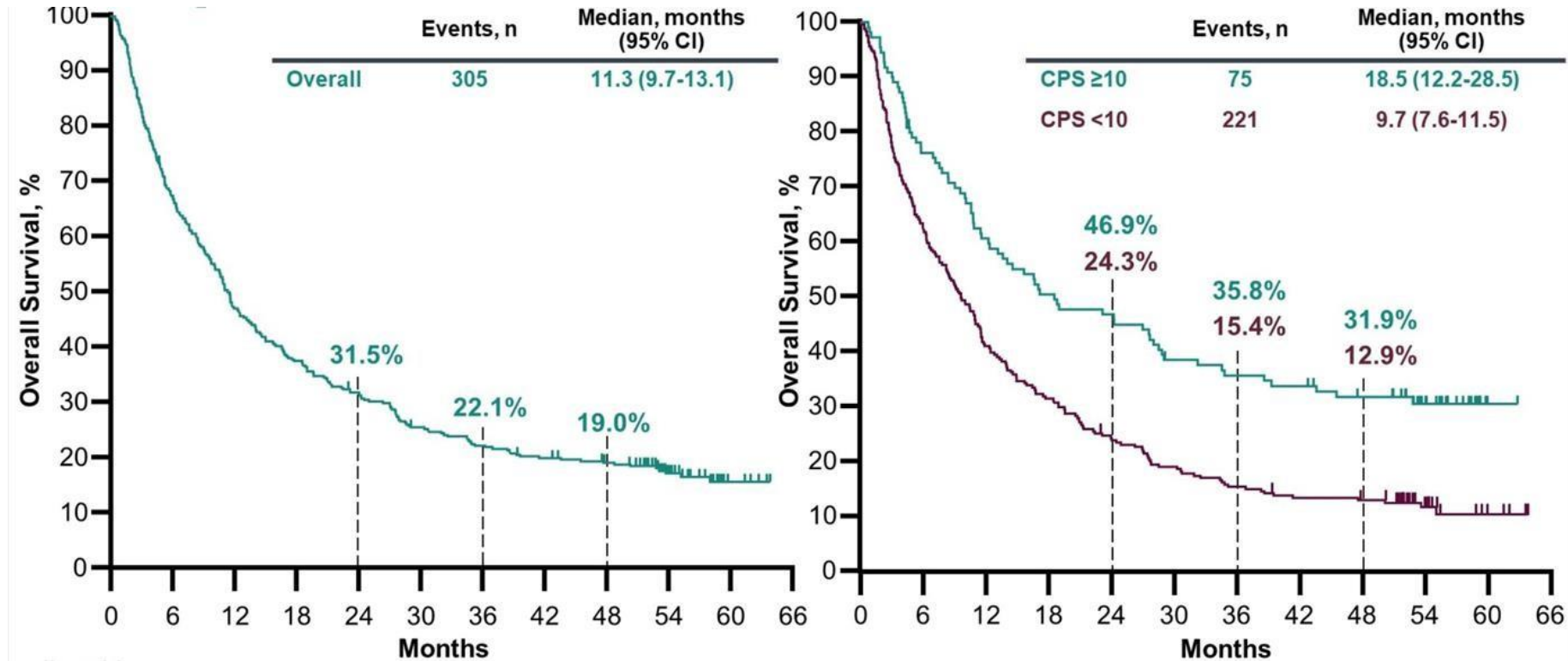
**ESMO GUIDELINES:  
REAL WORLD CASES**

**ESMO WEBINAR SERIES**

# METASTATIC UROTHELIAL CANCER



## Pembrolizumab (Keynote 052) 5-year



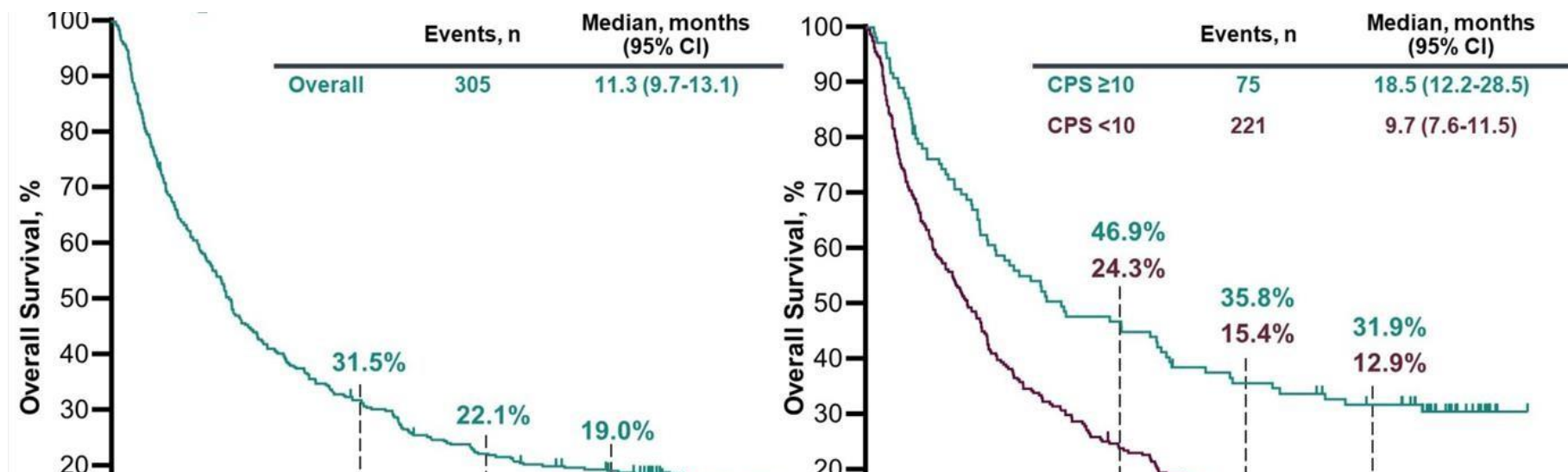
Powles Ann Oncol 2021, © 2021 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

O'Donnell, ASCO 2021  
ESMO GUIDELINES:  
REAL WORLD CASES

ESMO WEBINAR SERIES

# METASTATIC UROTHELIAL CANCER

## Pembrolizumab (Keynote 052) 5-year



Atezolizumab and pembrolizumab are alternatives for patients with PD-L1 biomarker positive tumors who are not eligible for cisplatin-based combination ChT. The level of evidence, however, is weaker than for ChT followed by maintenance avelumab and this

Powles *Ann Oncol* 2021, © 2021 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

O'Donnell, ASCO 2021  
ESMO GUIDELINES:  
REAL WORLD CASES

ESMO WEBINAR SERIES

# FIRST LINE SWITCH- MAINTENANCE

**Maintenance avelumab**, dans les 10 semaines après une CT de 1<sup>ère</sup> ligne à base de CDDP, est associée à un bénéfice en **OS comparée aux BSC best** chez des **patients qui n'ont pas fait de PD après 4 à 6 cycles de GC/gem-carbo**, et est recommandée (HR 0.69, 95% CI 0.56-0.86) [I, A; MCBS 4] <sup>86,87</sup>

Une augmentation significative de la mOS de 14 à 21 mois était observée avec avelumab.

Le traitement est poursuivi jusqu'à progression .

# 3ÈME LIGNE DE TRAITEMENT AVEC ALTERATION FGFR3

## Traitement de la rechute localement évoluée ou métastatique

Erdafitinib est recommandé chez les patients avec tumeur réfractère au CDDP avec altération FGFR [III, B]. Pas de consensus sur lequel est plus approprié : erdafitinib ou 2<sup>ème</sup> ligne de ICI

⑦ Erdafitinib est une alternative aux ICIs dans les tumeurs avec FGFR alterations.  
Moins évidence based que le pembrolizumab [III, B]

## Traitement de la rechute post CT et immunothérapie

le RR de l'erdafitinib était de 59%. mPFS et mOS étaient de 5.7 mois (95% CI 4.9-8.3) et 10.9 mois (95% CI 8.0-21.1), respectivement. donc , erdafitinib est aussi recommandé, avec évidence moindre, dans cette population FGFR-sélectionnée [III, B]

⑦ Erdafitinib est une alternative chez les patients avec FGFR alterations avec faible niveau de preuve [III, B]

# CONCLUSIONS

**Le carcinome urothélial est une maladie hautement hétérogène avec un taux élevé de récurrence et de mauvais pronostic**

**L'arsenal thérapeutique a significativement évolué durant les dix dernières années du fait d'une meilleure compréhension de la biologie de cette pathologie**



**Merci pour votre attention**