

L'apport de la chimiothérapie Néoadjuvante dans la tumeur de la vessie

Djabi .A

Mahfouf .H

Service d'oncologie médicale -Rouïba

06/06/2024





01 Introduction

02 Les objectifs de la chimio-néoadjuvante

03 Les indications du néoadjuvant

04 Quel type de chimiothérapie ?

05 Perspective

06 Conclusion



La RCP permet d offrir au patient la meilleure prise en charge thérapeutique

Le second cancer urologique le plus fréquent après celui de la prostate



Touche majoritairement les sujets âgés



Les principaux facteurs de risque : l'intoxication tabagique et exposition professionnelle



L hématurie est le symptôme le plus fréquent dans 80 % des cas



Cancer de la vessie



La stratégie thérapeutique dépend du stade tumoral

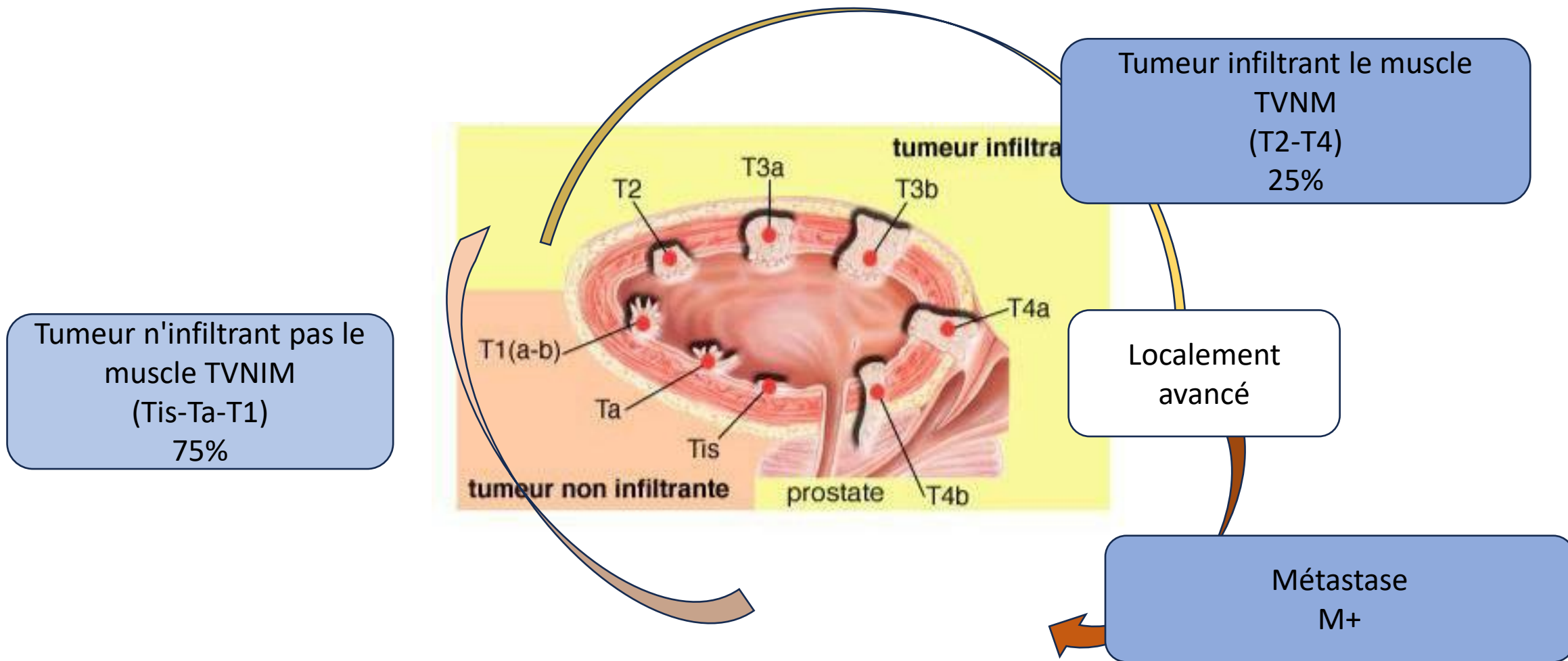


Plusieurs signatures moléculaires ont été identifiés ouvrant la voie sur de nouvelles perspectives thérapeutiques



Selon l'infiltration ou non du muscle : TVNIM 75% et TVIM 25 %

Histoire naturelle du cancer de la vessie



Chimiothérapie péri opératoire

Doit-elle être réalisée?

Oui, en situation néoadjuvante en priorité

Quel schéma?

- A base de cisplatine en combinaison pour 3 à 6 cycles
- MVAC dd ou Cisplatine Gemcitabine
- Pas d'indication au Carboplatine ou a Oxaliplatine

À quel patient ?

- T2-T4a N0/N1-M0
- Et PS0-1
- Et < 70 ans
- Et clairance de la créatinine > 60 ml/min

Pourquoi devrions-nous utiliser la chimiothérapie péri opératoire?

- La cystectomie seule ne guérit pas tous les patients

Cystectomie

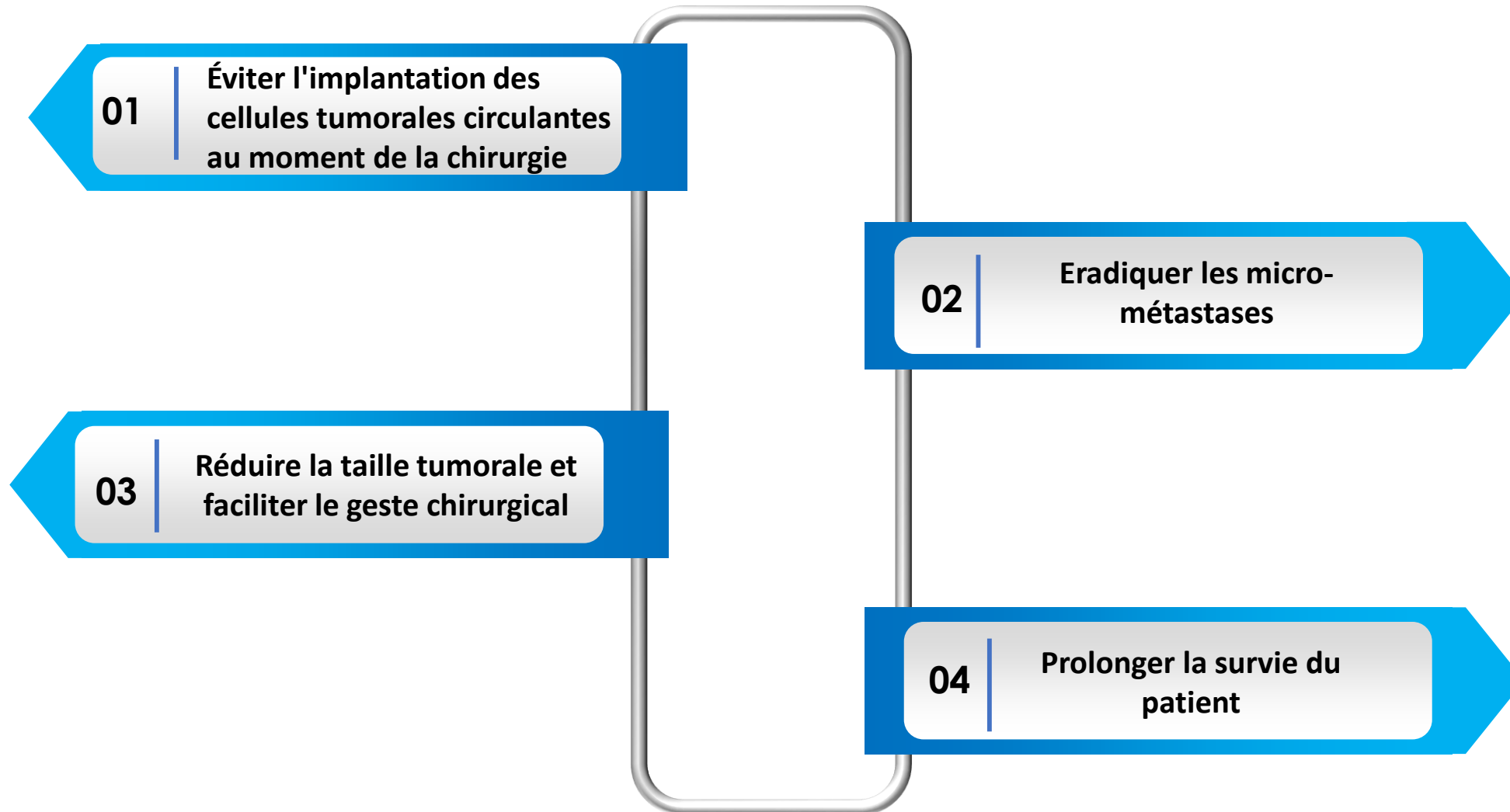


Chimiothérapie
+
Cystectomie

- Chimiothérapie péri opératoire améliore OS



Quels sont les objectifs du traitement néoadjuvant?

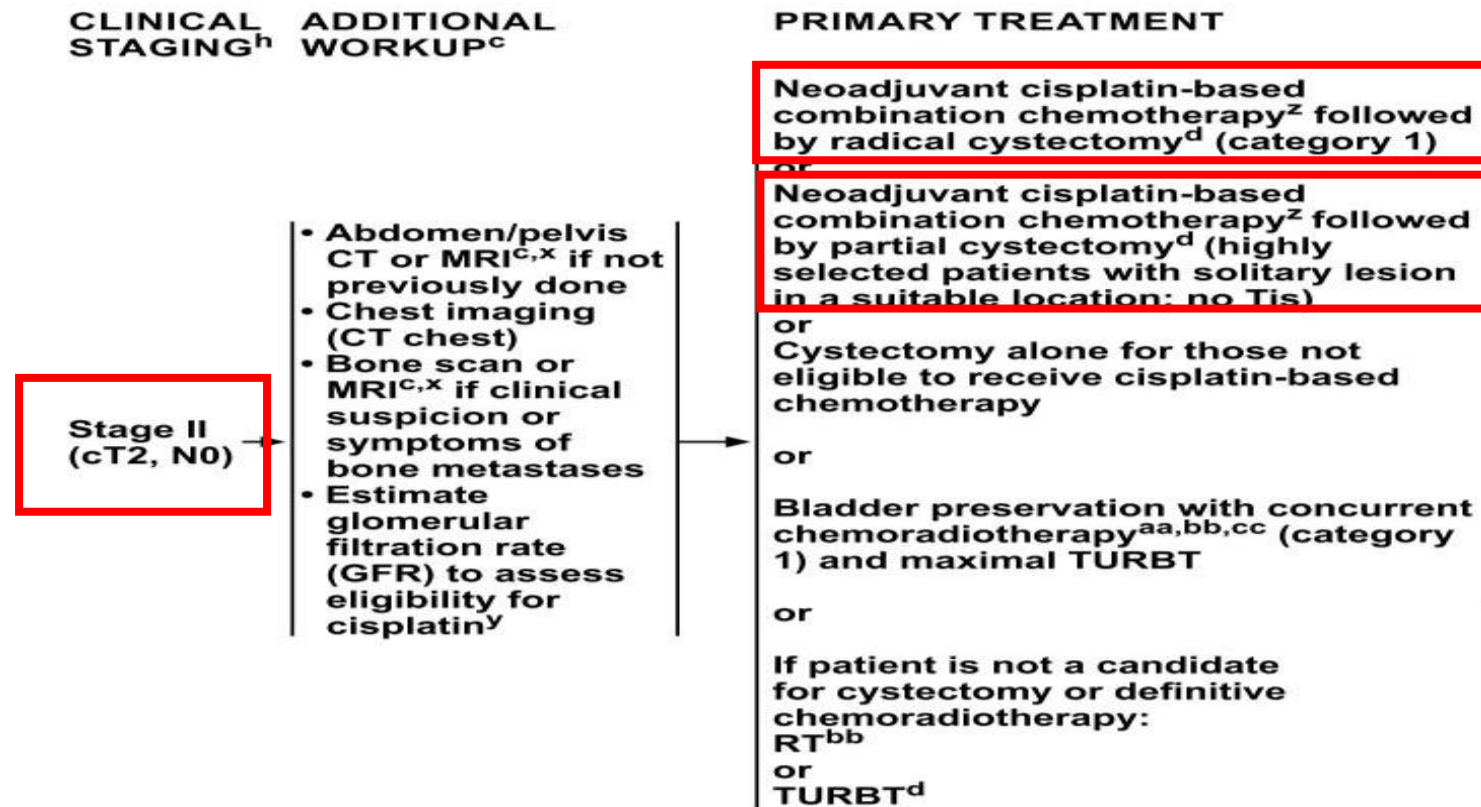


Quels sont les critères d'indication de chimiothérapie néoadjuvante?



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2024 Muscle Invasive Bladder Cancer



Quels sont les critères d'indication de chimiothérapie néoadjuvante?



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2024 Muscle Invasive Bladder Cancer

CLINICAL STAGING^h

ADDITIONAL WORKUP^c

PRIMARY TREATMENT

Stage IIIA
(cT3, N0;
cT4a, N0;
cT1–cT4a,
N1)

- Abdomen/ pelvis CT or MRI^{c,x} if not previously done
- Chest imaging (CT chest)
- Bone scan or MRI^{c,x} if clinical suspicion or symptoms of bone metastases
- Estimate GFR to assess eligibility for cisplatin^y

Neoadjuvant cisplatin-based combination chemotherapy^z followed by radical cystectomy^{d,ff} (category 1)

Cystectomy alone for those not eligible to receive cisplatin-based chemotherapy^{ff}

Bladder preservation with concurrent chemoradiotherapy^{aa,bb,cc} (category 1) and maximal TURBT

If patient is not a candidate for cystectomy or definitive chemoradiotherapy: RT^{bb}

TURBT^d

Reassess tumor status 2–3 months after treatment completion^{bb}

Reassess tumor status 2–3 months after treatment completion^{bb}

Pour les patients avec une maladie cN+ ?

AFU 2022-2024

En cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne unique cN1 , le traitement se rapproche du traitement standard par cystectomie , précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante si le patient est éligible

En cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne multiple cN2 ou d'adénopathie remontant en regard de l'artère iliaque commune (cN3) ou d'envahissement pelvien cT4b le traitement repose sur la chimiothérapie première

La chimiothérapie première n'est pas une chimiothérapie néoadjuvante

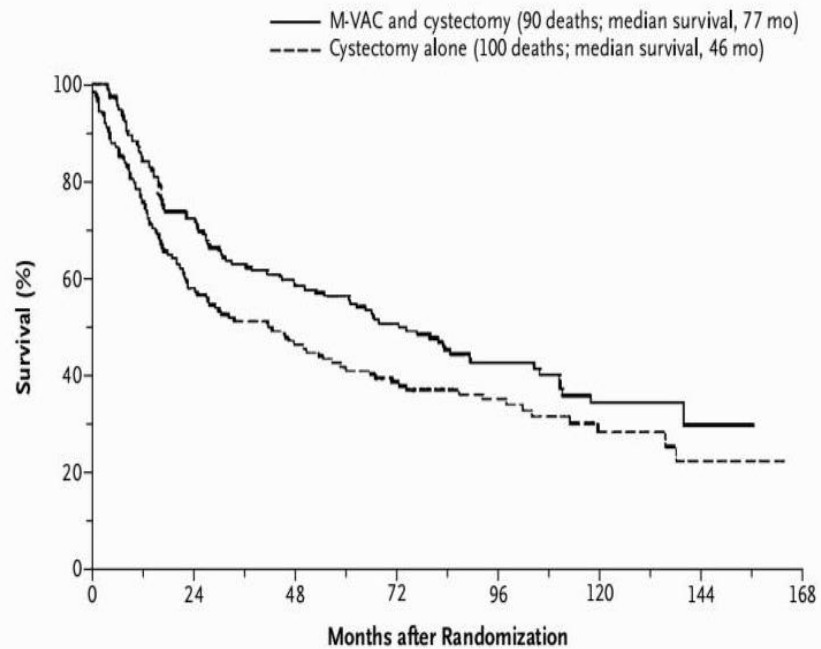
La prise en charge post chimiothérapie doit être discuté au cas par cas en fonction de l'extension tumorale et la réponse thérapeutique

La chimiothérapie néoadjuvante reste un standard de soins en 2024 ?

Plusieurs essais randomisés et méta-analyses ont montré un bénéfice en survie globale à 5 ans d'environ 8 %

La chimiothérapie néoadjuvante reste un standard de soins en 2024 ?

SWOG-8710



No. at Risk	0	24	48	72	96	120	144	168
M-VAC and cystectomy	153	112	92	75	46	23	6	
Cystectomy alone	154	88	67	50	37	18	7	

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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

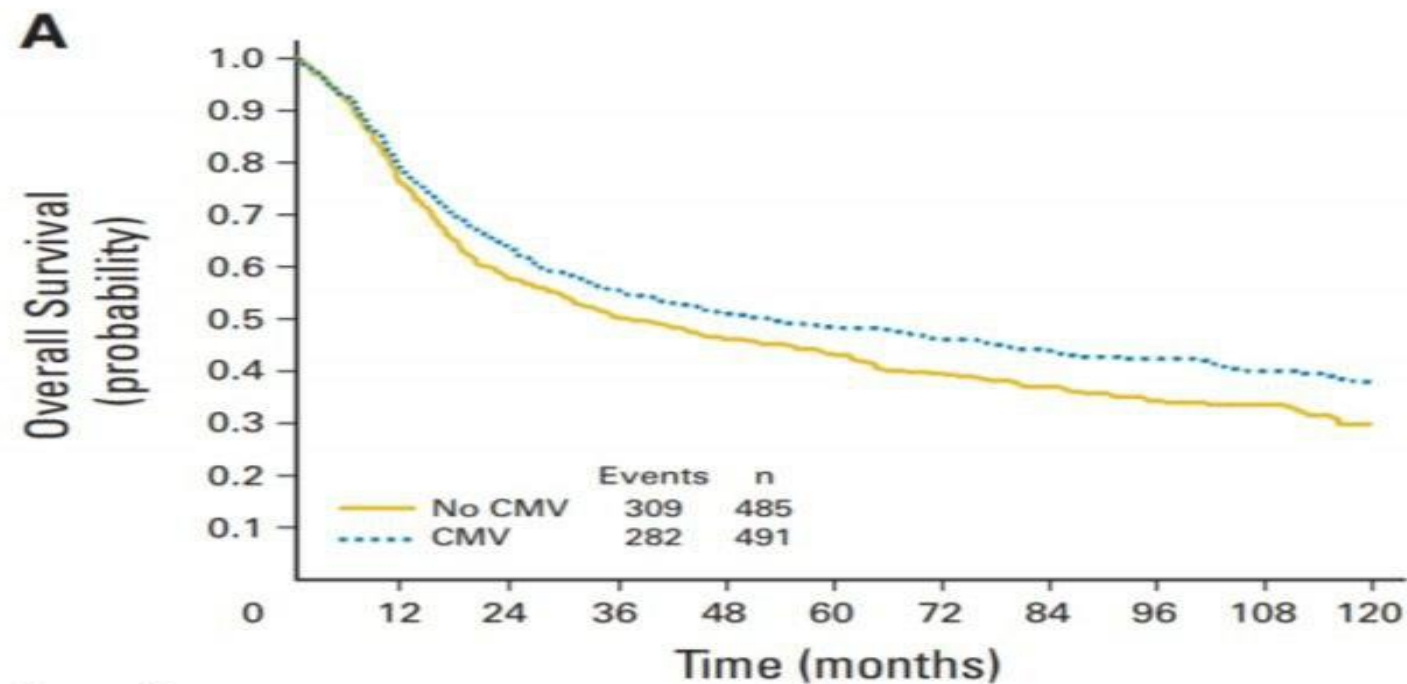
H. Barton Grossman, M.D., Ronald B. Natale, M.D., Catherine M. Tangen, Dr.P.H., V.O. Speights, D.O., Nicholas J. Vogelzang, M.D., Donald L. Trump, M.D., Ralph W. deVere White, M.D., Michael F. Sarosdy, M.D., David P. Wood, Jr., M.D., Derek Raghavan, M.D., Ph.D., and E. David Crawford, M.D.

	MVAC+chirurgie	Chirurgie seule
Survie à 5 ans	57%	43%

MVAC	Tous les patients	cT2	cT3/4
ypT0	38% 48/126	50% 26/52	30% 22/74

La chimiothérapie néoadjuvante reste un standard de soins en 2024 ?

BA0630894



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
No CMV	485	360	270	232	201	179	151	119	93	71	48
CMV	491	377	301	257	228	212	185	150	121	96	60

International Collaboration of Trialists. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2171–2177.

	CMV + chirurgie	Chirurgie seule
survie à 5 ans	49 %	43%
survie à 10 ans	36%	30%

Chimiothérapie néoadjuvante

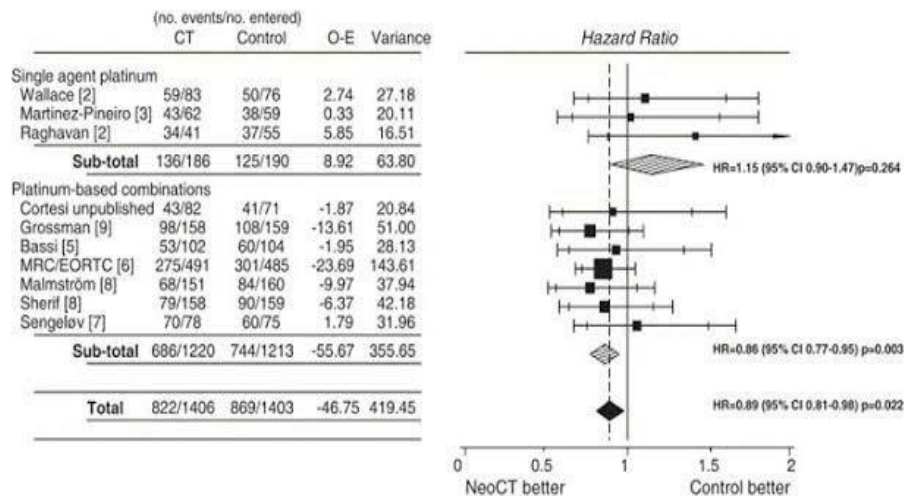
Quel type de chimiothérapie?

Chimiothérapie à base de cisplatine +++

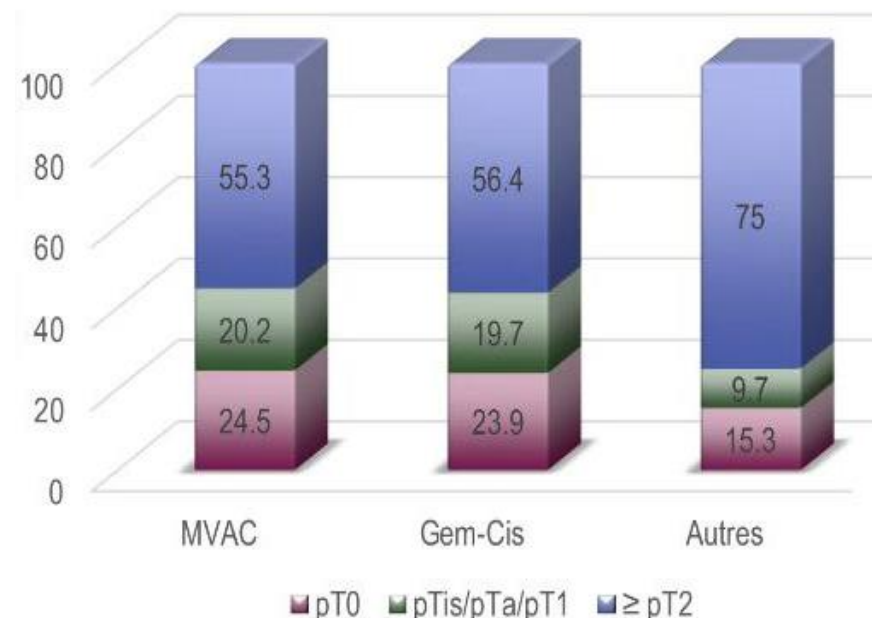
Aucune preuve randomisée de l'avantage des régimes non basés sur le cisplatine

- taux plus faible de pT0 après Gem-Carbo
- pas de preuve d'un bénéfice en termes d'OS

ABC Meta-analysis Collaboration: Overall Survival Hazard Ratio Plot



	pT0
MVAC	24,5%
Gem-Cis	23,9%
Gem-Carbo	15,3%



- ✓ Proposer une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine pour les patients éligible au cisplatine
- ✓ Ne pas utiliser la carboplatine pour les patients inéligible

Quels sont les critères d'éligibilité au cisplatine ?

- ✓ OMS 0 – 1
- ✓ DFG \geq 60 ml/min
- ✓ Absence d'hypoacousie sévère
- ✓ Absence d'insuffisance cardiaque sévère
- ✓ Absence de neuropathie périphérique sévère

Quel protocole de chimiothérapie est préféré en 2024 ?

Cisplatine /Gemcitabine ou dd-MVAC?

GETUG/AFU V05 VESPER Phase III

Critères d'inclusion

- TV pure ou mixte (tumeurs neuro-endocrines exclues)
- ECOG PS < 2
- Critères d'éligibilité au cisplatine
- Consentement éclairé ET
- $\geq T2$, N0 (ganglions < 10 mm sur le scanner), M0 (CT néoadjuvante)
- **OU** $> pT2$ ou $pN+$ et M0 (CT adjuvante)

R
1:1

4 cycles
(n = 525)

Gemcitabine 1250 mg/m² J1 et J8
Cisplatine 70 mg/m² J1
Toutes les 3 semaines

6 cycles
(n = 527)

Méthotrexate 30 mg/m² J1
Vinblastine 3 mg/m² J2
Doxorubicine 30 mg/m² J2
Cisplatine 70 mg/m² J2
+ G-CSF en support
Toutes les 2 semaines

Chirurgie
dans les 8
semaines

Résultats NAC:

- ypT0pN0 :
42 % dd-MVAC vs
36 % GC
- $<ypT3pN0$:
77% dd-MVAC vs
63 % GC

Pfister C et al; ESMO 2021
Culine S et al ,ASCO GU
2020, abst 437



Etude VESPER

réponses histologiques

	GC (N=198)	dd-MVAC (N=199)	p
Réponses complètes ypT0 pN0 (%)	71 (36%)	84 (42%)	0,02
Pas d'infiltration musculaire < ypT2 pN0 (%)	98 (49%)	126 (63%)	0,007
Maladie confinée à l'organe < ypT3 pN0 (%)	124 (63%)	154 (77%)	0,002

VESPER

Toxicités hématologiques

Els CTCAE grade ≥ 3	GC (n=245)	dd-MVAC (n=248)	p
Anémie	19 (8 %)	54 (22 %)	0,00002
Neutropénie	113 (46 %)	97 (39 %)	0,14
Neutropénie fébrile	6 (2 %)	16 (7 %)	0,05
Thrombopénie	41 (17 %)	49 (20 %)	0,45
Toutes	 134 (55)	 129 (52)	0,55

VESPER

Toxicité non hématologique

Els CTCAE grade ≥ 3	GC (n=245)	dd-MVAC (n=248)	p
Nausées/Vomissements	→ 7 (3 %)	→ 24 (10 %)	0,003
Diar			-
Astl			,0002
Els			0,97
Els renaux	13 (5 %)	15 (6 %)	0,87
Els hépatiques	13 (5 %)	7 (3 %)	0,24
Neuropathie	0 (0 %)	2 (1 %)	-
Décès	1 décès soudain	3 décès soudain, embolie pulmonaire, choc septique	0,62

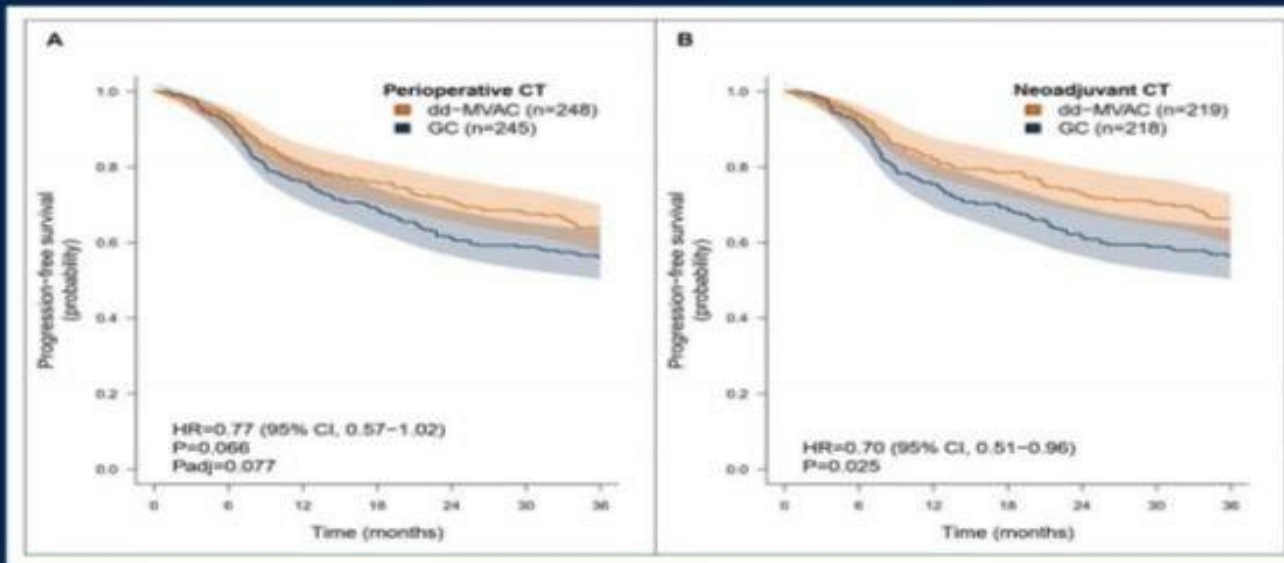
L'étude VESPER a montré un taux de control local supérieur avec le ddMVAC mais au prix d'effets indésirables plus fréquents

VESPER

PFS at 3 years



reported PFS at 3 yrs 09/2021



Perioperative dd-MVAC improve 3-y PFS over GC

In the **neoadjuvant group**, better bladder tumor local control with a **significant improvement on 3-y PFS in the dd-MVAC arm**

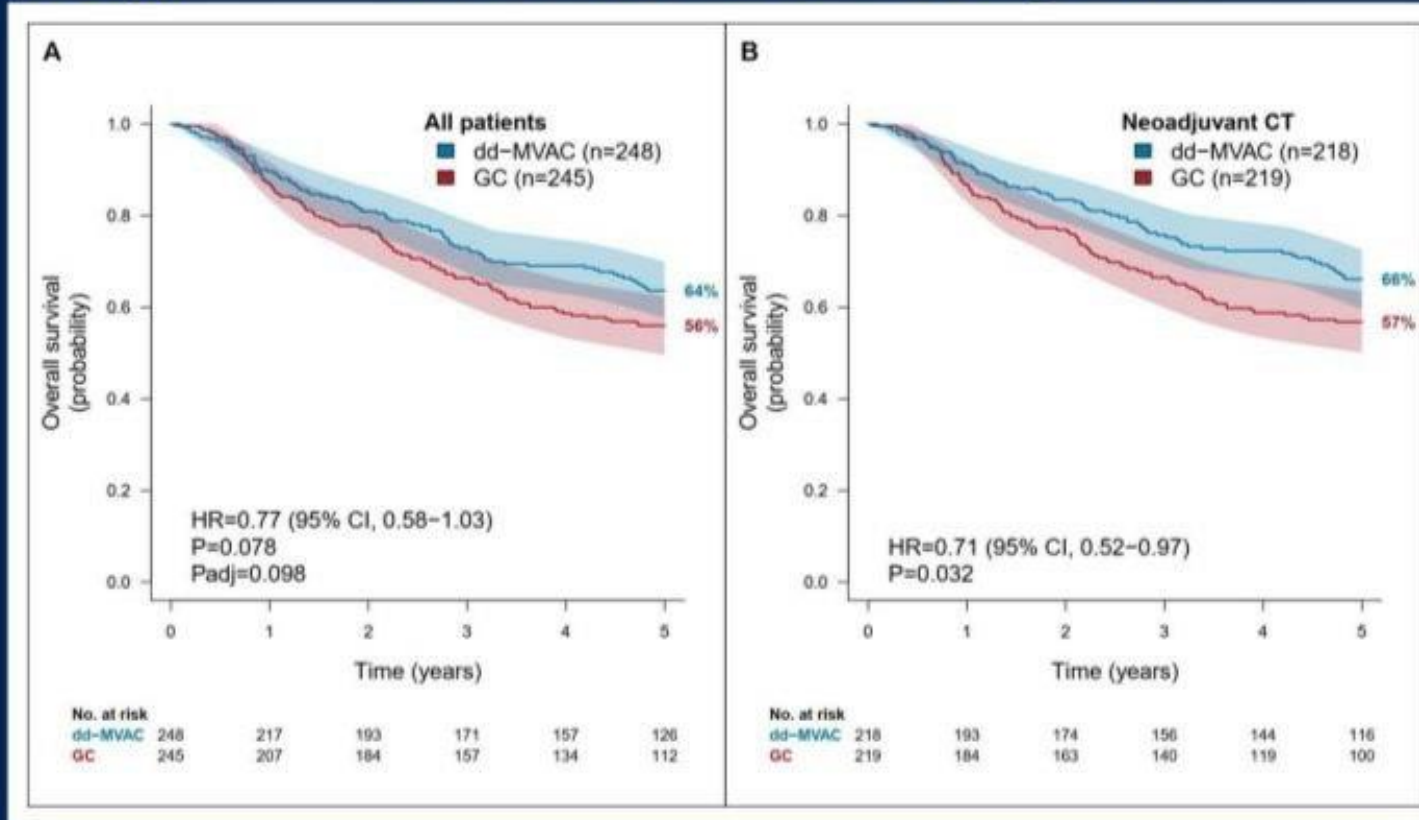
Pfister et al. J Clin Oncol 2022

VESPER

Results (1)

Overall Survival at 5 years

10



Dd-MVAC	GC
66%	57%

Combien de cycles de MVAC? 4 ou 6 ?

Results (5)

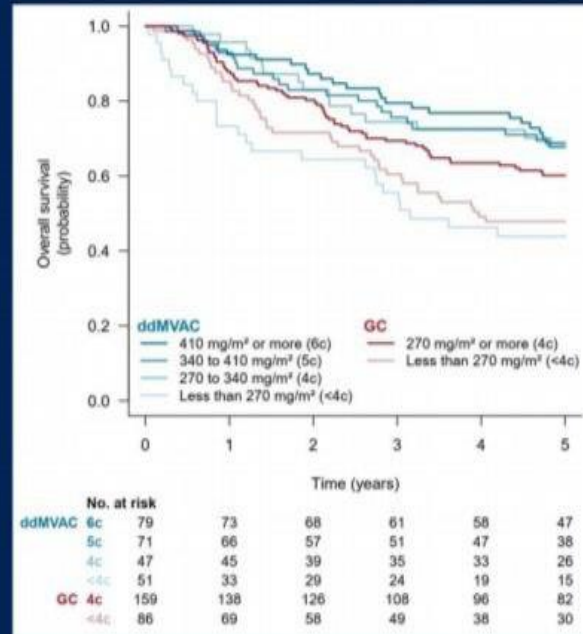
OS stratified by CT arm and number of cycles delivered

Importance of cumulative cisplatin dose

Poor OS < 4 full doses cisplatin

Median OS GC arm 4 full doses cisplatin

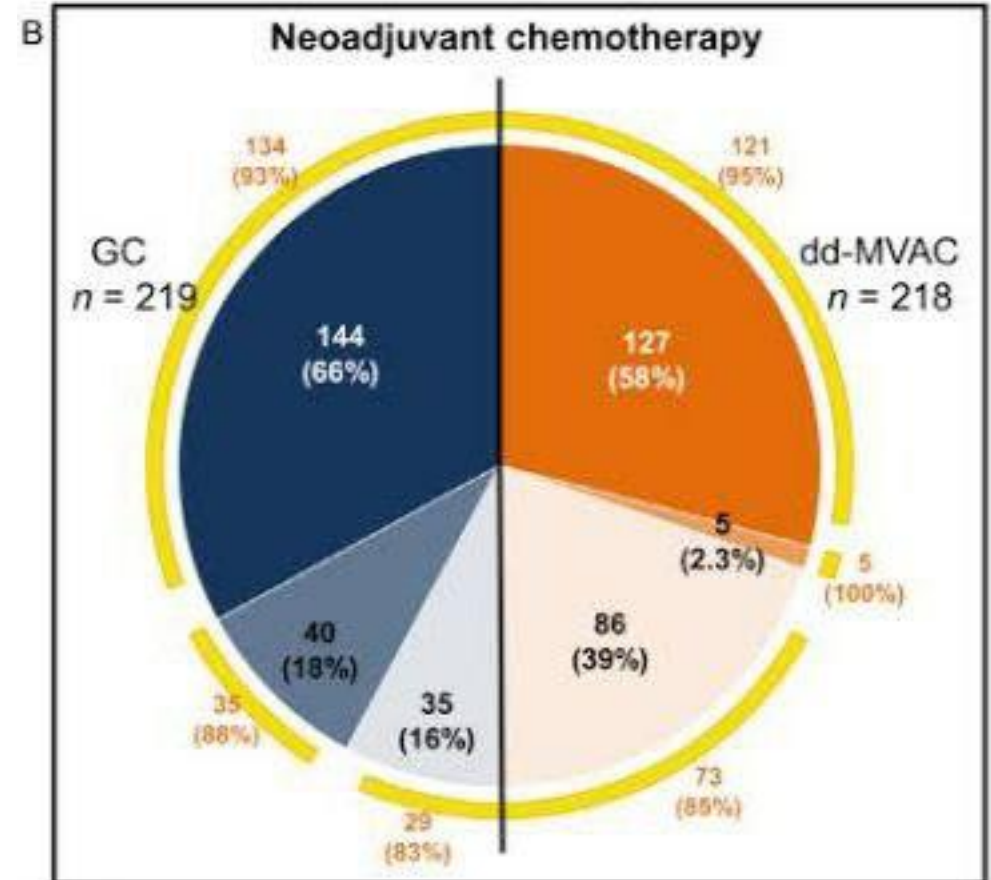
High OS dd-MVAC arm > 4 full doses cisplatin



GC : Gemcitabine (d1,d8)

GC: gemcitabine (d1, d8), cisplatin (d1)

- Four complete cycles
- Four incomplete cycles
- Fewer than four cycles



dd-MVAC: methotrexate (d1), vinblastine (d2), doxorubicin (d2), cisplatin (d2)

- Six complete cycles
- Six incomplete cycles
- Fewer than six cycles

Cystectomy performed

Guidelines les protocoles préférés dans la chimiothérapie néoadjuvante



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2024 Bladder Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Neoadjuvant Chemotherapy (preferred for bladder)

Preferred regimen

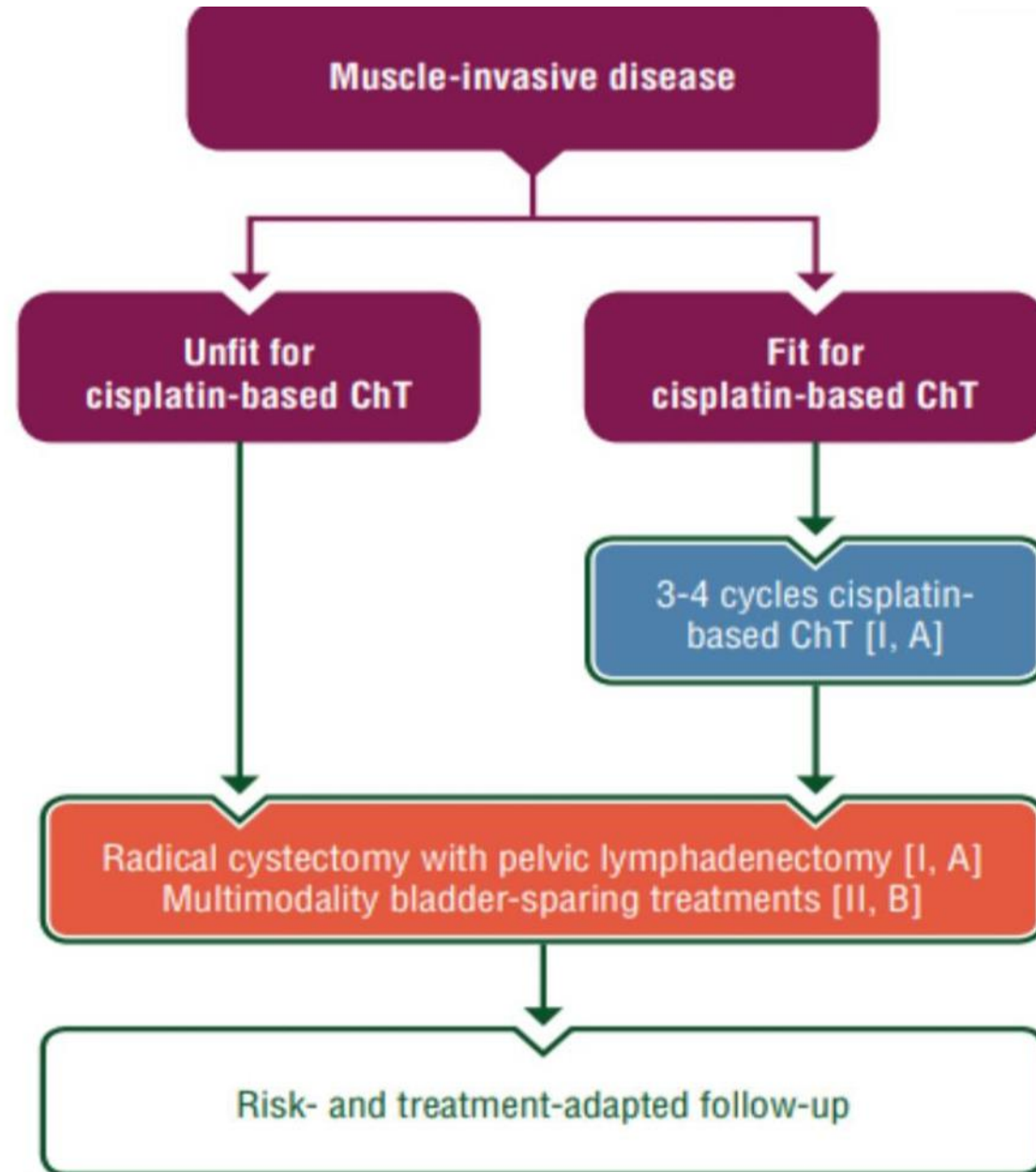
- DDMVAC (dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) with growth factor support for 3–6 cycles^{1,2}

Other recommended regimens

- Gemcitabine and cisplatin for 4 cycles^{3,4}



ESMO 2023:



Le traitement adjuvante :



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2024 Muscle Invasive Bladder Cancer

ADJUVANT TREATMENT

Following
cystectomy

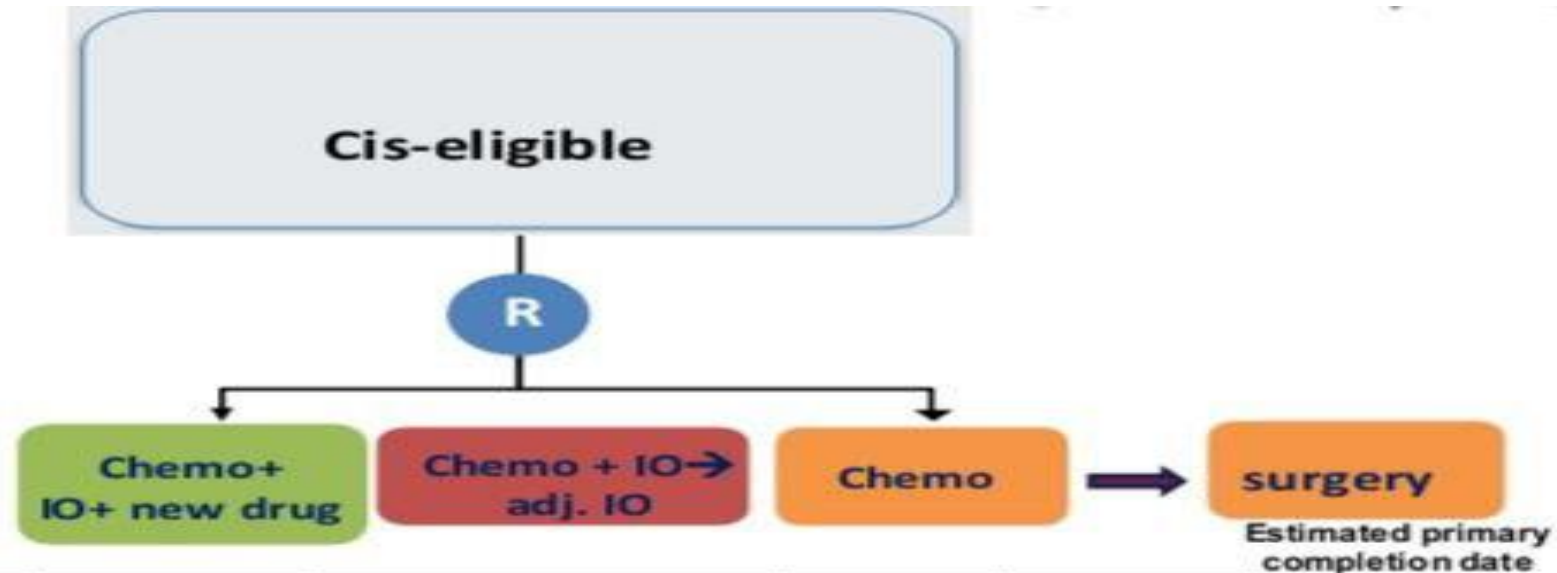


- **Based on pathologic risk,**
 - ▶ **If no cisplatin neoadjuvant treatment given and pT3, pT4a, or pN+**
 - ◊ **Adjuvant cisplatin-based chemotherapy should be discussed (preferred)^z**
 - or**
 - ◊ **Consider adjuvant nivolumab^{z,ee}**
 - or**
 - ▶ **If cisplatin neoadjuvant chemotherapy given and ypT2–ypT4a or ypN+, consider nivolumab^{z,ee}**
 - or**
 - ▶ **Consider adjuvant RT in selected patients (pT3–4, positive nodes/margins at the time of surgery)^{bb} (category 2B)**

Perspective d'avenir dans le traitement néoadjuvant



Aperçu des essais cliniques de phase III actuellement en cours

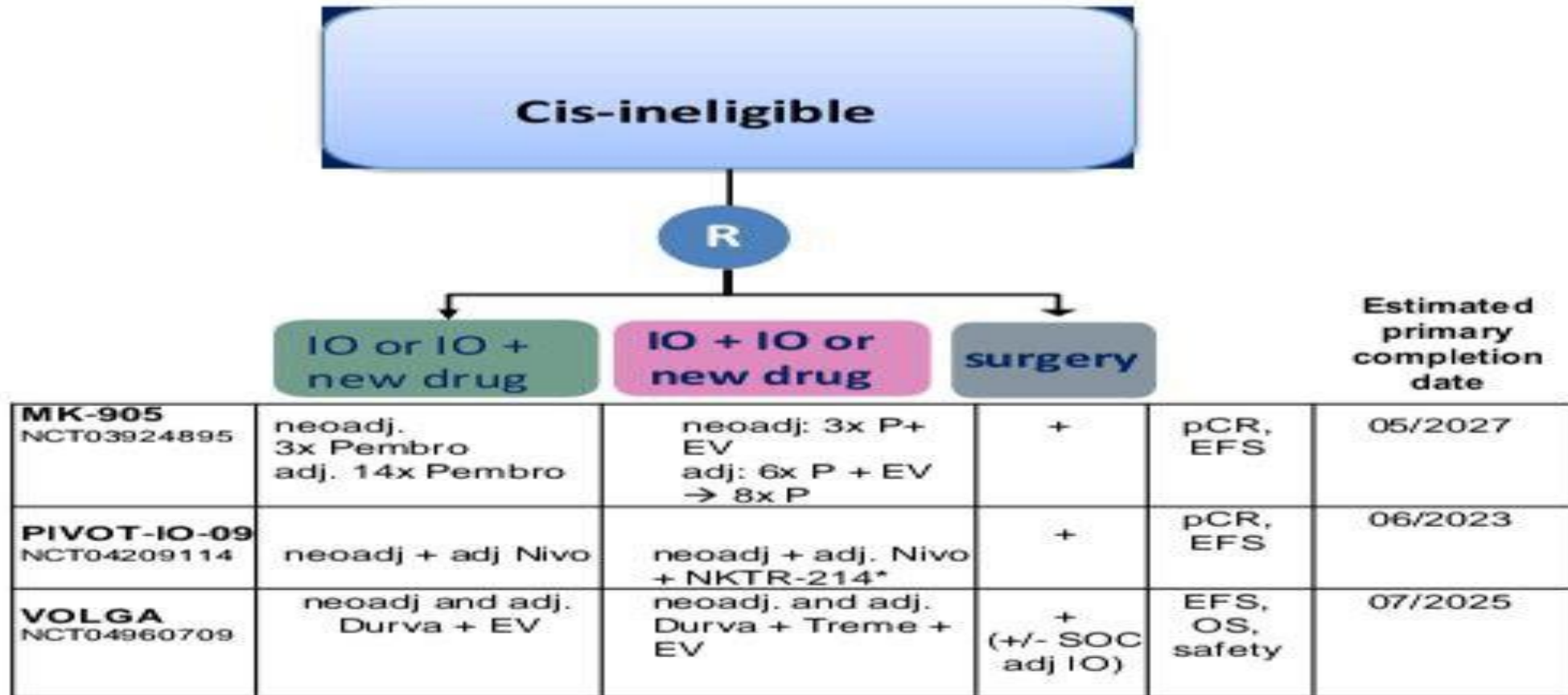


					Estimated primary completion date
KEYNOTE-866 NCT03924856	—	CDDP-GEM + pembro	Chemo	pCR, EFS	06/2025
NIAGARA NCT03732677	—	CDDP-GEM + durva	Chemo	pCR, EFS	06/2025
EV-304 NCT04700124	—	neoadj. 4x EV + pembro adj. 5x EV + P → 13x P adj.	Chemo	pCR, EFS	12/2026
ENERGYZE NCT04700124	Chemo + nivo+ linrodostat	Chemo + nivo	Chemo	pCR, EFS	12/2026

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.



Aperçu des essais cliniques de phase III actuellement en cours



Pembro=Pembrolizumab; Durva= durvalumab, treme= tremelimumab, EV= enfortumab vedotin,
pCR= complete pathological response,
EFS= event-free survival, OS= overall survival, ICI=immune-checkpoint inhibitor
* bempagliflozin, CD122-preferential IL2 pathway agonist

Ursula Vogl

courtesy of Maria De Santis

Conclusion

- ✓ Amélioration de la survie globale avec la chimiothérapie néoadjuvante
- ✓ La réponse à la NAC reflète la chimio sensibilité in vivo indiquée par une réponse pathologique favorable, déterminée principalement par l'obtention d'un pT0 et de marges chirurgicales négatives
- ✓ Une cystectomie retardée peut compromettre le résultat chez les patients non sensibles à la chimiothérapie, avec un impact négatif sur l'ensemble du cancer

**MERCI POUR
VOTRE
ATTENTION**