

LES TVNIM et TVIM au stade localisé

11 decembre 2024

NIORT

**Priscilla LEON, clinique Pasteur,
ROYAN**

Rétrospectives et perspectives en onco urologie en 2024



Liens d'intérêts

- Aucun avec la présentation
- Membre du CCAFU vessie et donc des recommandations de l'AFU



TVNIM



DESESCALADE ET SURVEILLANCE ACTIVE

Patients en surveillance active

- La SA comprenait une cytologie urinaire et une cystoscopie trimestrielle la première année puis semestrielle.
- Cette option thérapeutique doit être discutée avec le patient et une information claire et approfondie concernant les risques et les modalités de suivi doit être apportée.

Recommandations du CCAFU pour la réalisation de la surveillance active dans les TVNIM de faible risque

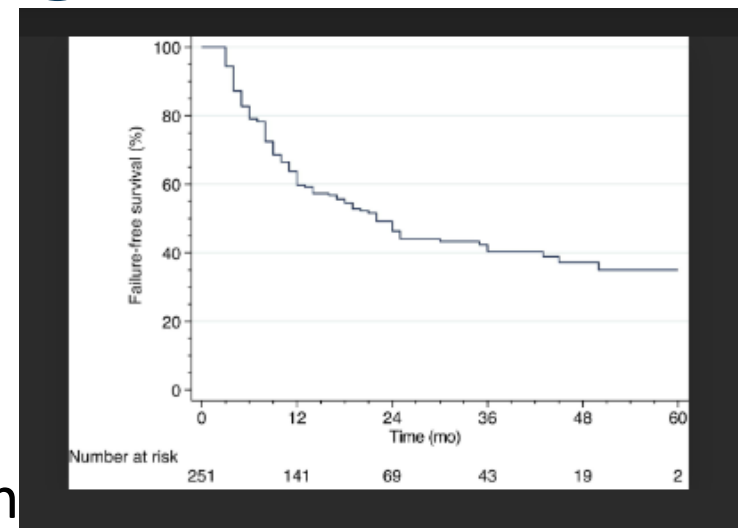
Critères d'entrée en Surveillance Active	Critères de sortie de la Surveillance Active
<ul style="list-style-type: none">• Récidive de TVNIM initialement de bas risque• Et TVNIM de bas risque avec :<ul style="list-style-type: none">• Lésion papillaire pTa• Et Bas grade• Et <5 lésions• Et <15 mm• Et Cytologie négative pour un carcinome de haut grade• Et Asymptomatique• Et après information et acceptation du patient sur les risques et les modalités de suivi et d'arrêt de la surveillance	<p>En présence de l'un de ces critères, la surveillance active doit être arrêtée :</p> <ul style="list-style-type: none">• >10 lésions• Ou taille >30mm• Ou Cytologie positive• Ou Symptomatique (hématurie, troubles mictionnels, infections récidivantes)

La surveillance active dans les TVNIM intermédiaires

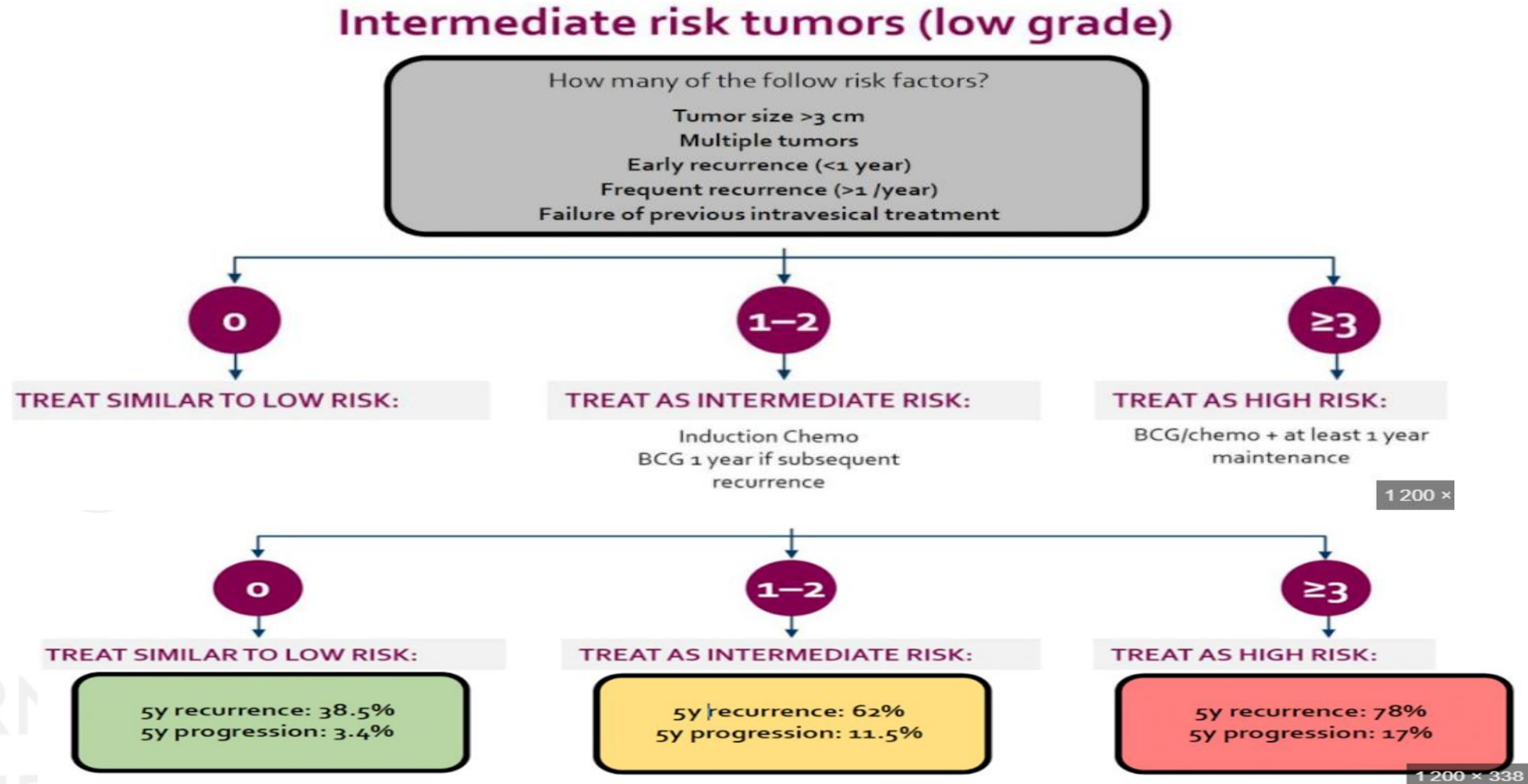
- peut être proposée en option aux patients :
 - présentant une récurrence après plus d'un an de suivi d'une TVNIM pTa de bas grade,
 - d'au maximum 5 tumeurs,
 - de taille ≤ 1 cm,
 - ayant une cytologie urinaire négative
 - et acceptant une surveillance plus rapprochée (**niveau de preuve 3**).
- Option peut être notamment proposée chez des patients dont les comorbidités empêchent une prise en charge chirurgicale et d'instillations

Etude BIAS / un plateau après 12 mois

- Dans l'étude BIAS 2022 :
 - Durée médiane de suivi 38 mois
 - Durée médiane en SA : 13 mois
- Sur 251 patients en SA,
- 130 récurrences (51,8%).
 - l'anatomopathologie finale a montré 25 lésions bénignes
 - et 92 Ta BG (70,7 %),
 - 12 tumeurs Ta/T1 de haut grade (9,2 %)
 - et une tumeur T2 (0,7 %).
- La probabilité sans traitement à 12, 18, 24 et 36 mois était respectivement de 59,7 %, 54,5 %, 46,3 % et 40,4 %.
- 95 patients (37,8 %) sont restés sous SA > 18 mois



TVNIM risque intermédiaire mieux les classer : Classifier en niveau de risque les patients améliore la sélection pour la SA



Thermo-chimiothérapie

- Pour le traitement des risques intermédiaires,
- la thermochimiothérapie n'est pas recommandée suite à la publication des résultats des études de phase 2 et 3 (HIVEC II et HIVEC 1) qui ne montraient **pas de différence** avec un groupe contrôle traité par MMC standard

Pour conclure POUR la désescalade :

La désescalade ne doit pas se faire au prix d'une perte de chance pour le patient



Mais les récurrences de BG sont presque toujours de BG et envahissent rarement la membrane basale donc éviter des RTUV inutiles.



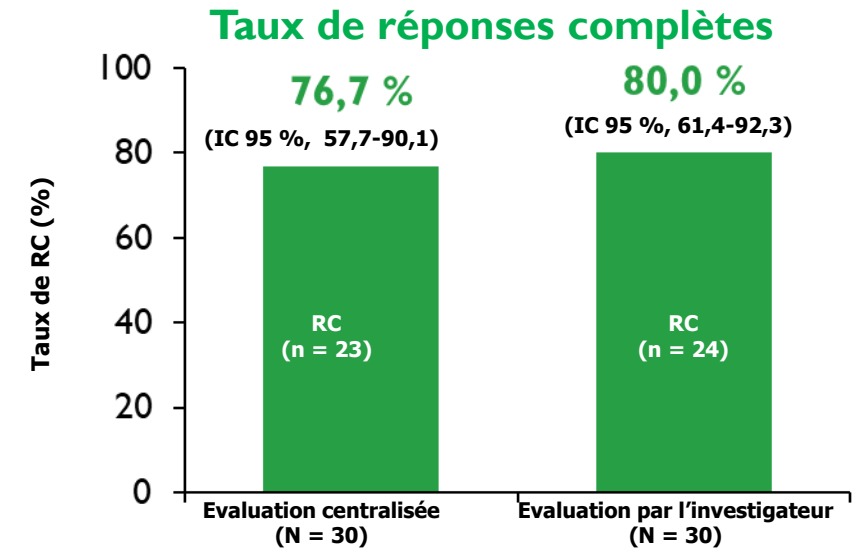
La SA est une option sûre mais nécessite une vraie sélection, une vraie information, un suivi assidu



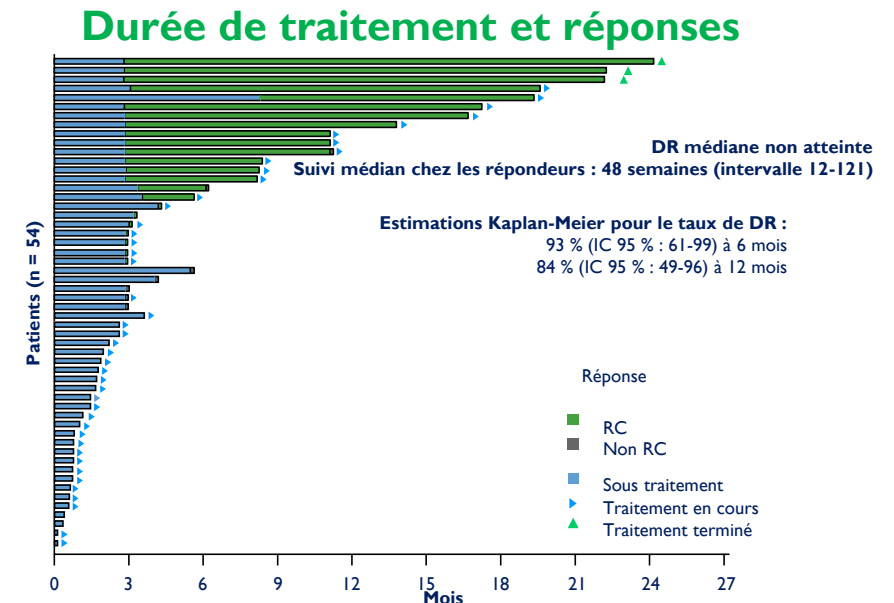
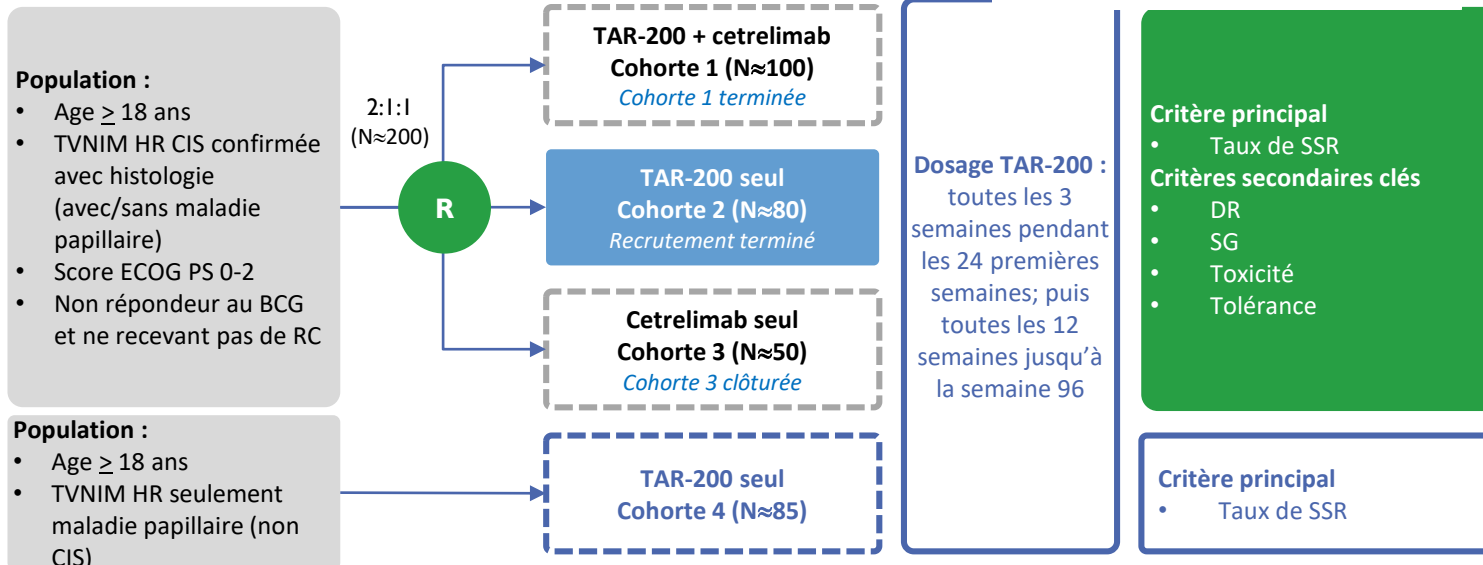
Étude TVNIM

Etude SUNRISE-I : TAR-200 (gemcitabine) dans les TVNIM HR, BCG non répondeur

- Essai de phase 2 randomisé
- Patients qui refusent ou inéligibles à la cystectomie
- Bon taux de réponse complète 76,7 %
- Réponses durables : 91 % (21 sur 23 pts), suivi médian 48 sem
- Durée de réponse pour 6 patients ≥ 12 mois



Design de l'étude



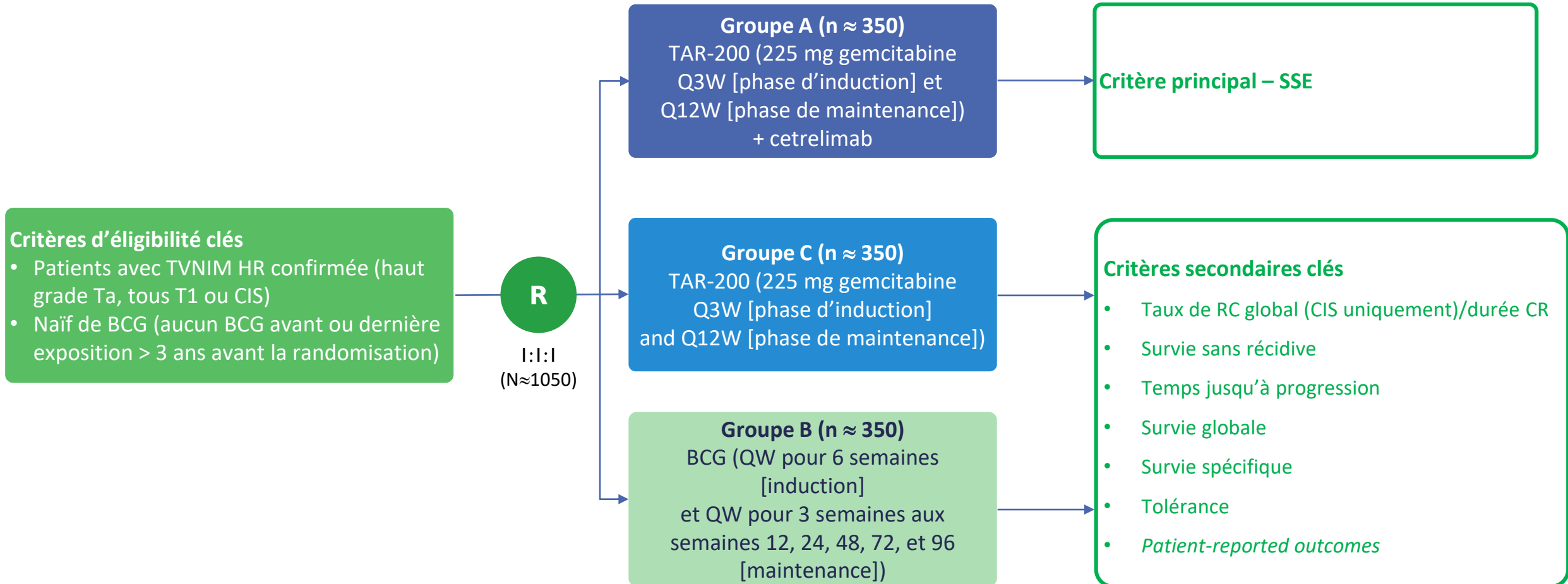


Etude PIVOT 2 sunrise 1

- 85 patients inclus dans la cohorte pivot
- taux de réponse complète 83,5 %
- RC très durables sans besoin de réinduction,
- la réponse s'est maintenue chez 82 % des patients après un suivi médian de 9,2 mois et le taux de RC sur 12 mois a été estimé à 57,4 %
- Le profil bénéfice-risque global est favorable à TAR-200 en monothérapie (cohorte 2) dans cette population de patients.

SUNRISE-3 : TAR-200 + cétrélimab dans les TVNIM HR BCG-naïves

- Étude randomisée, phase 3, multicentrique

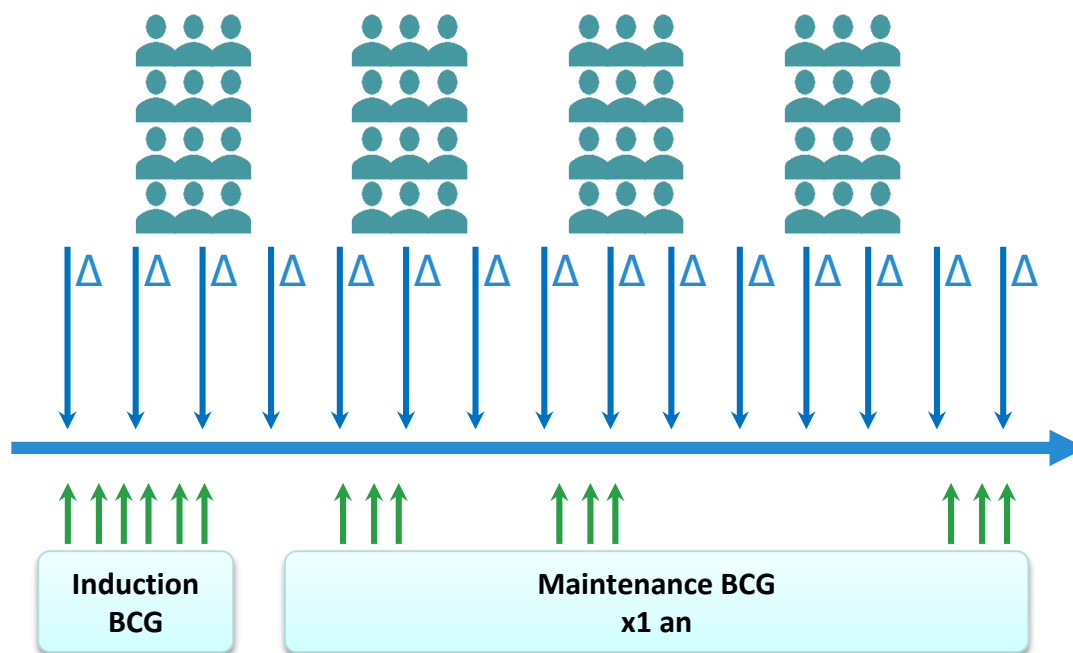


Etude BladderGATE : atézolizumab + BCG intravésical dans les TVNIM HR

- Etude de phase I/2
- Patients naïfs de BCG

Schéma de l'étude

- Atézolizumab 1200 mg IV J1 tous les 21 jours du cycle (maximum 52 semaines)
- BCG hebdomadaire x 6 semaines en induction puis maintenance hebdomadaire x 3 semaines 12,24 et 48



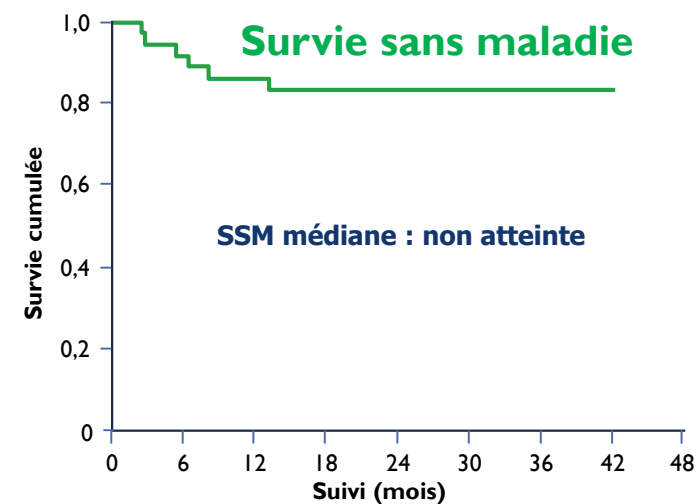
Etude BladderGATE : atézolizumab + BCG intravésical dans les TVNIM HR

Caractéristiques des patients (n=36)

	N (%)
Age (moyenne; IQR)	70 (63-76)
Genre	
Masculin	31 (86,1 %)
Féminin	5 (13,9 %)
Présentation clinique	
Hématurie	25 (69,4 %)
Cystoscopie de contrôle	5 (13,9 %)
Par hasard	3 (8,3 %)
Symptômes du bas app. urinaire	3 (8,3 %)
Habitudes	
Ancien fumeur	22 (61,1 %)
Fumeur	8 (22,2 %)
Non fumeur	6 (16,7 %)
Taille tumorale	
< 3cm	20 (55,6 %)
≥ 3cm	16 (44,4 %)
Nombre de tumeurs	
Une seule	20 (55,6 %)
Multiple	16 (44,4 %)
Stade T	
Ta	14 (38,9 %)
T1	18 (50,0 %)
CIS	4 (11,1 %)
Grade tumoral	
G2	11 (30,6 %)
G3	25 (69,4 %)

Traitements dans l'étude

	N (%)
Traitement BCG	
Terminé	20 (55,6 %)
Adéquat (selon reco FDA)	32 (88,9 %)
Raisons de la non-compliance au BCG	
Effets secondaires	7 (35,0 %)
Rechute	4 (20,0 %)
Progression	1 (5,0 %)
En attente fin du traitement	8 (40,0 %)
Traitement par Atezolizumab	
Terminé	2,2 (61,1 %)
Doses, médiane (IQR)	14,5 (8,5-17,0)
Raison de la non-compliance à l'atezolizumab	
El immunitaires	7 (50,0 %)
Rechute	3 (21,4 %)
Progression	3 (21,4 %)
Autres	1 (7,1 %)
El immunitaires grade ≥ 3	7 (19,4 %)
Dermatite	1 (2,8 %)
Hépatite	1 (2,8 %)
Encéphalite	1 (2,8 %)
Pneumonie	1 (2,8 %)
Myocardite	1 (2,8 %)
Insuffisance surrénalienne	1 (2,8 %)
Psoriasis	1 (2,8 %)

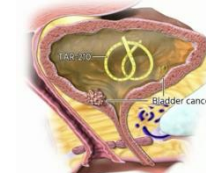


Suivi median : 31,5 mois (intervalle 14-43)

- 14 % de récurrence
- 8 % de progression

Evolution de la maladie

Evolution de la maladie	
	N (%)
Récurrence locale	7 (19,4 %)
Haut grade	6 (16,7 %)
Bas grade	1 (2,8 %)
Récurrence UTUC	2 (5,6 %)
Haut grade	1 (2,8 %)
Bas grade	1 (2,8 %)
Progression TVNIM	2 (5,6 %)
SSM à 2 ans,% (IC 95 %)	83,2% (71,0 %-95,4 %)



TAR-210 : erdafitinib intravésical dans les TVNIM avec altération de FGFR

- Altération de *FGFR* sur tissu tumoral ou ADN urinaire

Cohorte 1

- TVNIM HR** (Ta/T1 haut grade, non CIS, seulement papillaire), BCG antérieur/non répondeur et non éligible RC
- TURBT avec **résection complète** de toutes les lésions visibles avant traitement
- Réponse : taux de survie sans récurrence

Cohorte 3

- TVNIM IR**, récurrence, antécédents de maladie Ta/T1 faible grade seulement
- Lésions cibles** visibles avant le traitement
- Réponse : taux de RC

Partie 1: Escalade de dose

BOIN → TAR-210-D Dose 2

TAR-210-B Dose 1

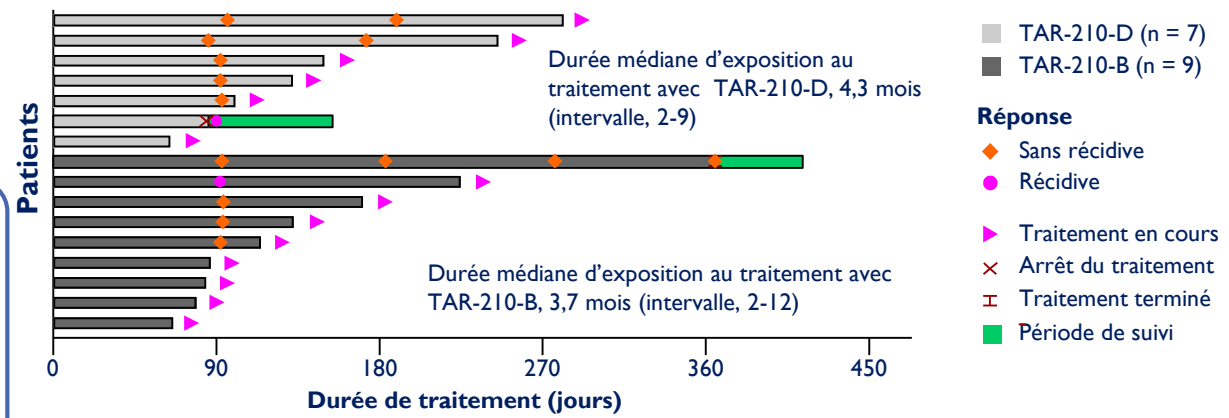
Partie 2: Expansion de dose

Cohorte d'expansion 1

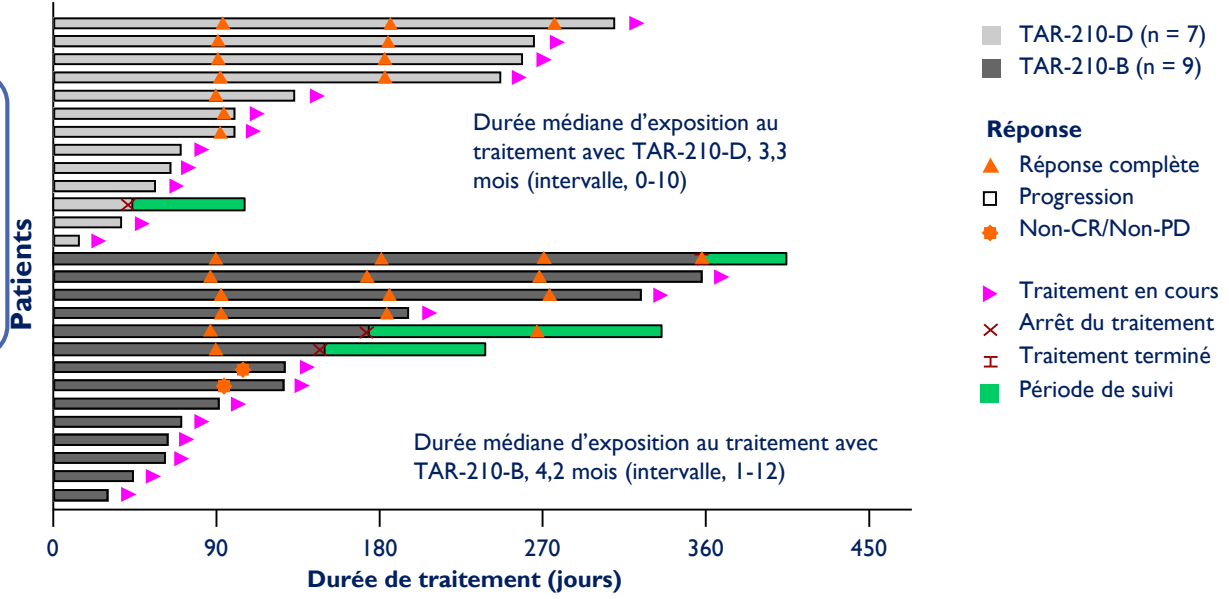
Cohorte d'expansion 3

- Cohorte 1 : 16 patients → réponse 82 % (9pts/11)
- Cohorte 3 : 27 patients → réponse : 87 % (13pts/15)

Activité du TAR-210 chez les patients HR (cohorte 1, n=16)

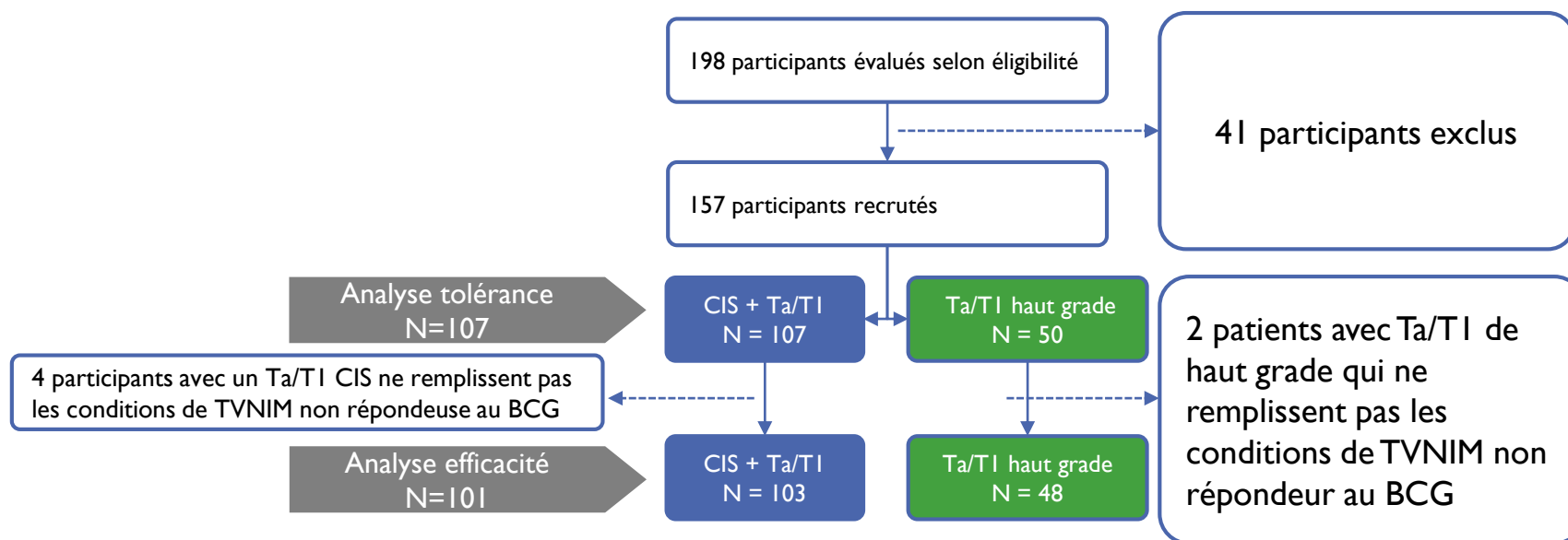


Activité du TAR-210 chez les patients RI (cohorte 3, n=27)



Nadofaragène firadénovec dans les TVNIM, BCG non répondeurs

- Essai de phase 3, multicentrique
- Suivi à 36 mois



- Le groupe pour l'analyse de l'efficacité inclus 103 participants avec un CIS +/- Ta/TI et 48 participants avec un Ta/TI de haut grade
- 13/107 participants (12,1%) avec un CIS et 10/50 participants (20,0 %) avec un Ta/TI de haut grade recevaient le traitement à 36 mois

Nadofaragène firadénovec dans les TVNIM, BCG non répondeurs

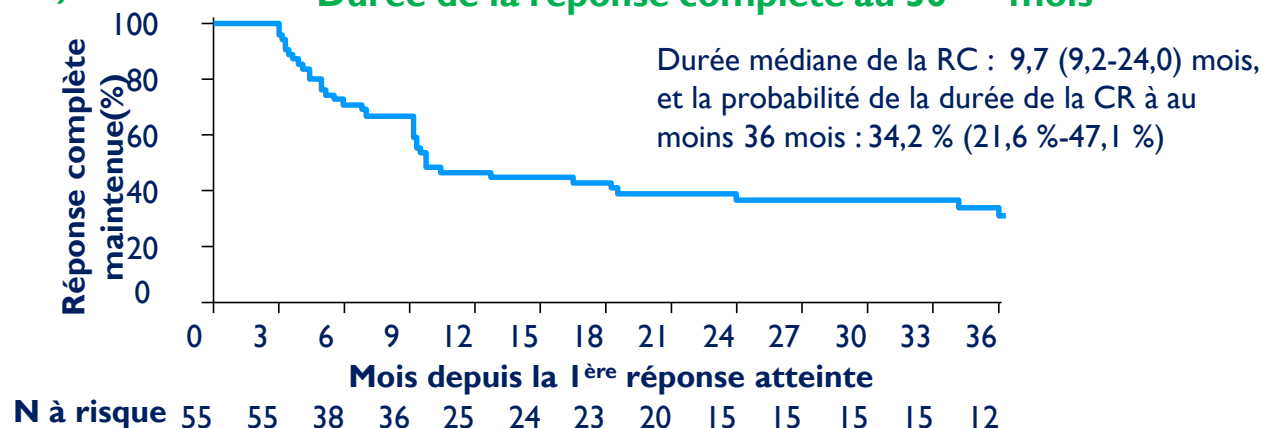
Caractéristiques des patients à l'inclusion (groupe « tolérance »)

	CIS ± Ta/TI N=107	Ta/TI N=50	Total N=157
Age, moyenne (SD), années	71.2 (8.9)	70.1 (9.8)	70.8 (9.2)
Hommes, n (96)	95 (89)	34 (68)	129 (82)
Temps depuis le diagnostic de cancer de la vessie, moyenne (SD), mois	30.6 (31.2)	24.2 (35.4)	28.6 (32.6)
ECOG performance status 0, n (%)	97 (91)	43 (86)	140 (89)
Nombre d'injections de BCG antérieures,* n (%)			
1	1 (1)	5 (10)	6 (4)
2	45 (42)	28 (56)	73 (46)
≥3	61 (57)	17 (34)	78 (50)
Stade à l'entrée, n (%)			
CIS uniquement	81 (76)	0	81 (52)
Ta	0	35 (70)	35 (22)
Ta + CIS	21 (20)	0	21 (13)
TI	0	15 (30)	15 (10)
TI + CIS	5 (5)	0	5 (3)

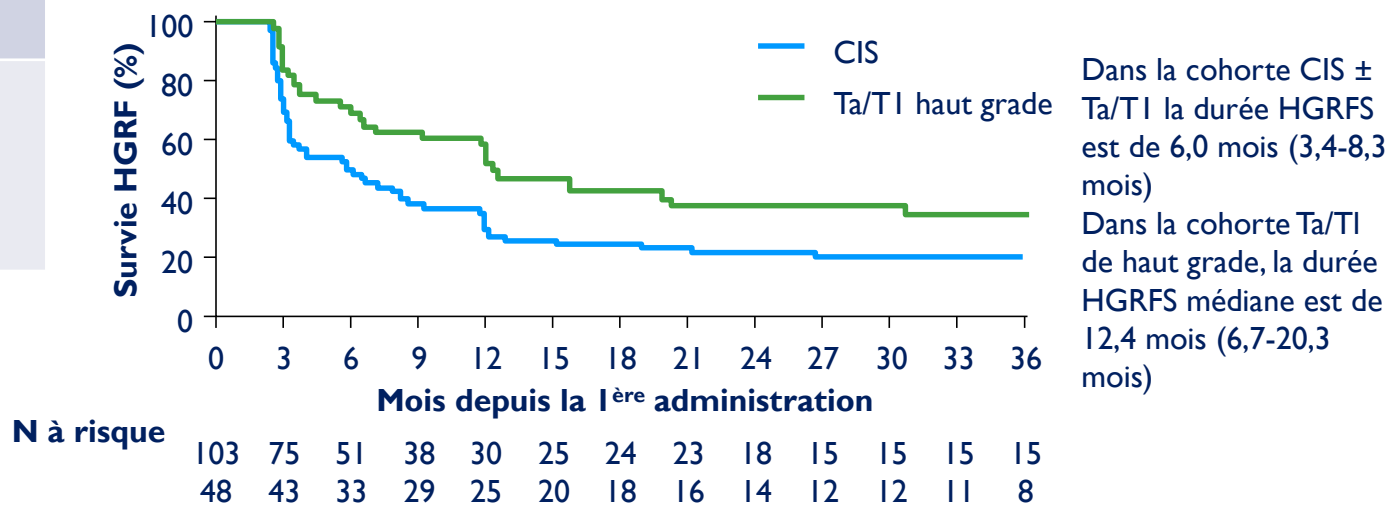
- A 36 mois

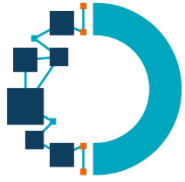
- Pour les CIS : 54 % taux survie sans CPT
- Pour les tumeurs papillaires : 64 %

Durée de la réponse complète au 36^{ème} mois



Durée survie sans récurrence de HG au 36^{ème} mois





Nadofaragène firadénovec dans les TVNIM, BCG non répondeurs

- 157 patients ont été recrutés sur 33 sites américains (n = 151 inclus dans les analyses d'efficacité).
- Le suivi médian était de 50,8 mois, avec 27 % recevant ≥ 5 instillations et 7,6 % recevant un traitement pendant ≥ 57 mois.
- Parmi les patients présentant un CIS, 5,8 % présentaient un HGRF au mois 57, et 15 % des patients présentant un Ta/T1 de haut grade présentaient un HGRF au mois 57.
- La survie estimée du HGRF à 57 mois était de 13 % et de 33 % dans les cohortes CIS et Ta/T1, respectivement.
- La survie sans cystectomie à 60 mois était de 49 % : 43 % dans la cohorte CIS et 59 % dans la cohorte Ta/T1.
- La survie globale à 60 mois était de 80 % : 76 % et 86 % dans les cohortes CIS et Ta/T1, respectivement. Seuls 5 patients (4 avec CIS et 1 avec Ta/T1) ont connu une progression clinique vers une maladie musculaire invasive.
- À 60 mois, le nadofaragène firadénovec a permis la préservation de la vessie chez 50% des patients

Clinical Trial > J Urol. 2024 Jul;212(1):74-86. doi: 10.1097/JU.0000000000004020.
Epub 2024 May 5.

Efficacy of Intravesical Nadofaragene Firadenovec for Patients With Bacillus Calmette-Guérin-Unresponsive Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer: 5-Year Follow-Up From a Phase 3 Trial

Vikram M Narayan ¹, Stephen A Boorjian ², Mehrdad Alemozaffar ³, Badrinath R Konety ⁴,

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



TVIM localisée



1ere étude commentée : NIAGARA

- 1ere étude de phase III randomisée
- Évaluant une IO péri-opératoire (néo-adjuvante et adjuvante) associée à la chimiothérapie néo-adjuvante
- chez les patients ayant une TVIM localisée et éligibles aux sels de platine.



Etude NIAGARA

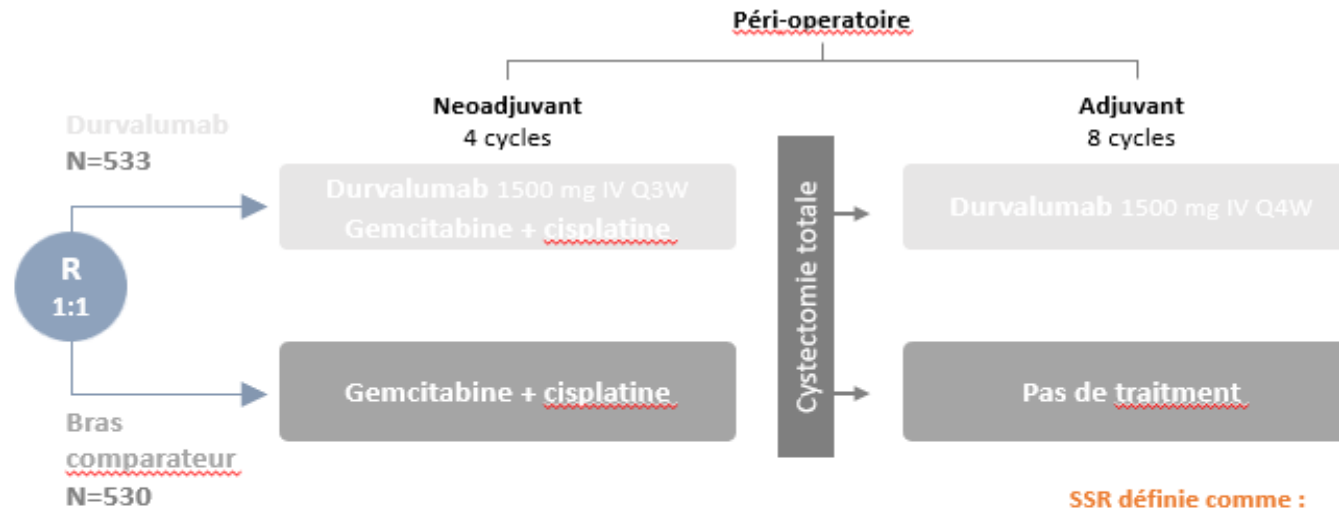
évaluant le traitement par durvalumab associé à la chimiothérapie en néo-adjuvant, suivi d'une cystectomie totale puis d'un traitement adjuvant par durvalumab

Population

- Adultes
- Cisplatine-éligible TVIM (cT2-T4aN0/1M0)
- Carcinome urothelial majoritaire (variants associés autorisés)
- Indication de cystectomie
- Clearance de la créatinine ≥ 40 mL/min

Stratification factors

- Stade cT (T2N0 vs >T2N0)
- Fonction rénale (ClCr ≥ 60 mL/min vs ≥ 40 -<60 mL/min)
- Statut PD-L1 (forte vs faible expression ou négatif)



Gemcitabine/cisplatine dosage

- ClCr ≥ 60 mL/min: Cisplatine 70 mg/m² + gemcitabine 1000 mg/m² J1, puis gemcitabine 1000 mg/m² J8, Q3W x 4 cycles
- ClCr ≥ 40 -<60 mL/min: Split-dose cisplatine 35 mg/m² + gemcitabine 1000 mg/m² J1 et J8, Q3W x 4 cycles

SSR définie comme :

- Progression avant cystectomie
- Récidive après cystectomie
- Date de la chirurgie théorique chez les patients qui n'ont pas pu être opérés
- Décès de toute cause

Autres objectifs (non rapportés ici): SSR, Survie spécifique, SSM, HRQoL, SG à 5 ans

Objectif primaire :

- Survie sans évènement (EFS)
- RC pathologique

Objectifs secondaires :

- SG
- Tolérance

T. B. Powles et al., ESMO® 2024, Abs #LBA5



Etude NIAGARA

Caractéristiques des patients

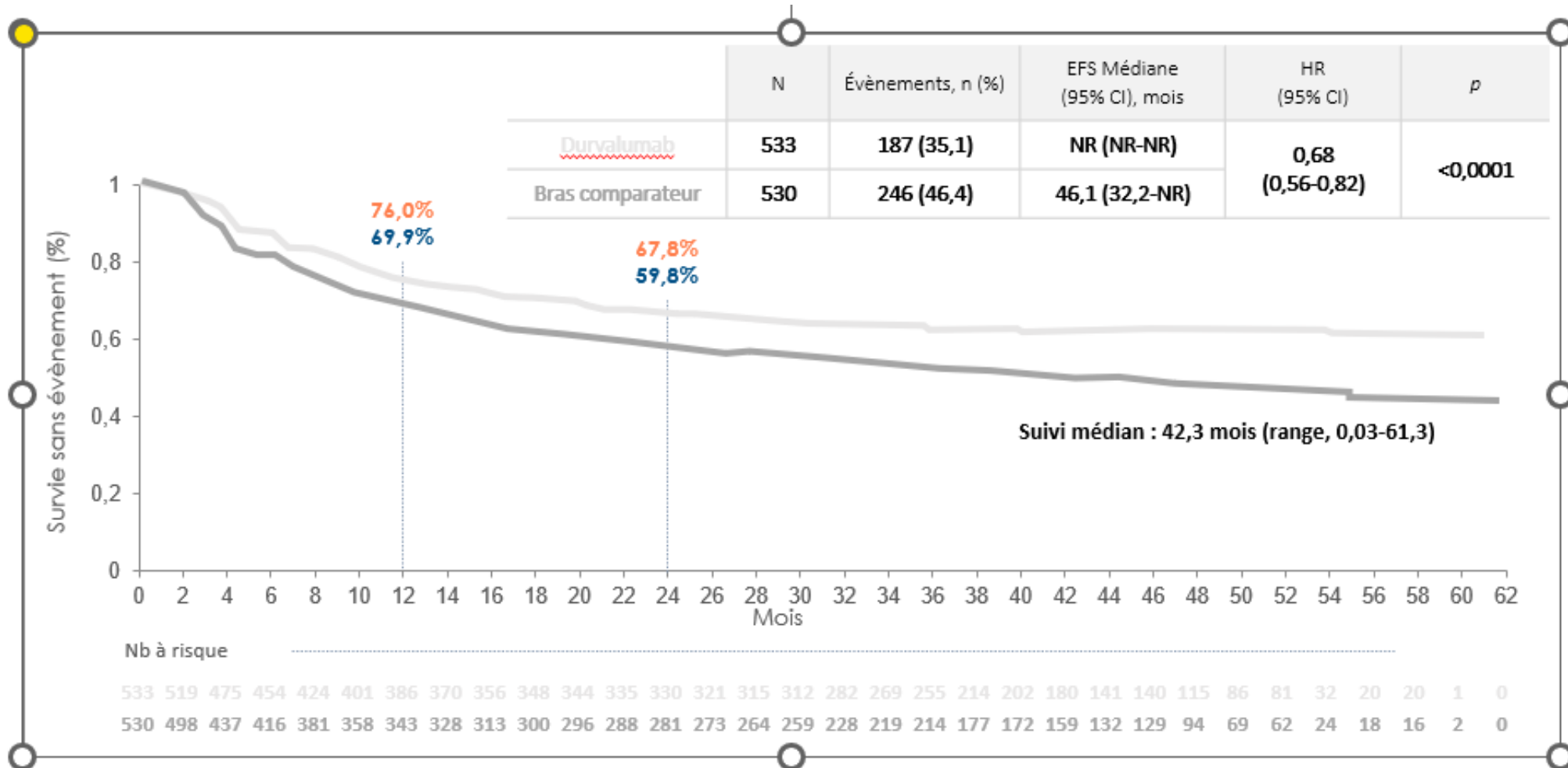
		Durvalumab (n=533)	Bras comparateur (n=530)
Age médian (range), ans		65 (34-84)	66 (32-83)
Sexe, masculin, %		82	82
Ethnie	Caucasien	66	68
	Asiatique	29	27
	Afro-caribéen	2	1
	Non reporté	3	4
ECOG	0	78	78
	1	22	22
Tabagisme Oui (actuel ou sévère), %		71	75
Fonction rénale, %	ClCr ≥60 mL/min	81	81
	ClCr ≥40-<60 mL/min	19	19
Stade tumoral, %	T2N0	40	40
	>T2N0	60	60
Expression de PD-L1, %	Elevée	73	73
	Faible / Négative	27	27
Histologie, %	Carcinome urothelial	86	83
	Carcinome urothelial avec sous-types histologiques (variants)	14	17
Atteinte ganglionnaire régionale, %	N0	95	94
	N1	5	6

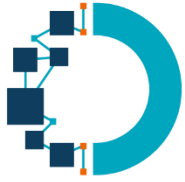
- 19% des patients avaient une clearance entre 40 et 60 ml/mn
- 73% des patients sur-exprimaient PD-L1
- 15% des patients avaient des variants histologiques associés au carcinome urothelial
- 5% étaient N+
- Caractéristiques des patients bien équilibrés entre les deux bras de traitement



Etude NIAGARA

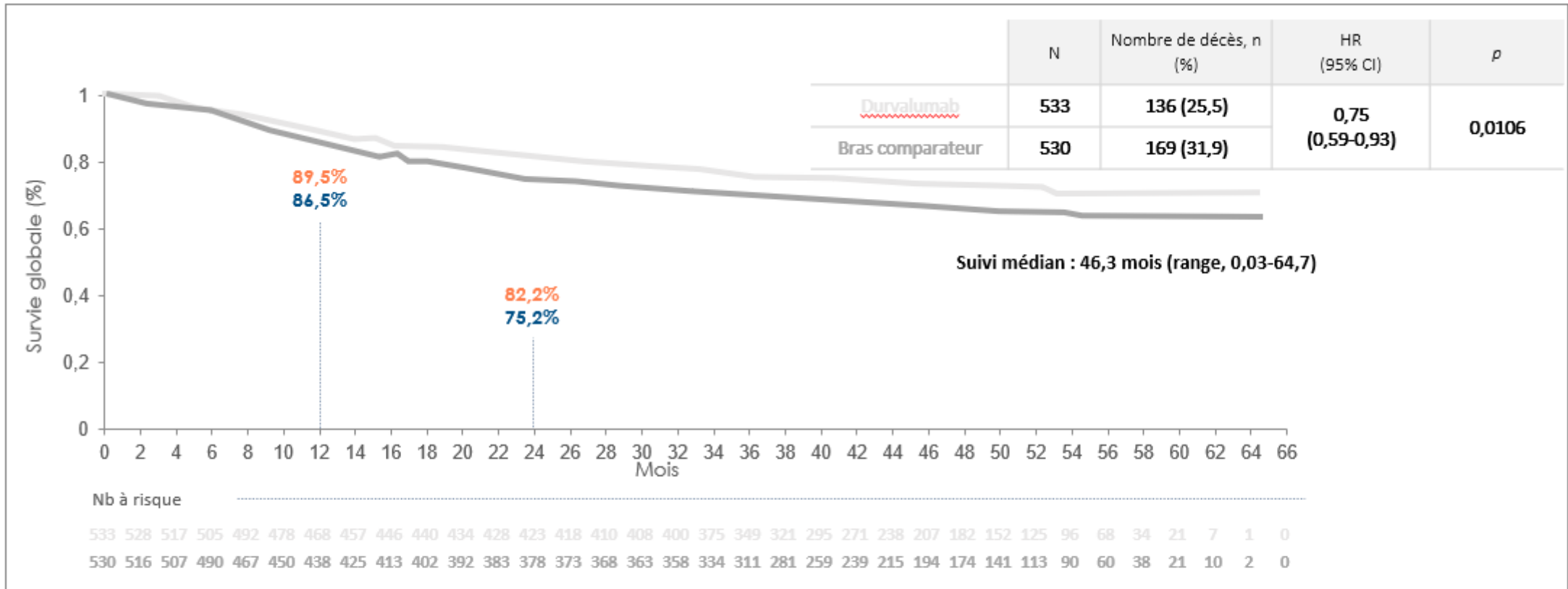
Bénéfices en survie sans évènement





Etude NIAGARA

Bénéfice en survie globale

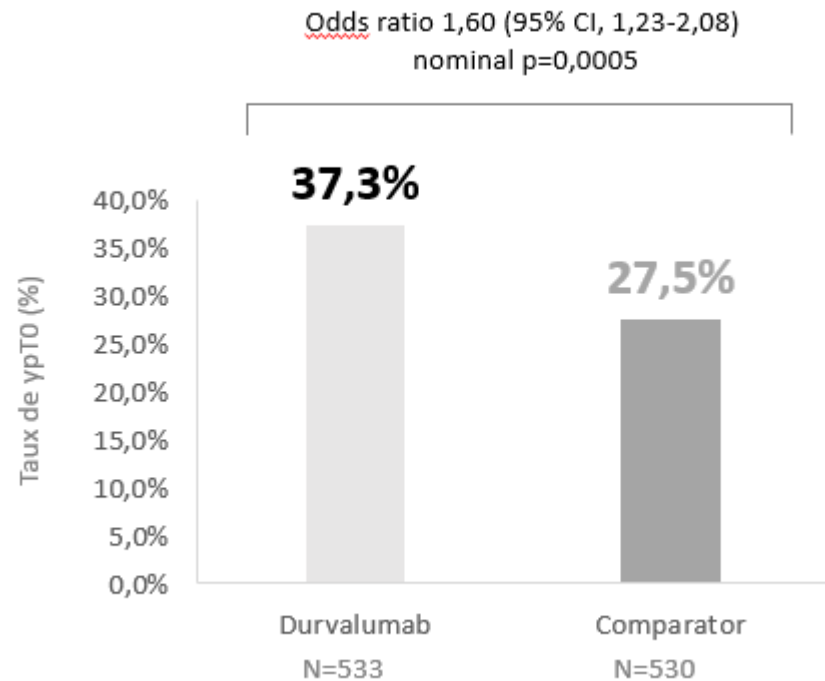


Réduction du risque de décès de 25%

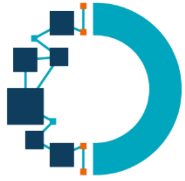


Etude NIAGARA

Réponse pathologique complète (ypT0)



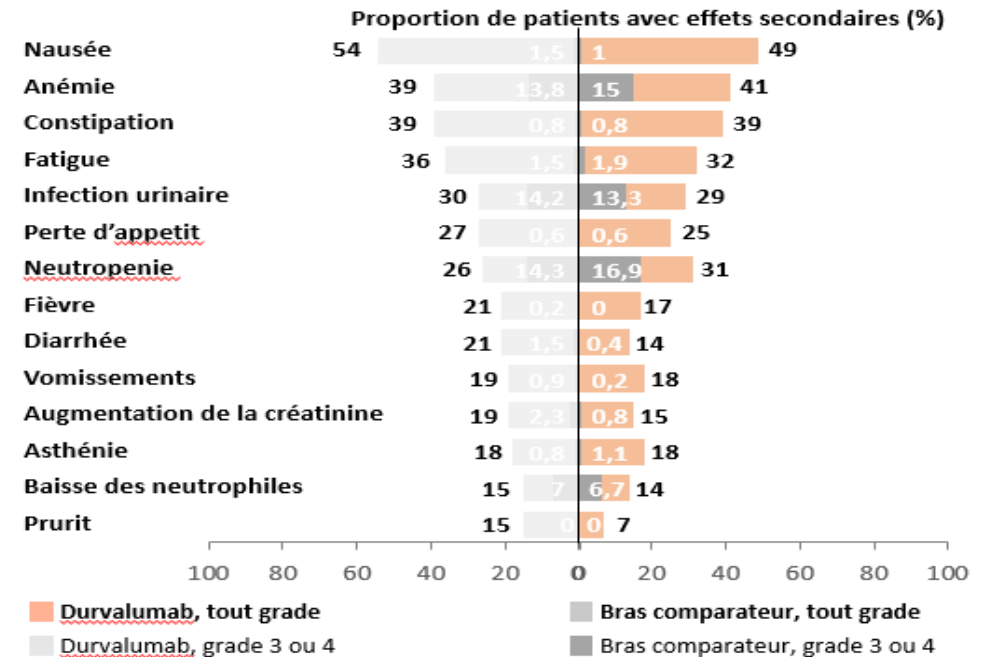
Pour rappel, dans l'étude VESPER,
taux de réponse pathologique complète :
GC = 36%
MVAC = 42%



Etude NIAGARA

Profil de tolérance

	Durvalumab (n=530)	Bras comparateur (n=526)
El toutes causes confondues, n (%)	527 (99)	525 (100)
Grade 3 or 4	368 (69)	355 (68)
El graves	326 (62)	287 (55)
Décès	27 (5)	29 (6)
El entraînant l'arrêt du traitement	112 (21)	80 (15)
Entraînant l'arrêt du traitement néo-adjuvant par <u>durvalumab</u>	50 (9)	-
Entraînant l'arrêt de la chimiothérapie néo-adjuvante	72 (14)	80 (15)
Entraînant la non-réalisation de la cystectomie totale	6 (1)	7 (1)
Entraînant un retard à la réalisation de la chirurgie	9 (2)	6 (1)
Entraînant l'arrêt du traitement adjuvant <u>durvalumab</u>	30/838 (8)	-
El possiblement liés à un traitement, n (%)	502 (95)	487 (93)
Grade 3 or 4 (liés au traitement)	215 (41)	215 (41)
Décès (liés au traitement)	3 (0,6)	3 (0,6)
El à médiation immunitaire de tout grade	111 (21)	16 (3)



- Pas d'augmentation des toxicités dans le bras GC+durvalumab par rapport au bras chimio seule (grade 3-4 = 69% vs 68%)
- Profil de toxicités connu pour l'immunothérapie
- Pas d'impact majeur sur la chirurgie (la majorité ont pu avoir la cystectomie dans les délais impartis)

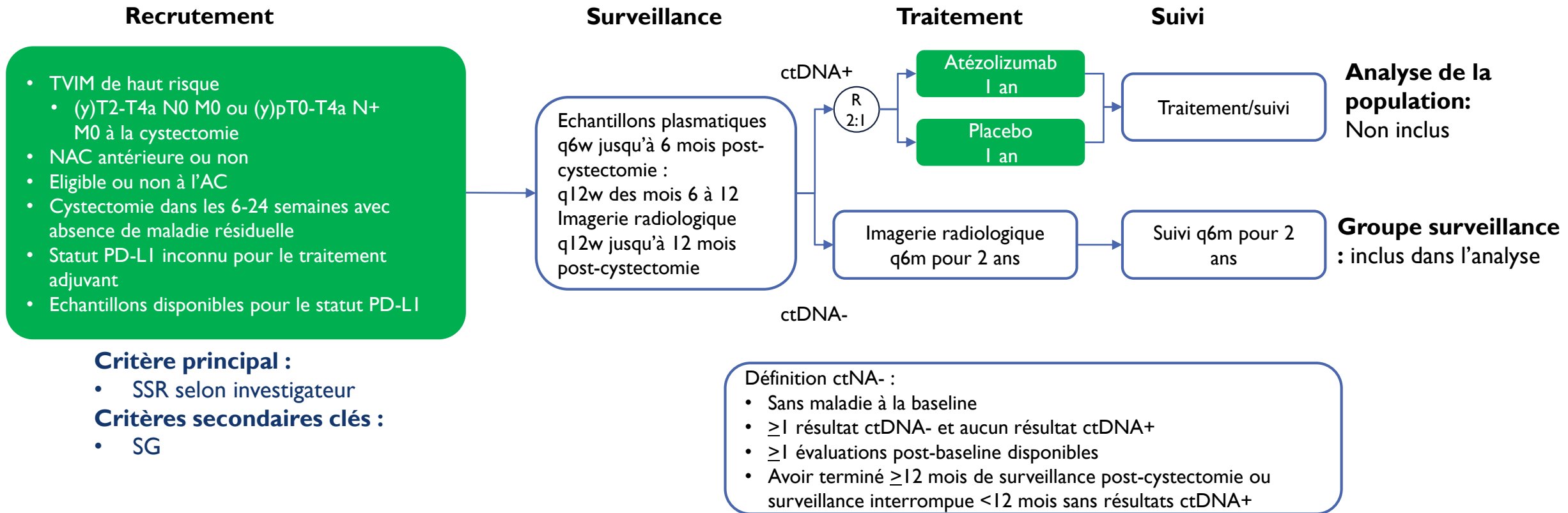


Etude NIAGARA

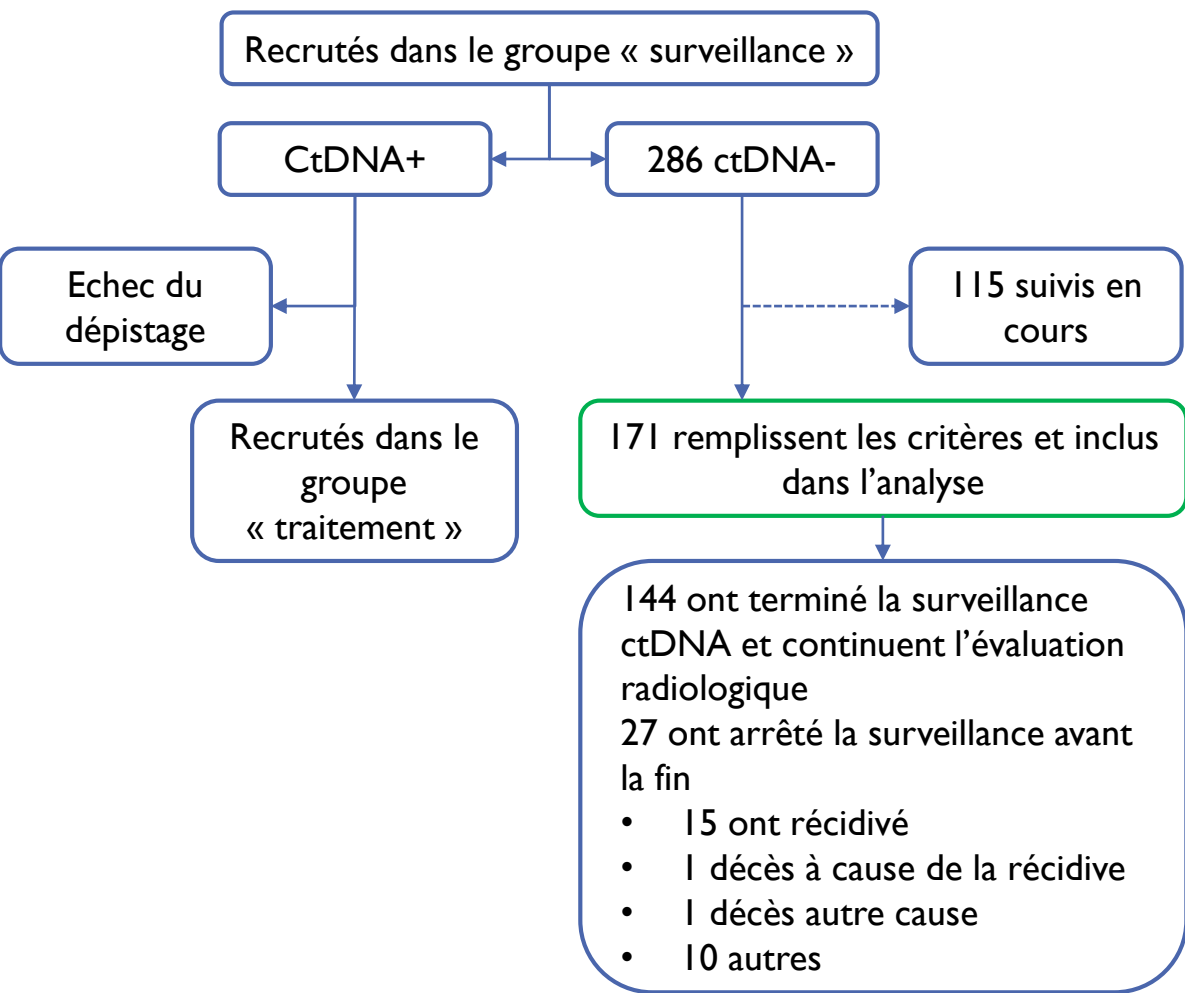
- montrant un bénéfice en survie globale à l'adjonction d'une IO (le durvalumab) péri-opératoire à la chimiothérapie néo-adjuvante
- Bénéfice observé dans tous les sous-groupes
- Quelques limites de l'étude :
 - La chimiothérapie utilisée dans cette étude était un protocole Gemcitabine-Cisplatine (le standard en France étant plutôt le MVAC)
 - Les patients du bras contrôle n'ont pas reçu d'immunothérapie adjuvante (nivolumab si PD-L1 \geq 1%)

Etude IMvigor011 : patients TVIM HR après cystectomie et ADNct-

- Essai randomisé, phase 3
- Atézolizumab (anti-PD-L1) vs placebo



Etude IMvigor011 : patients TVIM HR après cystectomie et ADNct-



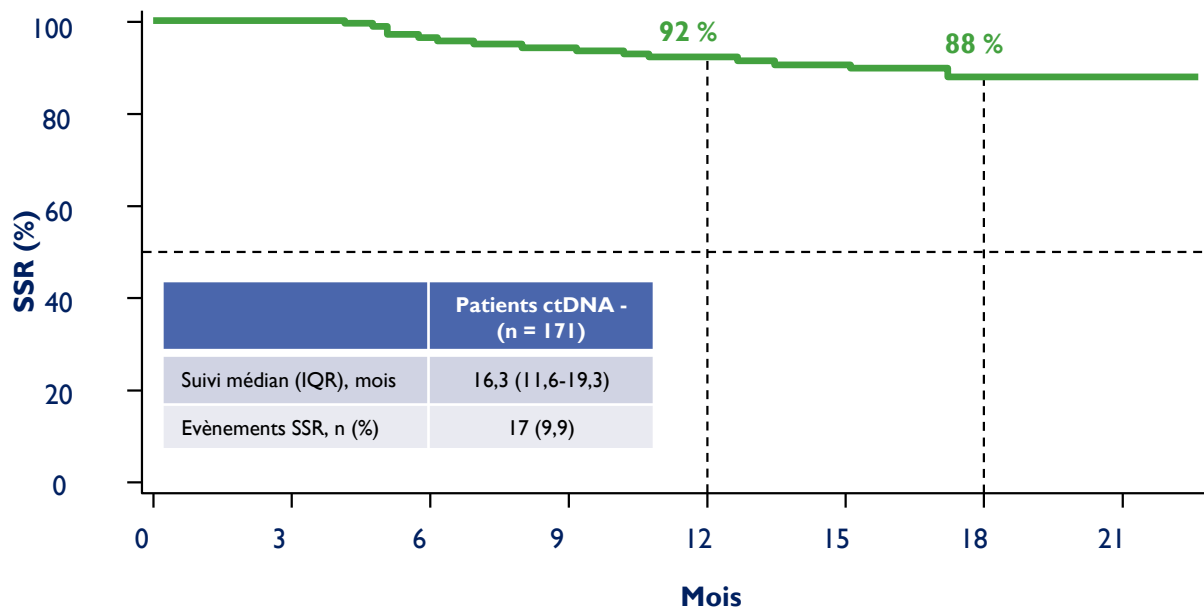
Caractéristiques		Patients ctDNA- n=171
Age médian (intervalle), années		69 (40-90)
Ethnie, n (%)	Occidentale	96 (56.1)
	Asiatique	63 (36.8)
	Autre	12 (7.0)
Hommes, n (%)		135 (78.9)
ECOG PS au dépistage, n (%)	0	115 (67.3)
	1	49 (28.7)
	2	7 (4.1)
Histologie à la résection, n (%)	UC	142 (83.0)
	UC avec histologie mixte	29 (17.0)
Stade tumoral, n (%)	<T2	18 (10.7)
	T2	59 (34.9)
	T3	74 (43.8)
	T4	18 (10.7)
Statut ganglionnaire, n (%)	NO	135 (78.9)
	N+	36 (21.1)
Statut PD-L1, n (%)	IC0/1	98 (57.6)
	IC2/3	72 (42.4)
Ganglions lymphatiques retirés, n (%)*	<10	37 (22.2)
	≥10	130 (77.8)
Densité ganglionnaire, n (%)	<20	162 (97.0)
	≥20	5 (3.0)
Chimiothérapie néoadjuvante antérieure, n (%)	Yes	83 (48.5)
	No	88 (51.5)

Powles T et al., Clinical outcomes in patients with high-risk, post-cystectomy muscle-invasive bladder cancer (MIBC) with persistent circulating tumour DNA-negative (ctDNA-) status on serial testing: surveillance analysis from the IMvigor011 study. Plenary session. EAU 2024

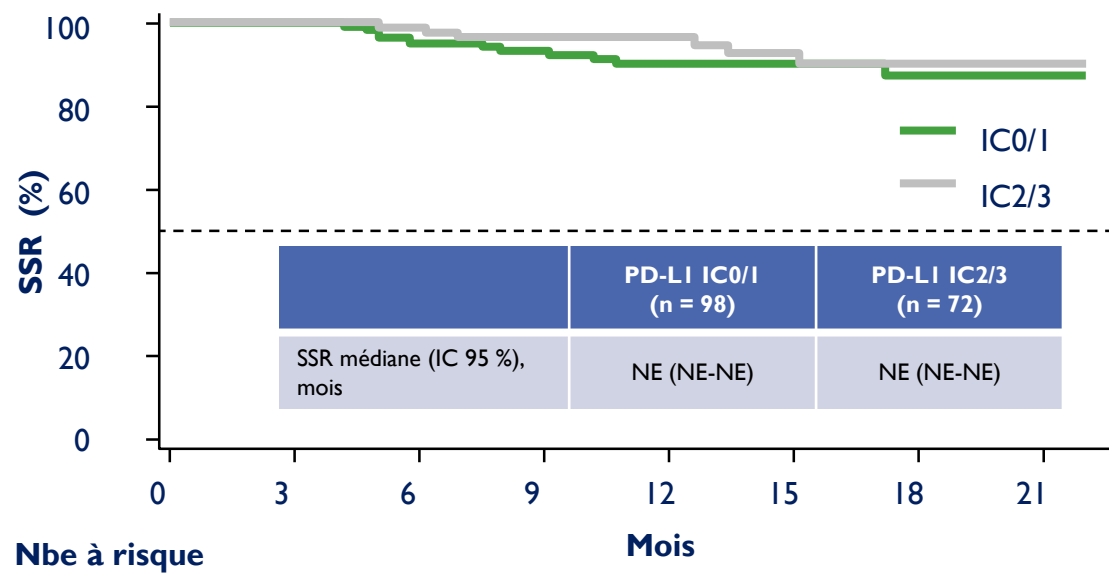
Etude IMvigor011 : patients TVIM HR après cystectomie et ADNct-

- A 1 an : survie de 100 %, 10 % de rechute
- ADNct- après cystectomie ne devraient pas recevoir/ devraient être épargnés de traitement adjuvant
- ADNct- sélectionne les patients avec un pronostic clinique favorable indépendamment du statut PD-L1 et de la stadification anatomopathologique

SSR dans la population ADNct -



SSR dans la population PD-L1 (population ADNct -)



Nbe à risque 171 171 160 152 124 97 58 10

Nbe à risque
 — 98 98 89 85 68 53 32 5
 — 72 72 70 66 55 43 25 5

Powles T et al., Clinical outcomes in patients with high-risk, post-cystectomy muscle-invasive bladder cancer (MIBC) with persistent circulating tumour DNA-negative (ctDNA-) status on serial testing: surveillance analysis from the IMvigor011 study. Plenary session. EAU 2024

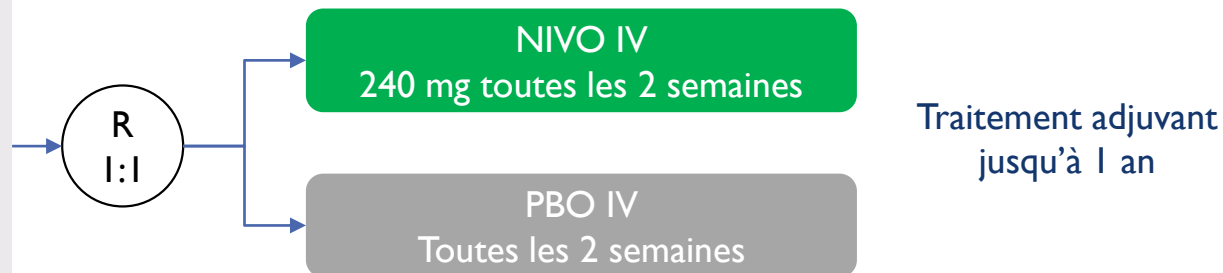
Essai CheckMate 274 : nivolumab adjuvant dans les TVIM HR après cystectomie

- Essai phase 3, double aveugle, multicentrique

N = 709

- **Critères d'inclusion clés**

- Patients avec une TVIM ypT2-ypT4a ou ypN ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante par cisplatine
- Patients avec une TVIM pT3-pT4a ou pN sans chimiothérapie néoadjuvante antérieure par cisplatine et non éligible ou refuse une chimiothérapie adjuvante
- Chirurgie radicale dans les 120 jours précédents
- Sans maladie dans les 4 semaines de la randomisation



- **Facteurs de stratification**

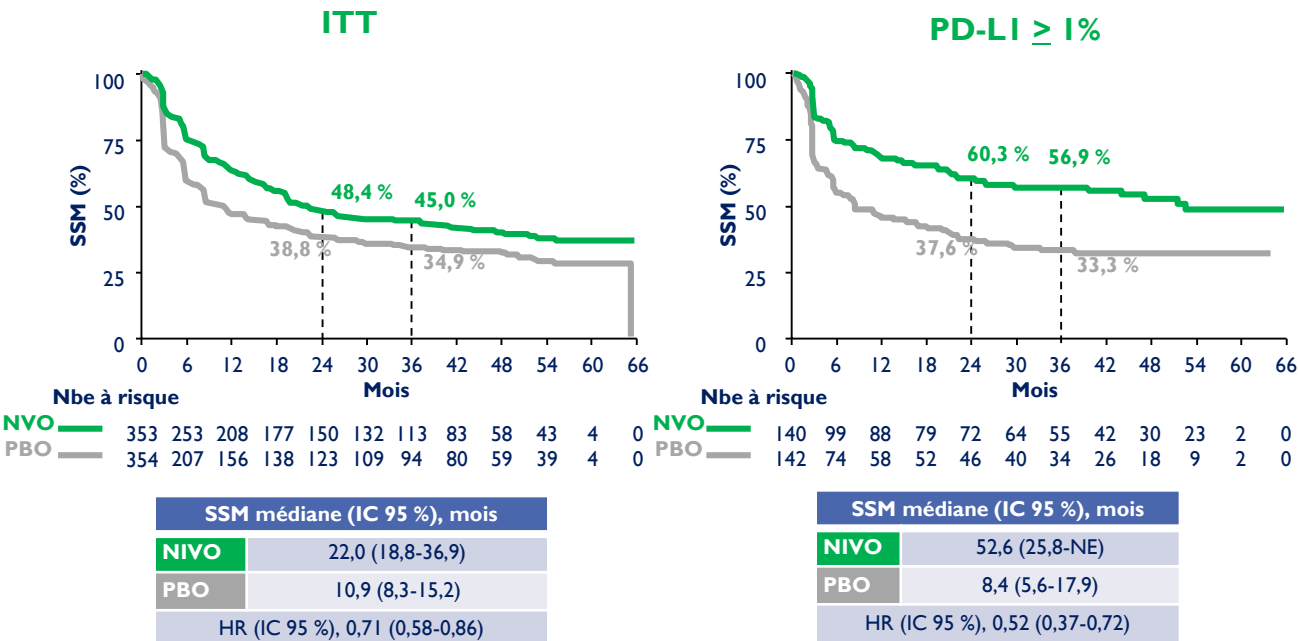
- Statut tumoral PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ ou indéterminé)
- Chimiothérapie néoadjuvante antérieure à base de cisplatine
- Statut ganglionnaire

- **Critères principaux** : SSR chez tous les patients randomisés (population ITT) et SSR chez tous les patients randomisés avec une tumeur PD-L1 $\geq 1\%$
- **Critères secondaires clés** : survie sans récurrence du tractus non urothélial (NUTRFS) et SG
- **Critères exploratoires** : durée de survie sans métastases à distance (DMFS) et tolérance

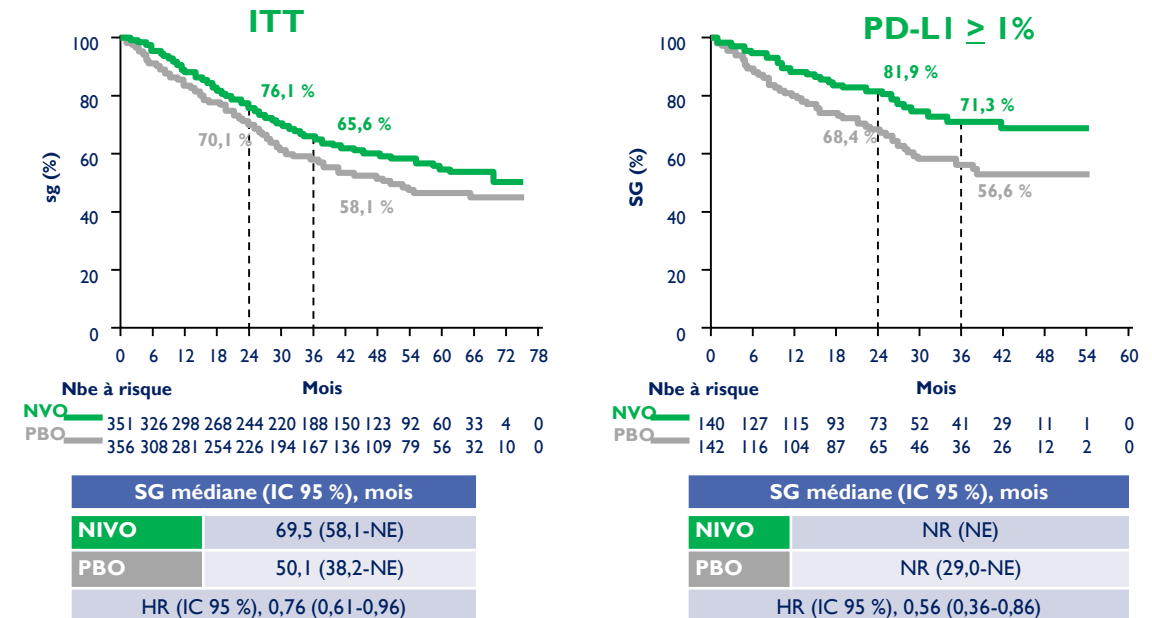
Essai CheckMate 274 : nivolumab adjuvant dans les TVIM HR après cystectomie

- SG :
 - En ITT : 69,5 mois (6 ans) nivo vs 50,1 mois (4 ans) placebo
 - PD-L1 > 1 % : OS à 36 mois : 71,3 % nivolumab vs 56,6 % placebo
- Le nivolumab diminue le risque de décès chez les patients traités, d'autant plus qu'ils surexpriment PD-L1

SSM

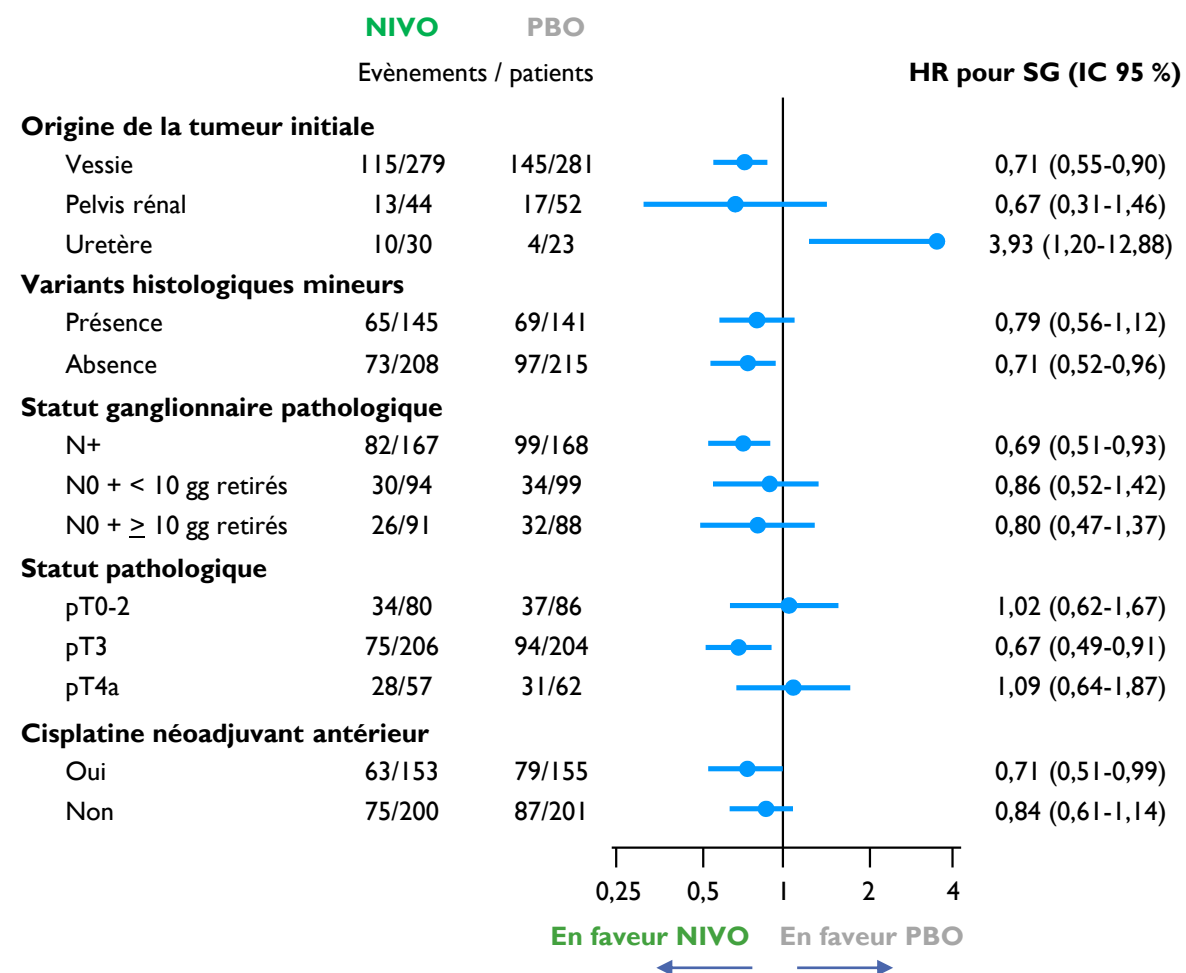
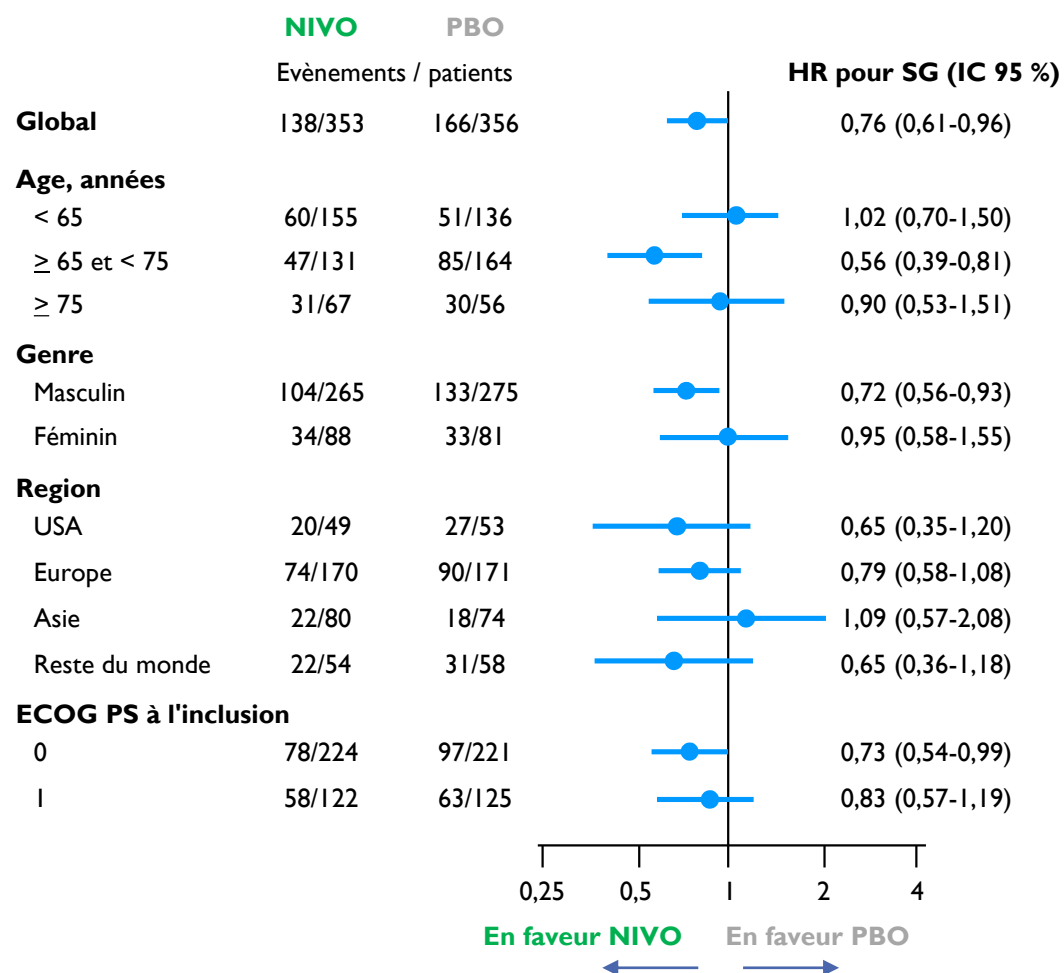


SG

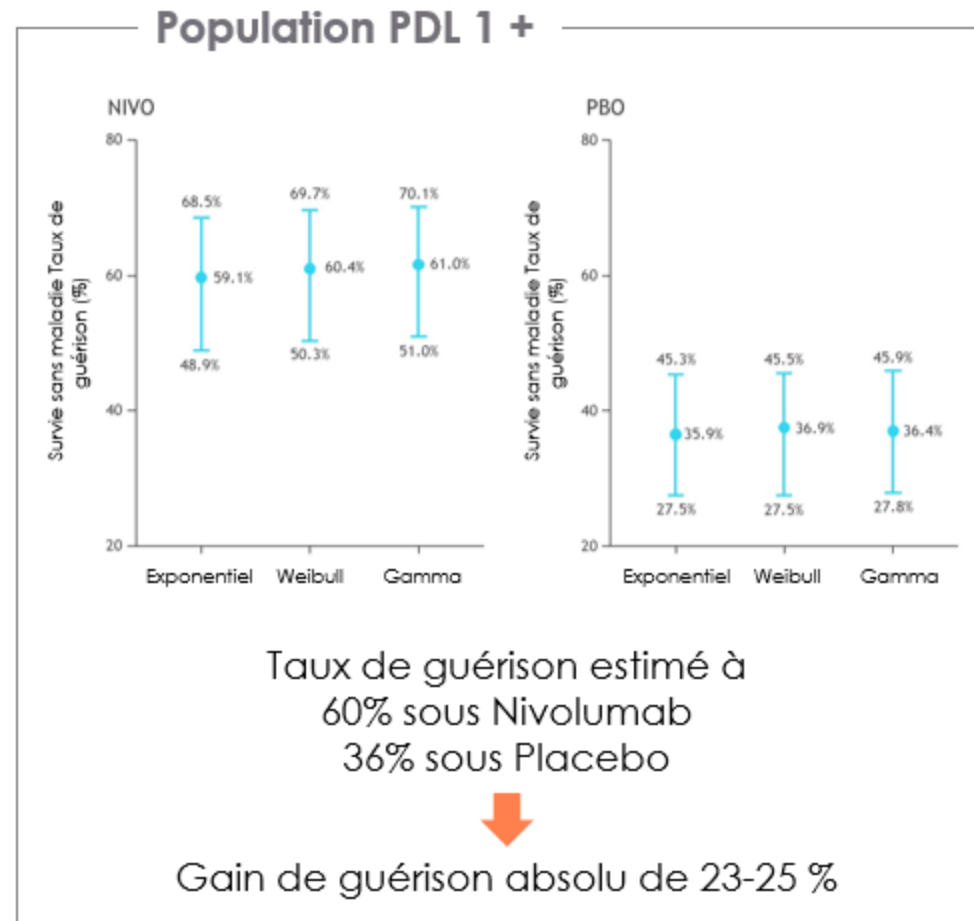
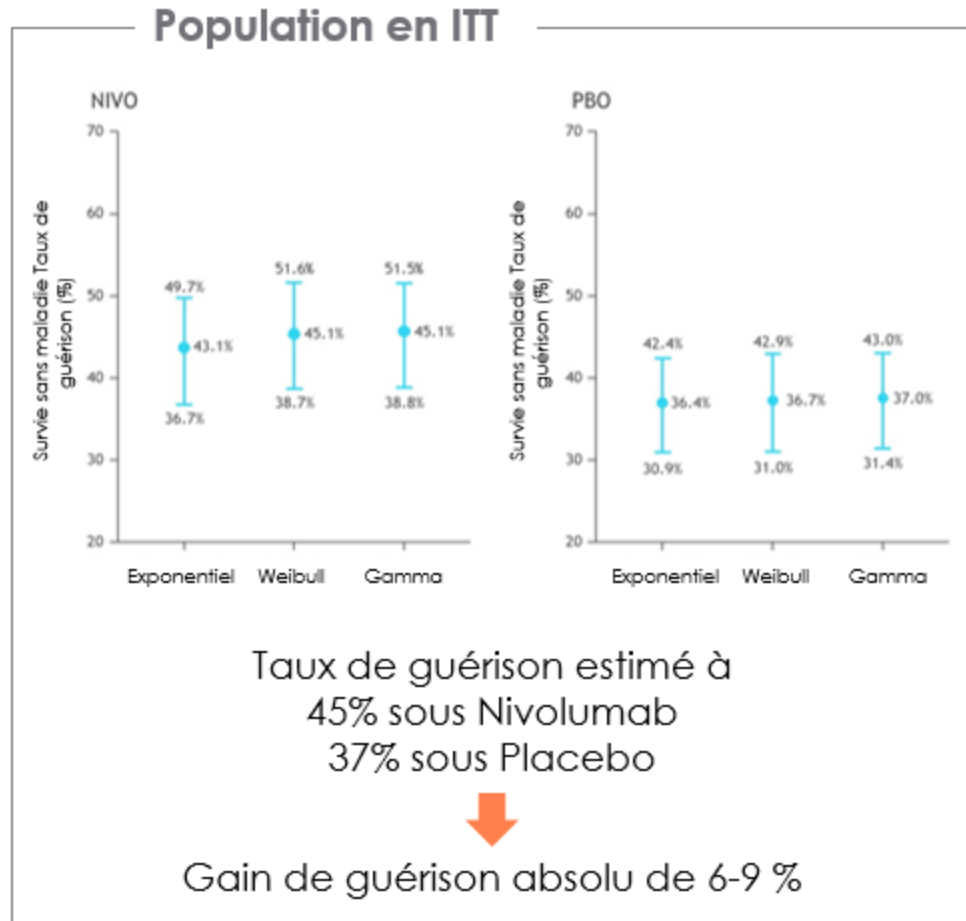


Essai CheckMate 274 : nivolumab adjuvant dans les TVIM HR après cystectomie

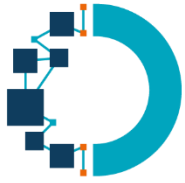
Analyse de sous-groupe dans la population ITT (SG)



Essai CheckMate 274 : nivolumab adjuvant dans les TVIM HR après cystectomie

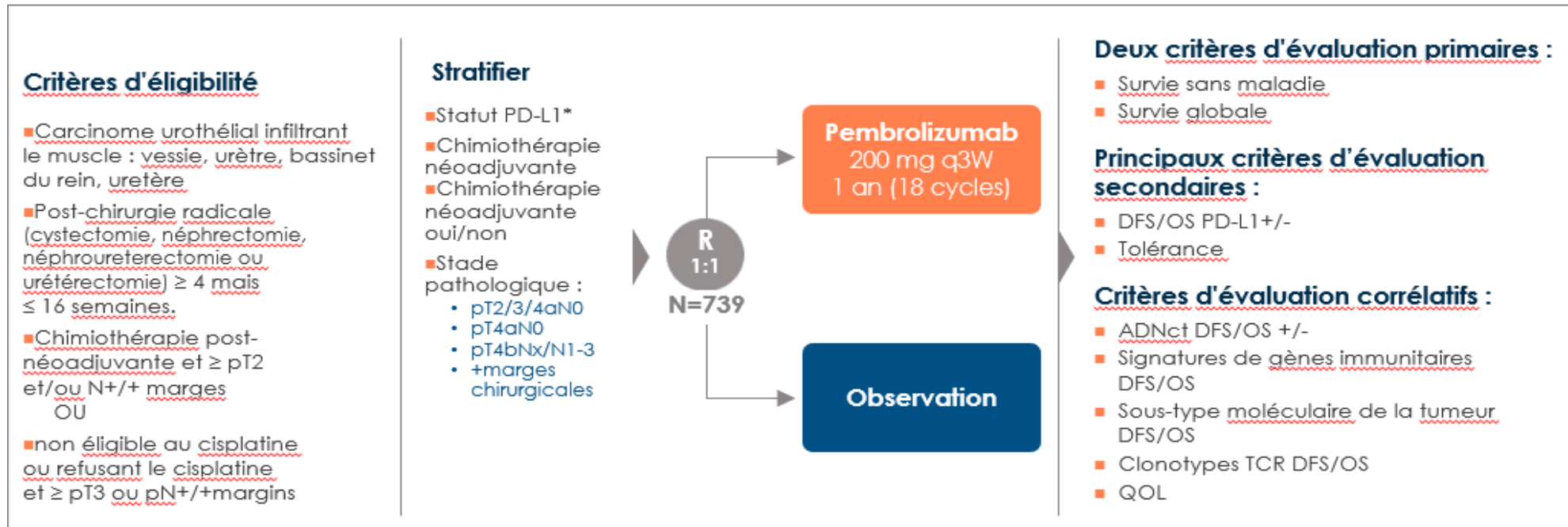


DM. Geynisman et al., ASCO GU® 2024, Abs #528



AMBASSADOR Alliance A031501

- Etude de Phase 3 randomisée Adjuvante de Pembrolizumab dans les TVIM localisées vs Observation





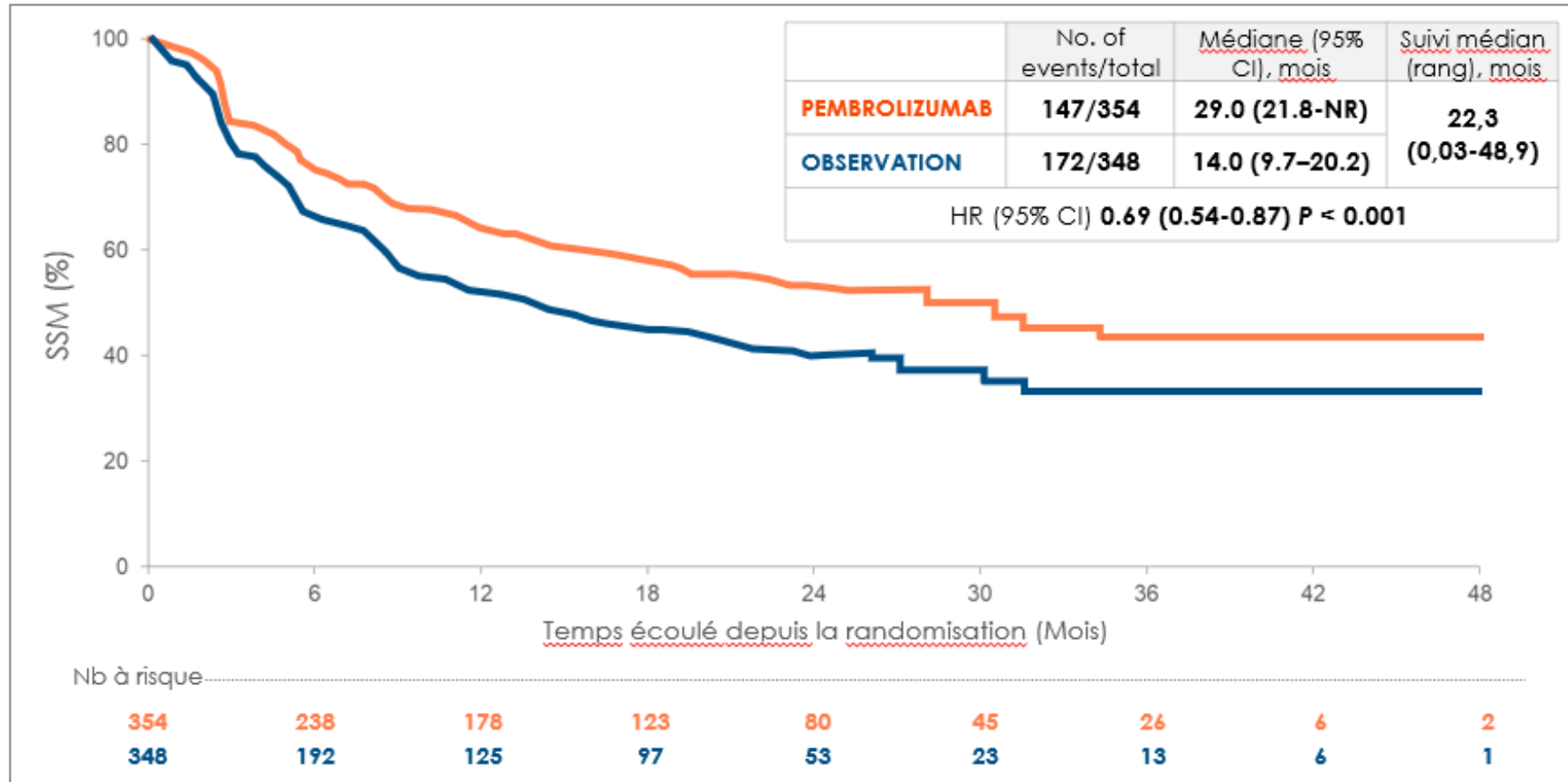
AMBASSADOR

CM 274		Pembrolizumab (N=354)	Observation (N=348)
65	Age <u>médian, ans</u> (rang)	69.0 (22.0-92.0)	68.0 (34.0-90.0)
	Genre		
	Femme	83 (23.4%)	95 (27.3%)
	Homme	271 (76.6%)	253 (72.7%)
43%	<u>Traitement néoadjuvant</u>		
	Oui	231 (65.3%)	218 (62.6%)
	<u>Stade pathologique</u>		
	+ <u>Marges chirurgicales</u>	9 (2.5%)	8 (2.3%)
47%	<u>pT-any N+ (any)</u>	180 (50.9%)	170 (48.8%)
	pT2/3N0 or NX	146 (41.2%)	150 (43.1%)
	pT4N0 or NX	19 (5.4%)	20 (5.8%)
40%	<u>Statut PD-L1</u>		
	Positive (central testing, <u>Dako 22C3</u> , CPS >10%)	202 (57.1%)	201 (57.8%)
	<u>Site de la tumeur primaire</u>		
8%	<u>Vessie</u>	267 (75.4%)	264 (75.9%)
	<u>Urètre</u>	6 (1.7%)	12 (3.4%)
	<u>Voies supérieures (bassin rénal et uretère)</u>	81 (22.9%)	72 (20.7%)
	<u>Histologie</u>		
	Variant (<u>histologie urothéliale mixte excluant tout carcinome neuroendocrine</u>)	60 (16.9%)	51 (14.7%)



AMBASSADOR

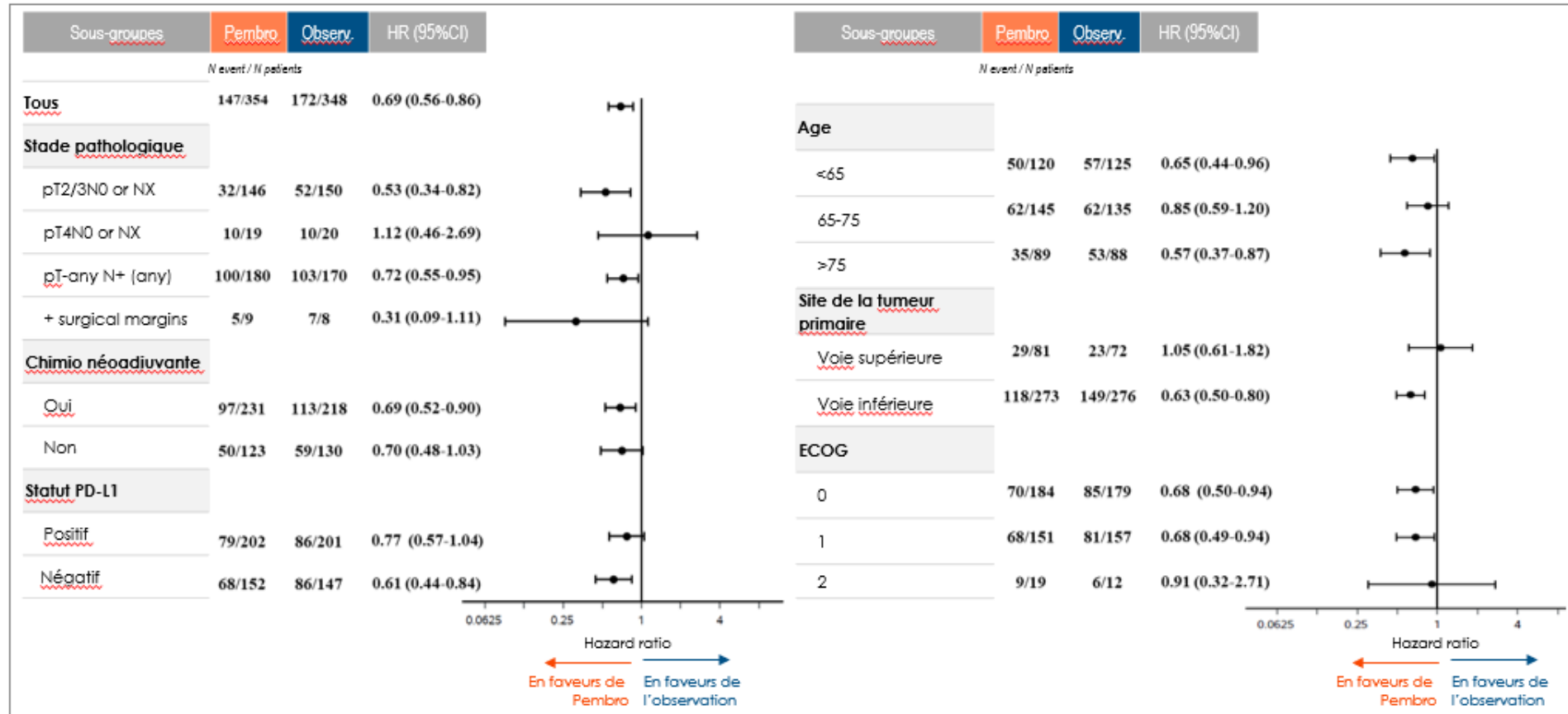
Survie sans maladie





AMBASSADOR

Sous-groupes de survie sans maladie

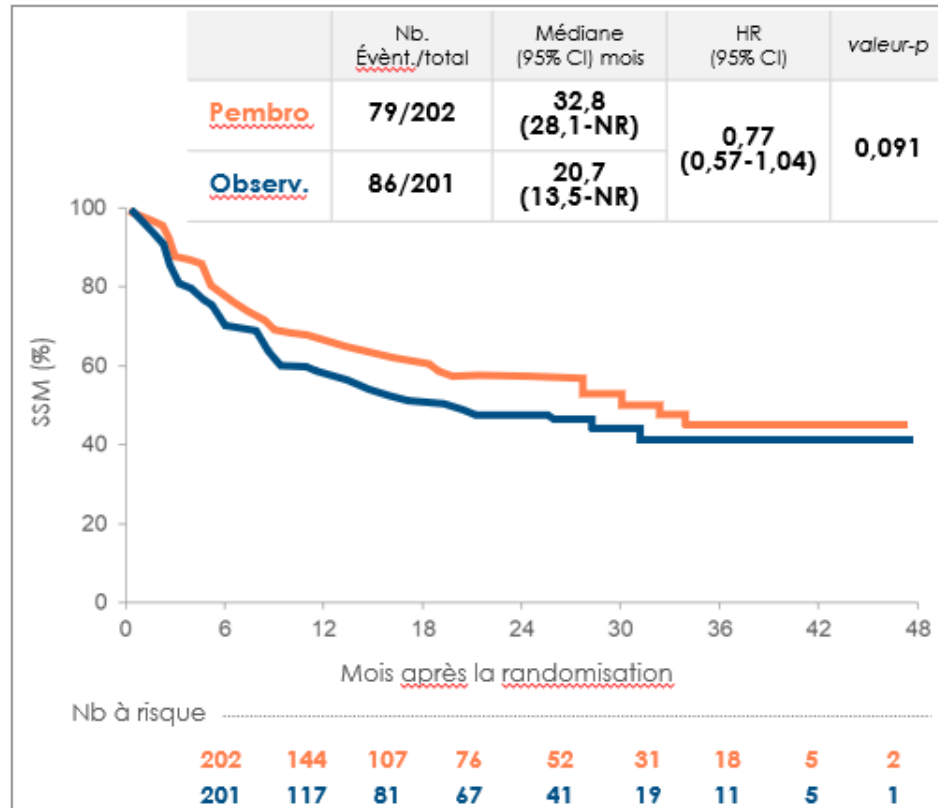




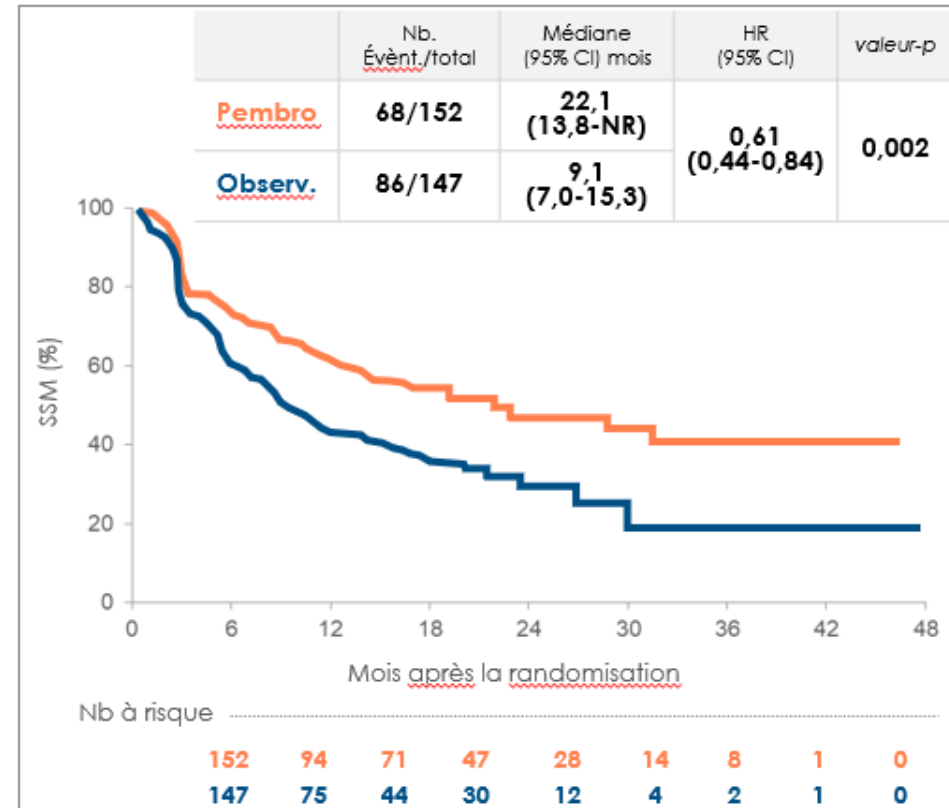
AMBASSADOR

Survie sans maladie en fonction du statut PD-L1

PD-L1-Positive CPS $\geq 10\%$



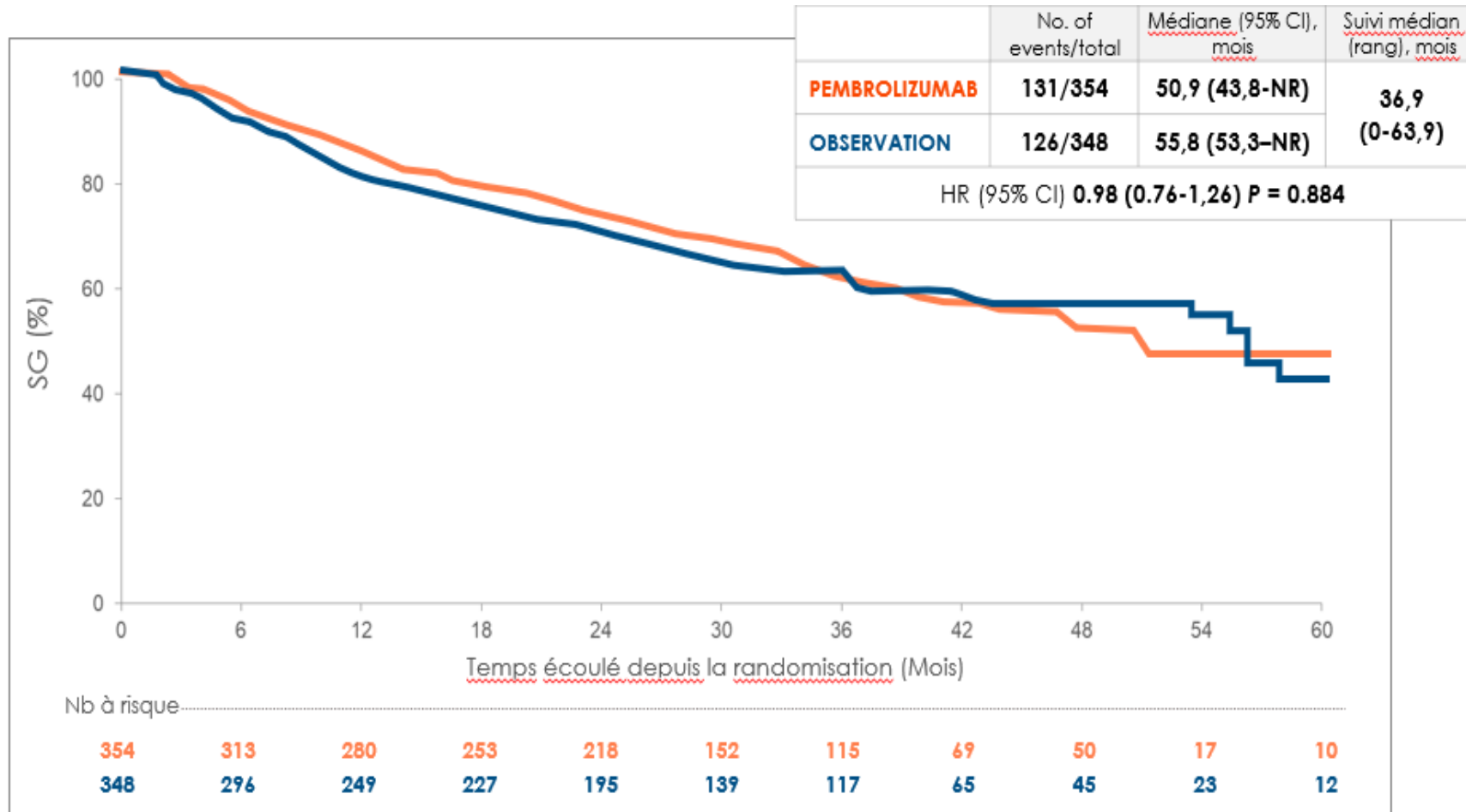
PD-L1-Négative





AMBASSADOR

Survie Globale (interim)





AMBASSADOR

Effets indésirables liés au traitement

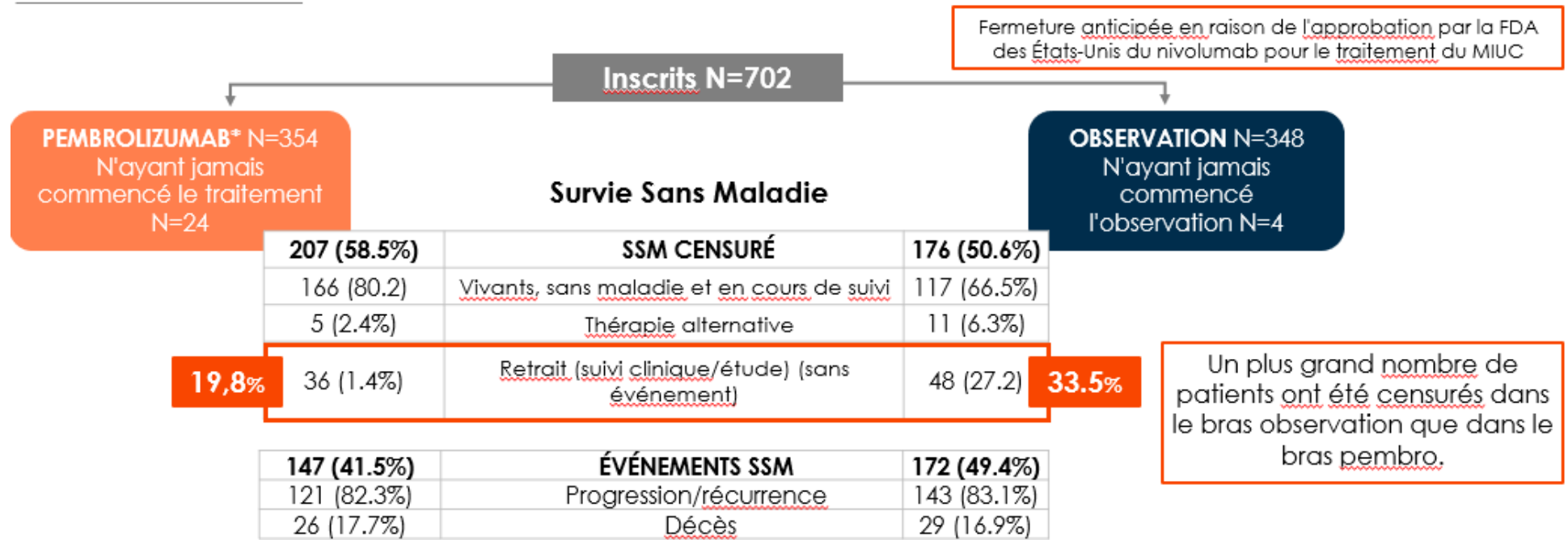
Pembrolizumab			
Els les plus fréquents liés au traitement N=330			
Adverse Events (any)	Tout Grade, %	Grade 3, %	Grade 4, %
Fatigue	47	2	0
Pruritus	22	1	0
Diarrhée	21	3	0
Hypothyroïdie	20	0	0
Éruption maculo-papulaire	17	2	0
Augmentation de la créatinine	15	1	0
Anoréxie	15	1	0
Anémie	14	2	0
Augmentation de la lipase	13	3	1
Dyspnée	11	0	0
Augmentation de l'amylase sérique	9	2	0
Hyperthyroïdie	8	0	0
Augmentation de l'alanine aminotransférase	6	1	0

Grade ≥ 3
167 (48.4) Pembro vs 109 (31.8) Observation



AMBASSADOR

Les limites de l'étude



Certaines interrogations subsistent sur le rôle du statut PDL1 (Score CPS ≥10):

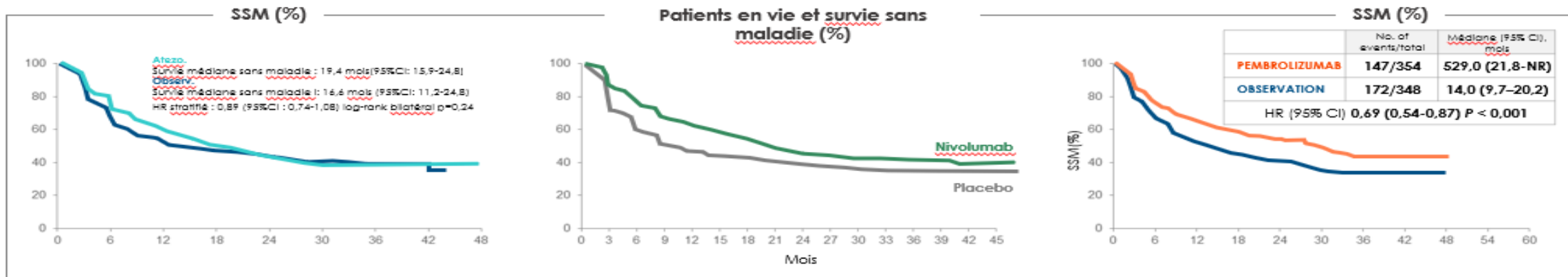
- Survie est inférieure pour les patients PDL1-
- Bénéfice plus important pour les patient PDL1 -

Données contradictoires par rapport à l'étude CM 274



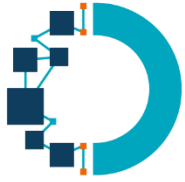
Au total dans les TVIM

	Invigor-010	Checkmate-274	Ambassador
Traitement	Atezolizumab	Nivolumab	Pembrolizumab
Target	PD-L1	PD-1	PD-1
Chimio néoadjuvante	48%	43%	64%
Node+	52%	47%	50%
Upper Tract	7%	21%	22%
SSM médiane- (mois)	19,4 vs 16,6	20,8 vs 10,8	29 vs 14
Meet DFS Endpoint?	Non	Oui	Oui
PD-L1 + significatif ?	Non	Oui	Non



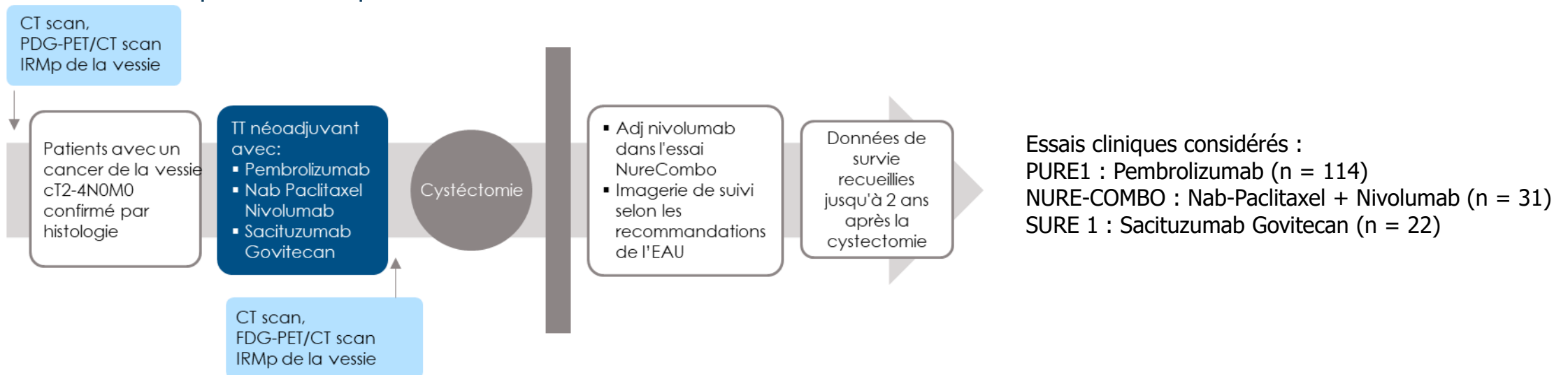
Résultats des essais adjuvants dans les TVIM

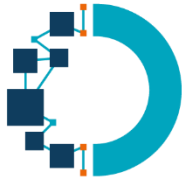
Etude		SG médiane	SSR médiane	Critère principal PDLI+	EI liés au traitement de grade ≥ 3	Traitement à la progression
ImVigor010 <i>Bellmunte et al. Lancet Oncol 2021</i>	Atézo	NR	19.4 (15.9-24.8)	24.8 (17.2 - NE)	16% (1 pt)	31% (82% chimio)
	Obs.	NR HR: 0.85	16.6 (11.2-24.8) HR: 0.89	41.4 (17.1 - NE) HR: 1.01	?	25% (85% ICI)
CheckMate-274 <i>Bojarin et al. NEJM 2021</i> <i>Galsky #EAU24</i>	Nivo	69.5 (58.1 - NE)	22.0 (18.8 - 36.9)	52.6 (25.8 - NE)	17.9% (2 pts †)	?
	PBO	50.1 (38.2 - NE) HR: 0.76	10.9 (8.3-15.2) HR: 0.71	8.4 (5.6 - 17.9) HR: 0.52	7.2%	?
AMBASSADOR <i>Apollo #ASCO-GU 2024</i>	Pembro	50.9 (43.8 - NE)	29.0 (21.8 - NE)	32.8 (28.1 - NE)	?	23% (5% ICI, 11% chemo, 13% ADC)
	Obs.	55.8 (53.3-NE) HR: 0.98	14.0 (9.7-20.2) HR: 0.69	20.7 (13.5 - NE) HR: 0.77	?	30% (22% ICI, 10% chemo)



TVIM : intérêt de la TEP FDG pour la détection des N+

- Le scanner reste le gold-standard dans le bilan d'extension des TVIM, avec une détection imparfaite de l'atteinte N+
 - Sensibilité 30 % : spécificité 84 %
 - Concordance estimée de 65 % entre cN+ et pN+
- La valeur ajoutée de la TEP FDG a été étudiée mais jamais démontrée dans ce contexte
 - Nouvelle étude dans un contexte néo-adjuvant avec différentes molécules pour des patients inclus dans des essais cliniques académiques





TVIM : intérêt de la TEP FDG pour la détection des N+

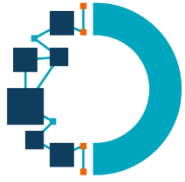
	N (%)
Âge	72,0 (65,0-76,0)
cT stage	
→ cT2	77 (52 %)
cT3-4	72 (48 %)
Histologie	
Pure UC	113 (76 %)
VH	36 (24 %)
Traitement néoadjuvant	
ICI	112 (75,2 %)
ICI+CHT	26 (17,4 %)
CHT	4 (2,7 %)
ADC (Sacituzumab govitecan)	7 (4,7 %)
LN positive	
→ TEP pré-thérapeutique positive	20 (13 %)
TEP post-thérapeutique positif	16 (11 %)
Scanner Pré-thérapie positif	12 (8,1 %)
Scanner post-thérapeutique positif	9 (6 %)
Stade pTN après cystectomie	
→ ypT0N0	55 (37 %)
ypT _a /is/1N0	37 (25 %)
ypT2-4N0	27 (18 %)
Yp-tout-TN+	30 (20 %)
Rechute de la maladie	24 (16 %)

■ Message n°1 :

- ▶ La performance de détection des N+ avant/après traitement néo-adjuvant est **identique** entre le scanner et la TEP FDG pour les aires ganglionnaires iliaques et obturatrices
- ▶ La performance de la TEP FDG est **moins bonne** que celle du scanner pour les aires pré-sacrées

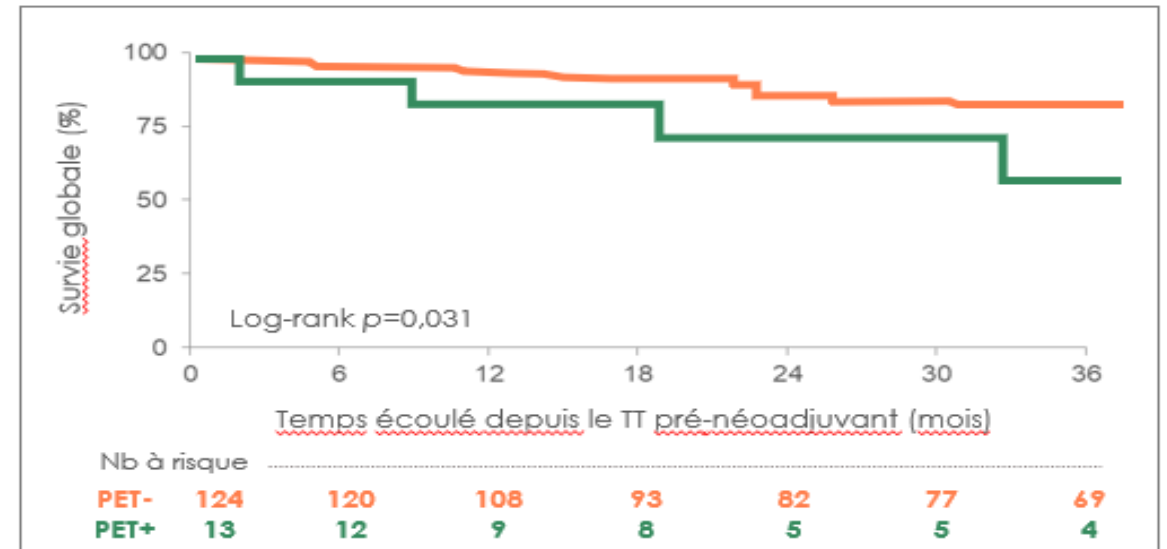
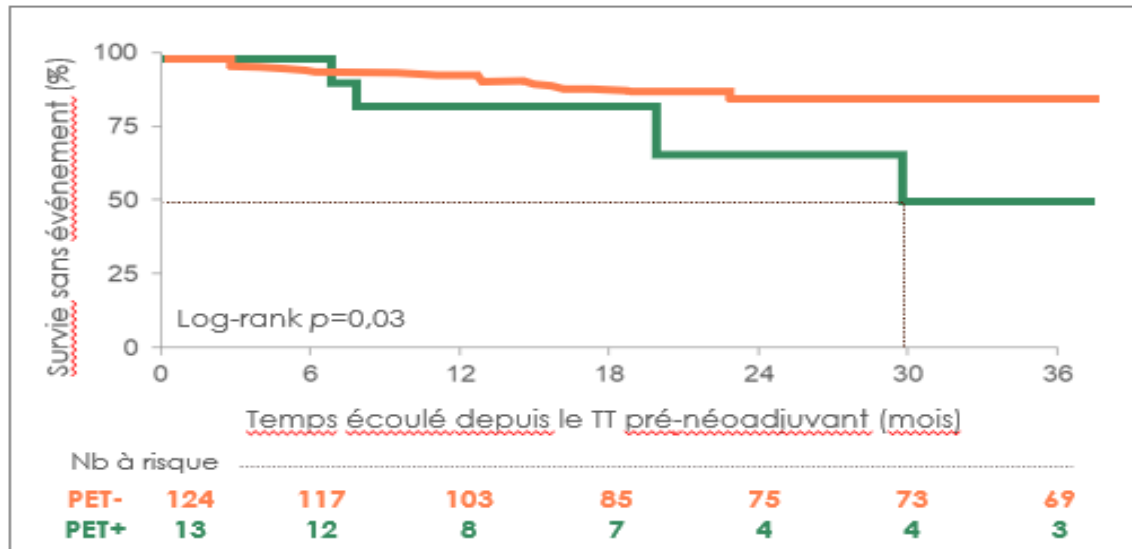
■ Message n°2 :

- ▶ En analyse multivariée, la TEP FDG pré-thérapeutique permet de détecter une atteinte pN+ en cas de scanner négatif (TDM-)
- ▶ Odds Ratio 18 (IC95 4,6-99,2), p < 0,001

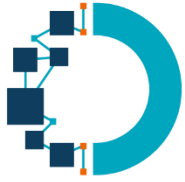


TVIM : intérêt de la TEP FDG pour la détection des N+

- Message n°3 : dans la cohorte cN0 sur le scanner pré-thérapeutique
 - ▶ Impact pronostique d'une atteinte ganglionnaire sur la TEP FDG initiale (FDG+/TDM- vs FDG-/TDM-) sur la survie sans évènement ($p=0.03$) et la survie globale ($p=0.031$) à 36 mois.



Etude unicentrique sur une population hétérogène avec des traitements non standards.
Pas de conclusion possible... mais un signal à creuser dans de futurs essais.



TEP : Reco CCAFU 2024 : stade ganglionnaire et stade métastatique

- La sensibilité de la TEP pour la détection des ganglions avant cystectomie varie selon les méta-analyses de 52% à 57% alors que la spécificité est à 92%. Ces résultats doivent être interprétés avec précautions tant les méthodologies des études sont différentes (la définition des ganglions positifs en imagerie, les protocoles d'imagerie utilisées et les stades des maladies étudiées)
- En revanche, en situation de ganglions suspects au TDM, la TEP 18 FDG a une sensibilité élevée pour confirmer leur caractère pathologique
- L'utilisation de la TEP 18 FDG dans le bilan d'extension des TVIM a probablement un intérêt clinique mais son rôle exact est toujours en évaluation. Ainsi cet examen n'est pas recommandé dans le bilan d'extension systématique des TVIM. La TEP 18 FDG a une sensibilité de 82% et une spécificité de 89% pour la détection des métastases à distance.

Que disent les recos EAU 2024 sur le TEP-FDG ?

Goal	Imaging modality
Differentiate T1 from T2 tumours	MRI using the Vesical Imaging Reporting and Data System [VI-RADS] score
Evaluate locally-advanced stage or spread to LNs	CT scan and MRI for abdominal- and pelvic LNs or PET/CT scan
Assess UUT or other distant organs	CT urography for evaluating the UUT and PET/CT to detect distant organ metastasis

Summary of evidence	LE
Imaging as part of staging in muscle-invasive bladder cancer (MIBC) provides information about prognosis and assists in selection of the most appropriate treatment.	2b
The diagnosis of upper tract UC depends on CT urography and, if needed, ureteroscopy.	2b
In local staging, MRI is superior to CT in terms of differentiating T1 from T2 disease.	2b
MRI is accurate for the assessment of tumour response to systemic therapy	3
Bone scintigraphy has limited value in the staging of invasive BC.	3
FDG-PET/CT can provide additional information to guide treatment.	2b

AUA 2024

[18F]FDG-PET/CT devrait être utilisé uniquement chez des patients sélectionnés pour caractériser les résultats indéterminés trouvés sur CT

Le rôle de l'imagerie TEP n'est actuellement pas défini dans la stadification du cancer de la vessie et n'est pas systématiquement indiqué pour toutes les évaluations initiales de stadification.



Bien que certaines études aient démontré une Se accrue pour identifier les gg lymphatiques pelviens anormaux et les lésions thoraciques chez les patients atteints d'une TVIM le comité recommande que l'imagerie TEP soit réservée aux patients présentant des anomalies d'imagerie thoracique, abdominale ou pelvienne nécessitant une évaluation plus approfondie, ou si la biopsie d'un ganglion lymphatique suspect n'est pas réalisable.

Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Treatment Algorithm

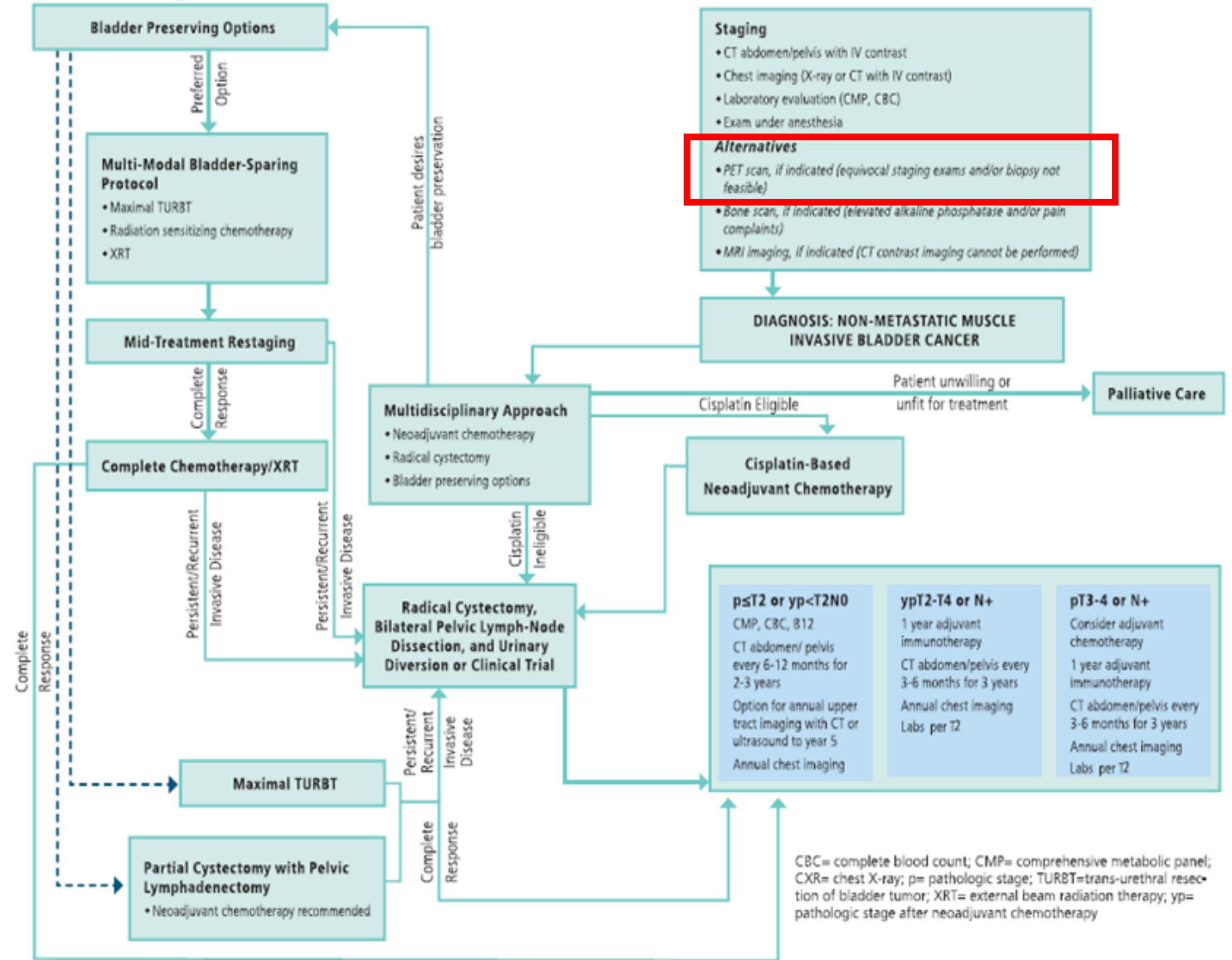


Figure. Non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: treatment algorithm.

Inclure TFP-TDM dans le cadre de la stadification de la maladie oligométastatique lorsqu'un traitement radical est envisagé afin d'éviter le surtraitement

- Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort†: Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. [Ann Oncol](#). 2019 Nov 19.



SPECIAL ARTICLE

Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[☆]

T. Powles¹, J. Bellmunt², E. Comperat³, M. De Santis⁴, R. Huddart⁵, Y. Loriot⁶, A. Necchi⁷, B. P. Valderrama⁸, A. Ravaud^{9,10}, S. F. Shariat¹¹, B. Szabados^{1,12}, M. S. van der Heijden¹³ & S. Gillessen¹⁴, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

Les auteurs ne sont pas parvenus à un consensus
Malgré des incohérences dans la Se (23 % à 89 %), le FDG-PET-CT semble avoir une Sp élevée (81 % à 100 %) pour la stadification LN.

Chez les patients TVIM, une stadification régionale et à distance doit être réalisée avec des examens d'imagerie supplémentaires tels qu'un scanner TAP IV ou une IRM abdomen/bassin associée à un scanner thoracique [IV, B].
FDG-PET-CT peut aider à la détection de LN et de métastases à distance [IV, C]

Au total

À l'heure actuelle, il n'y a pas de place pour la TEP-TDM dans le bilan d'extension des tumeurs vésicales infiltrantes

Les performances de la TEP pour la détection des ganglions chez les TVIM avant cystectomie sont quasiment équivalentes à l'imagerie conventionnelle avec une sensibilité de 56-57 % et une spécificité de 92-95 %

Chez certains patients à risque métastatique significatif, la TEP-TDM au FDG peut être envisagée après validation en RCP avec, dans une méta-analyse récente, des sensibilité et spécificité de 82 et 89 % pour la détection des métastases à distance

AFU 2024	"THE USE OF 18 FDG PET IN THE STAGING OF MIBC IS PROBABLY OF CLINICAL INTEREST BUT ITS PRECISE ROLE IS STILL UNDER EVALUATION"
SFMN 2020	"FDG-PET/CT can be proposed for initial extravesical staging of MIBC before cystectomy."
EAU 2024	"PET/CT can provide additional information to guide treatment "
ESMO -EAU 2019	"should be included in OMD staging when considering radical treatment" (consensus)
AUA 2020	"if equivocal staging exams and/or biopsy not feasible"
NCCN 2024	"Perform staging FDG PET/CT in selected patients with MIBC" "Consider FDG PET/CT [...] if there are indeterminate findings on CT (eg, T3b disease)" Envisager TEP a partir du cT2bN et plus



TAKE HOME MESSAGE

- Check mate 274 :
 - suggère une augmentation du taux de guérison par l'ajout du nivolumab adjuvant
 - Les modèles ne remplaceront pas les données très attendues de la survie Globale de l'étude CheckMate 274 (non connu encore)
 - les patients recevant du nivolumab, à la suite d'une cystectomie ont une survie moyenne de près de 6 ans (69,5 mois), contre 4 ans (50,1 mois) pour les patients recevant un placebo
- Ambassador :
 - Le pembrolizumab adjuvant a démontré une amélioration statistiquement significative et cliniquement significative de la DFS par rapport à l'observation chez les patients présentant une TVIM à haut risque après une chirurgie radicale
 - Le critère d'évaluation de la SG n'a pas été atteint lors de l'analyse intermédiaire. Il a pu être influencé par le nombre élevé de patients du bras observation recevant un inhibiteur de point de contrôle.
 - Le pembrolizumab s'est avéré tolérable sans nouveaux signaux de sécurité.
 - Pas d'impact pour l'instant sur la prise en charge de nos patients en routine
- La recherche de l'ADN tumoral
 - dans le sang permet d'identifier avec succès les patients atteints d'une TVIM qui ne feront pas de rechute après cystectomie
 - L'utilisation d'un test ADN pourrait permettre d'épargner à certains patients un traitement supplémentaire avec un risque minimal
- IMvigor 011 phase 3 : un peu plus de 90 % des patients atteints de TVIM dont ADNct était négatif après l'intervention chirurgicale et restait négatif lors du suivi n'ont pas rechuté

