

ARTICLE

Immunothérapie et cancer de la vessie : état des connaissances actuelles et perspectives futures

Louis Lenfant et Morgan Rouprêt*

Service d'Urologie, Sorbonne Université, GRC n° 5, ONCOTYPE-URO, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Reçu le 12 décembre 2018

Résumé – Le traitement des cancers par immunothérapie est basé sur l'activation du système immunitaire de l'hôte afin d'induire une activité antitumorale. Le traitement par le BCG en instillation endovésicale, décrit en 1976, fait partie de l'arsenal thérapeutique des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) dans les recommandations des sociétés savantes. Les anticorps monoclonaux dirigés contre des inhibiteurs de *checkpoint* ont ouvert le champ des traitements possibles en oncologie et ont été largement étudiés depuis 2011, en urologie notamment. L'avènement des immunothérapies systémiques seules ou en combinaison avec le BCG intravésical est déjà en cours d'exploration dans des essais thérapeutiques de phase 2 et 3 dans le cancer localisé, infiltrant le muscle et métastatique.

Mots clés : cancer de la vessie, immunothérapie, BCG-thérapie, survie, pronostic

Abstract - Immunotherapy and bladder cancer. Immunotherapy as a treatment of solid malignancy is based on the activation of the immune system against tumor cells. Since 1976, intravesical instillation of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) has been used widely for the treatment of non muscle invasive bladder cancer and is nowadays recommended by all scientific guidelines. New targeted systemic immunotherapies and particularly checkpoints inhibitors are now widely used in several different cancers and notably in onco-urology. Immune checkpoint molecule inhibitors have opened the possibility of treatments for cancers and there are already phase 2 and 3 trials running with or without BCG in localized, muscle invasive and metastatic bladder cancer.

Keywords: bladder neoplasm, immunotherapy BCG-therapy, survival, prognosis

Abréviations

CIS	Carcinome <i>in situ</i>
G3	Haut grade OMS 2016
RTUV	Résection trans-urétrale de vessie
Stade pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration de la <i>lamina propria</i> mais sans infiltration du muscle
Stade pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration de la <i>lamina propria</i>
TVIM	Tumeurs infiltrant le muscle
TVNIM	Tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle

Chaque année, 2,7 millions de cancers de la vessie sont diagnostiqués ou traités dans le monde dont 12 305 en France en 2015. Ce qui fait de ce cancer le 4^e en termes

d'incidence et le 7^e en termes de décès en France, tous cancers confondus (Uhry *et al.*, 2013).

Au moment du diagnostic, 75 % des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM). Parallèlement, 25 % des tumeurs sont infiltrantes dès le diagnostic et nécessitent un traitement radical dont la cystectomie est celui de référence. Le pronostic des TVNIM est nettement meilleur que celui des tumeurs infiltrant le muscle (TVIM). La survie à cinq ans des patients atteints de TVNIM est de 93 % (Sylvester *et al.*, 2006).

Le cancer de la vessie a, cependant, le plus haut taux de récurrence de toutes les pathologies malignes. En moyenne, 70 % des malades atteints de TVNIM auront récidivé cinq ans après le diagnostic. Le taux de progression à cinq ans est de 11 % pour les TVNIM dans l'étude de l'EORTC (Sylvester *et al.*, 2006).

Les TVNIM sont classées en fonction de leur risque de récurrence ou de progression vers les TVIM. Le traitement de référence des tumeurs à haut risque (stade pT1, grade

*Auteur correspondant : morgan.roupret@aphp.fr

élevé, présence de carcinome *in situ*, CIS) repose sur la résection trans-urétrale de vessie (RTUV) suivie d'instillations endovésicales par BCG-thérapie avec un traitement d'entretien de trois ans. La BCG-thérapie peut également être administrée aux patients porteurs de TVNIM à risque intermédiaire (tumeurs urothéliales pTa de bas grade, qui ne présentent aucun des critères de haut ou très haut risque), en cas d'échec des instillations de Mitomycine C (Rouprêt *et al.*, 2018).

La première utilisation de souches vivantes atténuées de BCG en instillations endovésicales a été décrite en 1976 (Morales *et al.*, 1976). Le mécanisme d'action précis de cette immunothérapie est mal connu, mais son efficacité clinique sur la réduction de la récurrence et de la progression en a fait le traitement de référence des tumeurs vésicales à moyen et haut risque.

L'objectif de cet article est de décrire les connaissances actuelles sur le mécanisme d'action, les modalités d'administration et l'efficacité de l'immunothérapie endovésicale par BCG et de présenter les potentielles immunothérapies alternatives en cours d'évaluation.

Mécanisme d'action

Le BCG se fixe sur la paroi de l'urothélium par l'intermédiaire de la fibronectine (Kavoussi *et al.*, 1990). Il est ensuite internalisé dans les cellules de l'épithélium urinaire et active les cellules présentatrices d'antigène qui produisent des cytokines. Celles-ci vont permettre le recrutement de cellules immunitaires telles que les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes. Cette phase correspond à l'initiation de la réponse immunitaire innée.

Les cytokines produites par les cellules immunitaires vont également permettre le recrutement de cellules effectrices : les lymphocytes T, B, *natural killer* (LT NK) et les macrophages.

Le BCG permet également l'induction de l'immunité adaptative. Des antigènes du BCG ont été décrits sur les complexes majeurs d'histocompatibilité de types 1 et 2 qui activent des lymphocytes T CD4 et CD8.

Le BCG a donc une activité cytotoxique immuno-allergique locale directe sur les cellules urothéliales et indirecte par l'activation de cellules effectrices.

Des questions demeurent cependant sans réponse : Comment l'instillation du BCG déclenche-t-elle une réponse antitumorale ? La réponse immunitaire est-elle dirigée spécifiquement vers les cellules tumorales ?

Modalité d'administration

Le traitement par BCG-thérapie est entrepris 4 à 6 semaines après la RTUV, temps nécessaire à la cicatrisation vésicale. Le traitement d'induction comporte une instillation vésicale de deux heures par semaine pendant 6 semaines (Oddens *et al.*, 2013 ; Rouprêt *et al.*, 2018).

La BCG-thérapie est efficace pendant 3 à 6 mois après un traitement d'induction de 6 semaines.

Un traitement d'entretien est ensuite recommandé quel que soit le niveau de risque. Pour les tumeurs de risque intermédiaire, trois instillations hebdomadaires seront réalisées à 3, 6 et 12 mois.

Le traitement sera poursuivi tous les 6 mois jusqu'à 36 mois pour les tumeurs à haut risque.

Indications et efficacité

Le traitement par BCG-thérapie endovésicale après RTUV est le traitement de référence en cas de TVNIM à haut risque (T1 ou G3 ou CIS) (Rouprêt *et al.*, 2018). Le risque de progression est diminué de 29 % par le traitement d'induction par BCG *versus* RTUV seule (Sylvester *et al.*, 2002). La BCG-thérapie peut également être proposée pour les TVNIM à risque intermédiaire résistant à un traitement par Mitomycine C.

Une diminution du risque de progression et de récurrence est constatée après une BCG-thérapie associée à un traitement d'entretien *versus* traitement par Mitomycine C (Malmström *et al.*, 2009). Le traitement par BCG-thérapie endovésicale permet donc d'obtenir une réponse complète initiale dans 55 à 65 % des cas pour les tumeurs papillaires à haut risque et 70 à 75 % pour les CIS (Lamm, 1992 ; Lamm *et al.*, 2000). Cependant, 25 à 45 % des patients ne seront pas répondeurs et 40 % des patients présenteront une récurrence malgré une réponse initiale au traitement.

Contre-indications

Le BCG ne peut pas être administré en cas d'antécédent de réaction systémique au BCG (septicémie ou infection d'organe), de tuberculose active, de déficit immunitaire sévère ou d'antécédent de cystite radique sévère (contre-indication relative). En cas d'infection urinaire ou de doute sur l'intégrité de l'urothélium (hématurie, délai < 4 semaines suivant un geste sur l'appareil urinaire) il est recommandé de ne pas faire d'instillation endovésicale de BCG (Rouprêt *et al.*, 2018).

Effets secondaires

Les effets secondaires du traitement par BCG sont classés en effets secondaires mineurs, qui autorisent la poursuite du traitement après mise en place de mesures symptomatiques, et effets secondaires majeurs qui imposent l'arrêt définitif du traitement dans la majorité des cas (Rouprêt *et al.*, 2012).

Les effets secondaires mineurs peuvent être locaux (cystite inflammatoire, hématurie, hyperactivité vésicale, douleur sus-pubienne) ou généraux (asthénie, myalgies, température < 38°5 < 48 h). Leur traitement associe des anti-inflammatoires et une antibiothérapie si la durée des symptômes dépasse 48 h.

Les effets secondaires majeurs (détresse respiratoire, septicémie, insuffisance hépatique ou réaction allergique) correspondent le plus souvent à un passage systémique du

BCG. Le traitement est axé sur une hospitalisation dans un milieu spécialisé puis une corticothérapie à forte dose, associée à une antibiothérapie antituberculeuse.

Les mécanismes physiopathologiques de ces effets secondaires sont multiples : mécanisme infectieux lié au passage systémique du BCG, mécanisme auto-immun et immuno-allergique (Neuzillet *et al.*, 2013).

Différentes souches de BCG

Depuis la première administration humaine du BCG en 1921 (Calmette, 1931), différentes souches ont émergé avec quelques variations génotypiques et phénotypiques (Herr & Morales, 2008 ; Rodriguez-Alvarez *et al.*, 2009). Ces souches ont été nommées en fonction de leur pays d'origine et de leur producteur. Les plus connues actuellement sont la souche Tice (Chicago), Connaught (Toronto), Russia, Japan, Danish, Dutch et Glaxo (Evans/United Kingdom). Toutes ces souches ont gardé leur effet antituberculeux malgré leurs différences. Néanmoins, l'hypothèse d'une différence d'efficacité antitumorale en fonction du type de souche a été formulée.

Une seule étude randomisée a montré une légère supériorité de la souche Connaught sur la souche Tice avec une amélioration de la survie sans récurrence à cinq ans (Rentsch *et al.*, 2014). D'autres études comparant les souches Tokyo, Connaught, Tice et Pasteur n'avaient pas trouvé de différence significative entre elles (Fellows *et al.*, 1994 ; Vejt *et al.*, 1995 ; Inamoto *et al.*, 2013 ; Sengiku *et al.*, 2013).

La souche Connaught ne sera plus commercialisée en France en septembre 2019. Les souches les plus utilisées dans le monde sont les souches Tice et RIVM (BCG MEDAC°, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Ces souches ont été comparées dans un essai randomisé qui n'a pas trouvé de différence sur la survie sans récurrence à cinq ans (Vegt *et al.*, 1995).

Les souches de BCG diffèrent sur le plan génétique et phénotypique, ce qui peut conduire à une différence d'efficacité de l'action antitumorale. D'autres études sont nécessaires afin de pouvoir identifier la souche optimale pour le traitement des cancers de la vessie.

Nouvelles immunothérapies systémiques

L'utilisation des anticorps monoclonaux inhibiteurs de *checkpoint* a permis d'élargir le champ des traitements possibles en oncologie. Les plus utilisés sont les anticorps dirigés contre l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (anti-CTLA-4), les anticorps dirigés contre le récepteur-1 de mort cellulaire programmée (PD-1) et ceux dirigés contre le ligand correspondant (PD-L1). L'objectif de ces traitements est d'améliorer la réponse immunitaire antitumorale en réactivant les lymphocytes T. En urologie, ces molécules ont été évaluées dans différents cancers au stade avancé ou métastatique (Carosella *et al.*, 2015). Récemment, deux inhibiteurs de la voie PD-1 (pembrolizumab et atezolizumab) ont été étudiés en première ligne thérapeutique pour les cancers de la vessie métastatiques dans des

études de phase 1b et 2 (Balar *et al.*, 2017a, 2017b ; Plimack *et al.*, 2017). En seconde ligne métastatique, le pembrolizumab est recommandé (niveau de preuve 1) depuis la publication des résultats de l'essai de phase 3 qui montre une survie globale à 10,3 mois *versus* 7,4 mois dans le bras chimiothérapie. (Bellmunt *et al.*, 2017). Le pembrolizumab comme alternative à la chimiothérapie néoadjuvante est en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai de phase 2 (PANDORE ; NCT03212651)

Plusieurs essais thérapeutiques en cours évaluent l'efficacité de l'immunothérapie seule pour les TVNIM à haut risque (KEYNOTE-057 ; NCT03007719) ou en combinaison avec un traitement par BCG (NCT02792192). Le pembrolizumab (MK-3475) en instillation endovésicale couplée à une BCG-thérapie est également étudié dans le cadre d'un essai de phase 1 (NCT02324582). Enfin, le groupe CCAFU-GETUG entreprend un essai thérapeutique international de phase 3 en France, dans les TVNIM de haut risque, comparant un traitement par BCG standard (induction + entretien d'un an) *versus* BCG standard combiné à l'atezolizumab en systémique. Cet essai doit durer 2 ans et recruter 800 patients.

Conclusion

Le traitement par BCG-thérapie endovésicale est, depuis trente ans, le traitement adjuvant de référence après résection endoscopique des TVNIM à haut risque. Les mécanismes d'action sont cependant mal connus et de nombreuses questions demeurent en suspens. L'origine de la variabilité inter-individuelle de la réponse au BCG n'est pas connue. Le développement des nouvelles immunothérapies en administration intraveineuse ou en instillation endovésicale combinée au BCG permettra peut-être de diminuer le taux de récurrence et de progression des TVNIM à haut risque.

Références

- Balar, A.V., Castellano, D., O'Donnell, P.H., Grivas, P., Vuky, J., Powles, T., Plimack, E.R., Hahn, N.M., de Wit, R., Pang, L., Savage M.J., Perini, R.F., Keefe, S.M., Bajorin, D., Bellmunt, J. (2017a). First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): A multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 18, 1483-1492.
- Balar, A.V., Galsky, M.D., Rosenberg, J.E., Powles, T., Petrylak, D.P., Bellmunt, J., Loriot, Y., Necchi, A., Hoffman-Censits, J., Perez-Gracia, J.L., Dawson, N.A., van der Heijden, M.S., Dreicer, R., Srinivas, S., Retz, M.M., Joseph, R.W., Drakaki, A., Vaishampayan, U.N., Sridhar, S.S., Quinn, D.I., Durán, I., Shaffer, D.R., Eigel, B.J., Grivas, P.D., Yu, E.Y., Li, S., Kadel, E.E. 3rd, Boyd, Z., Bourgon, R., Hegde, P.S., Mariathasan, S., Thåström, A., Abidoye, O.O., Fine, G.D., Bajorin, D.F. (2017b). Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 389, 67-76.

- Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D.J., Fradet, Y., Lee, J.L., Fong, L., Vogelzang, N.J., Climent, M.A., Petrylak, D.P., Choueiri, T.K., Necchi, A., Gerritsen, W., Gurney, H., Quinn, D.I., Culine, S., Sternberg, C.N., Mai, Y., Poehlein, C.H., Perini, R.F., Bajorin, D.F. (2017). Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*, 376, 1015-1026.
- Calmette, A. (1931). Preventive vaccination against tuberculosis with BCG. *Proc R Soc Med*, 24, 1481-1490.
- Carosella, E.D., Ploussard, G., LeMaoult, J., Desgrandchamps, F. (2015). A systematic review of immunotherapy in urologic cancer: Evolving roles for targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G. *Eur Urol*, 68, 267-279.
- Fellows, G.J., Parmar, M.K., Grigor, K.M., Hall, R.R., Heal, M. R., Wallace, D.M. (1994). Marker tumour response to Evans and Pasteur bacille Calmette-Guérin in multiple recurrent pTa/pT1 bladder tumours: Report from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *Br J Urol*, 73, 639-644.
- Herr, H.W., Morales, A. (2008). History of bacillus Calmette-Guérin and bladder cancer: An immunotherapy success story. *J Urol*, 179, 53-56.
- Inamoto, T., Ubai, T., Nishida, T., Fujisue, Y., Katsuka, Y., Azuma, H. (2013). Comparable effect with minimal morbidity of low-dose Tokyo 172 strain compared with regular dose Connaught strain as an intravesical bacillus Calmette-Guérin prophylaxis in nonmuscle invasive bladder cancer: Results of a randomized prospective comparison. *Urol Ann*, 5, 7-12.
- Kavoussi, L.R., Brown, E.J., Ritchey, J.K., Ratliff, T.L. (1990). Fibronectin-mediated Calmette-Guérin bacillus attachment to murine bladder mucosa. Requirement for the expression of an antitumor response. *J Clin Invest*, 85, 62-67.
- Lamm, D.L. (1992). Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 19, 573-580.
- Lamm, D.L., Blumenstein, B.A., Crissman, J.D., Montie, J.E., Gottesman, J.E., Lowe, B.A., Sarosdy, M.F., Bohl, R.D., Grossman, H.B., Beck, T.M., Leimert, J.T., Crawford, E.D. (2000). Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma *in situ* transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*, 163, 1124-1129.
- Malmström, P.U., Sylvester, R.J., Crawford, D.E., Friedrich, M., Krege, S., Rintala, E., Solsona, E., Di Stasi, S.M., Witjes, J.A. (2009). An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C *versus* bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 56, 247-256.
- Morales, A., Eiding, D., Bruce, A.W. (1976). Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*, 116, 180-183.
- Neuzillet, Y., Rouprêt, M., Larre, S., Irani, J., Davin, J.L., Moreau, J.L., Pfister, C. (2013). [Diagnosis and management of severe adverse events occurring during BCG therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)]. *Presse Med*, 42, 1100-1108.
- Oddens, J., Brausi, M., Sylvester, R., Bono, A., van de Beek, C., van Andel, G., Gontero, P., Hoeltl, W., Turkeri, L., Marreaud, S., Collette, S., Oosterlinck, W. (2013). Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: One-third dose *versus* full dose and 1 year *versus* 3 years of maintenance. *Eur Urol*, 63, 462-472.
- Plimack, E.R., Bellmunt, J., Gupta, S., Berger, R., Chow, L.Q., Juco, J., Lunceford, J., Saraf, S., Perini, R.F., O'Donnell, P. H. (2017). Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): A non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*, 18, 212-220.
- Rentsch, C.A., Birkhauser, F.D., Biot, C., Gsponer, J.R., Bisiaux, A., Wetterauer, C., Lagranderie, M., Marchal, G., Orgeur, M., Bouchier, C., Bachmann A., Ingersoll M.A., Brosch, R., Albert, M.L., Thalmann, G.N. (2014). Bacillus Calmette-Guérin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. *Eur Urol*, 66, 677-688.
- Rodriguez-Alvarez, M., Mendoza-Hernandez, G., Encarnacion, S., Calva, J.J., Lopez-Vidal, Y. (2009). Phenotypic differences between BCG vaccines at the proteome level. *Tuberculosis (Edinb)*, 89, 126-135.
- Rouprêt, M., Neuzillet, Y., Larré, S., Pignot, G., Coloby, P., Rébillard, X., Mongiat-Artus, P., Chartier-Kastler, E., Soulié, M., Pfister, C. (2012). Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. [Guidelines for good practice of intravesical installations of BCG and mitomycin C from the French national cancer committee (CC-AFU) for non-muscle invasive bladder cancer]. *Prog Urol*, 22, 920-931.
- Rouprêt, M., Neuzillet, Y., Pignot, G., Compérat, E., Audenet, F., Houédé, N., Larré, S., Masson-Lecomte, A., Colin, P., Brunelle, S., Xylinas, E., Roumiguié, M., Méjean, A. (2018). [French ccAFU guidelines-Update 2018-2020: Bladder cancer]. *Prog Urol*, 28, S46-S78.
- Sengiku, A., Ito, M., Miyazaki, Y., Sawazaki, H., Takahashi, T., Ogura, K. (2013). A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy with the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 190, 50-54.
- Sylvester, R.J., van der Meijden, M.A., Lamm, D.L. (2002). Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 168, 1964-1970.
- Sylvester, R.J., van der Meijden, A.P., Oosterlinck, W., Witjes, J.A., Bouffieux, C., Denis, L., Newling, D.W., Kurth, K. (2006). Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, 49, 466-465; 475-467.
- Uhry, Z., Remontet, L., Colonna, M., Belot, A., Grosclaude, P., Mitton, N., Delacour-Billon, S., Gentil, J., Boussac-Zarebska, M., Bossard, N., Danzon, A., Altana, M., Frete, F., Weill, A., Rogel, A. (2013). Cancer incidence estimation at a district level without a national registry: A validation study for 24 cancer sites using French health insurance and registry data. *Cancer Epidemiol*, 37, 99-114.
- Vegt, P.D., Witjes, J.A., Witjes, W.P., Doesburg, W.H., Debruyne, F.M., van der Meijden, A.P. (1995). A randomized study of intravesical mitomycin C, bacillus Calmette-Guérin Tice and bacillus Calmette-Guérin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma *in situ* of the bladder. *J Urol*, 153, 929-933.