

# INNOVATIONS 2024 EN UROLOGIE

Le traitement standard du cancer de la vessie non métastatique infiltrant le muscle est un traitement systémique néoadjuvant par chimiothérapie suivi d'une cystectomie ou de radio-chimiothérapie, quelle que soit l'étendue de la réponse tumorale. Récemment, des études ont commencé à remettre en question la pertinence du traitement local en cas de réponse clinique complète après traitement systémique. Une telle stratégie de désescalade est cependant limitée par la faible corrélation entre l'évaluation clinique de la réponse tumorale et les résultats pathologiques finaux des prélèvements de cystectomie radicale. Il y a donc un intérêt majeur à développer et à valider une signature multimodale pour améliorer la prédiction de la réponse au traitement systémique grâce à différents outils disponibles : cystoscopie avec biopsies, IRM multiparamétrique de la vessie, quantification de l'ADN tumoral circulant et urinaire, et l'évaluation de marqueurs urinaires. Cette évaluation précise de la réponse tumorale au traitement systémique initial permettra d'orienter les patients entre un traitement standard et une stratégie adaptée au risque de réponse : procédure d'épargne vésicale (surveillance clinique ou traitements intravésicaux) chez des patients répondeurs et, pour les non-répondeurs, une escalade immédiate du traitement systémique sans traitement local.

*Julien Van Damme<sup>1</sup>, Bertrand Tombal<sup>1</sup>, Marco Gizzi<sup>2,3</sup>, Sandy Van Nieuwenhove<sup>4</sup>, Vassiliki Pasoglou<sup>4</sup>,  
Guillaume Grisay<sup>2,5</sup>, Emmanuel Seront<sup>2</sup>*

**MOTS-CLÉS ►** Cancer de vessie, réponse tumorale, traitement personnalisé

## Strategies for developing a personalized care pathway for muscle-invasive bladder cancer

The standard treatment for non-metastatic muscle-invasive bladder cancer is neoadjuvant systemic chemotherapy followed by cystectomy or radiochemotherapy, regardless of the extent of tumor response. Recent studies have questioned the relevance of local treatment in cases of complete clinical response after systemic therapy. De-escalation strategies are limited by the poor correlation between clinical assessment of tumor response and the final pathology results from radical cystectomy specimens. Therefore, there is significant interest in developing and validating a multimodal signature to improve the prediction of response to systemic treatment using several available tools: cystoscopy with biopsies, multiparametric bladder MRI, quantification of circulating and urinary tumor DNA, and evaluation of urinary biomarkers. A more accurate assessment of tumor response to initial systemic treatment could help inform patients when choosing between standard treatment and a risk-adapted strategy: bladder-sparing procedures (clinical surveillance or intravesical treatments) for responders and immediate escalation of systemic therapy without local treatment for non-responders.

### KEYWORDS

Bladder cancer, tumor response, tailored treatment

## SOMMAIRE

Stratégies de développement d'un parcours de soin personnalisé pour le cancer de vessie infiltrant

## AFFILIATIONS

1. Service d'urologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, BE
2. Service d'oncologie médicale, Cliniques Universitaires Saint-Luc, BE
3. Service d'oncologie médicale, Grand Hôpital de Charleroi, BE
4. Service de radiologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, BE
5. Service d'oncologie médicale, CHU HELORA, BE

## CORRESPONDANCE

Dr. Julien Van Damme  
Service d'Urologie  
Avenue Hippocrate 10  
1200 Bruxelles  
+ 32 2 764.14.14

## What is already known about the topic?

The standard treatment for muscle-invasive bladder cancer is neoadjuvant systemic chemotherapy followed by cystectomy or radiochemotherapy, regardless of the extent of tumor response. Approximately 40% of patients achieve complete tumor disappearance in the cystectomy specimen, while others may experience local or distant progression, raising questions about the need for local treatment.

## Que savons-nous à ce propos ?

Le traitement standard du cancer de la vessie infiltrant le muscle est un traitement systémique néoadjuvant par chimiothérapie suivi d'une cystectomie ou de radio-chimiothérapie, quelle que soit l'étendue de la réponse tumorale. L'utilité du traitement local est aujourd'hui remise en question chez les 40% des patients qui présentent une réponse complète à la chimiothérapie et chez ceux qui progressent pendant ce traitement systémique.

## What does this article bring up for us?

There is significant interest in developing a personalized care pathway using a tool to assess the effectiveness of initial systemic treatment. In cases of good response, this would allow bladder-sparing strategies to be proposed, while in cases of poor response, systemic treatment could be intensified.

## Que nous apporte cet article ?

Il est très important de développer des parcours de soin adaptés à chaque patient. Cela peut se faire en développant des outils qui permettent de mesurer précisément la réponse au traitement néoadjuvant. En cas de réponse complète on peut aujourd'hui suggérer au patient de postposer la chirurgie ou la radiothérapie. En cas de non-réponse ou de progression pendant le traitement adjuvant, on peut discuter d'intensifier immédiatement le traitement systémique.

## STRATÉGIES DE DÉVELOPPEMENT D'UN PARCOURS DE SOIN PERSONNALISÉ POUR LE CANCER DE VESSIE INFILTRANT

Environ 70 % des patients atteints de cancer de la vessie présentent une maladie confinée à la muqueuse (stade Ta, carcinome in situ - CIS) ou à la sous-muqueuse (stade T1), ce qui est défini comme un cancer de la vessie non infiltrant le muscle. Les autres patients présentent une maladie localisée infiltrant le muscle (stade  $T_{2-4a}N_0M_0$ ) ou une maladie déjà métastatique ( $T_{any}N_{1-2}M_1$ ). Le traitement standard à visée curative pour un cancer de vessie non métastatique infiltrant le muscle est une thérapie systémique néoadjuvante, suivie d'une cystectomie radicale avec dissection bilatérale des ganglions lymphatiques pelviens ou d'une radiothérapie externe associée à l'administration d'un radio sensibilisateur (1).

Dans la mesure où 30 à 40 % des patients atteignent une réponse pathologique complète (ypT0) et 63% une réponse quasi complète (ypTa-ypT1-CIS) après chimiothérapie néoadjuvante, la pertinence du traitement local est devenue une question essentielle (2). Historiquement, omettre le traitement radical après chimiothérapie et proposer une résection transurétrale (RTU) du tissu résiduel ou une simple surveillance n'était proposé qu'aux patients refusant ou inaptes à une chirurgie (3).

Récemment, deux essais de phase 2, HCRN GU 16-257 (4) et RETAIN (non publiés) ont étudié les résultats de la surveillance chez des patients avec une réponse clinique complète (cCR) après traitement néoadjuvant. Chez 50 à 72 % des patients, la cystectomie a pu être évitée, en l'absence de maladie métastatique.

Bien que la réponse pathologique complète après le traitement néoadjuvant (ypT0N0) soit un prédicteur d'une excellente survie à long terme (5), elle reste difficile à définir de manière adéquate (6). Dans les études mentionnées, la réponse clinique complète (cCR) a été définie de manière variable: absence de tumeur résiduelle à la cystoscopie ou à la RTU, cytologie urinaire négative pour des cellules tumorales de haut grade, ou l'absence de preuve de maladie sur imagerie par IRM de vessie ou scanner abdominal. Malheureusement, plusieurs études ont montré une concordance insuffisante entre l'évaluation clinique et pathologique de la tumeur, révélant l'insuffisance des méthodes actuelles pour l'évaluation clinique après traitement systémique (3, 7, 8).

L'IRM multiparamétrique (mpMRI) de vessie est une approche standardisée pour l'évaluation préopératoire du cancer de la

vessie (score VI-RADS). De plus, sa précision diagnostique pour évaluer la réponse tumorale au traitement systémique néoadjuvant (NacVI-RADS) est élevée. (9, 10). Sur base des critères NacVI-RADS, plusieurs études valident l'IRM comme technique d'imagerie de référence pour évaluer la réponse tumorale des patients après traitement systémique néoadjuvant. Pour augmenter d'avantage la précision de l'évaluation de la réponse, les résultats de l'IRM de vessie pourraient être combinés aux résultats d'échantillons sanguins et urinaires quantifiant l'ADN tumoral circulant (ctDNA), l'ADN tumoral urinaire (utDNA) ainsi que d'autres marqueurs moléculaires urinaires.

L'objectif principal de cette évaluation précise est d'identifier les patients répondeurs ou non et leur proposer un traitement personnalisé, adapté à la réponse, de leur cancer de vessie. Le but ultime est d'éviter le traitement radical à ceux qui n'en bénéficient pas ou peu. Néanmoins, au-delà des quelques études « proof of concept », des études randomisées solides, auxquelles nous participons (tel que l'étude STARBURST EORTC 2418), seront nécessaires pour évaluer la faisabilité clinique et les bénéfices oncologiques de ces nouvelles stratégies adaptées.

Un trajet de soin adapté à la réponse tumorale orientera les patients selon une stratégie de traitements sélectionnés en fonction de la signature de leur réponse au traitement

systémique néoadjuvant. Pour les patients avec une réponse complète ou quasi complète on pourra substituer à la chirurgie ou à la radiothérapie une stratégie d'épargne vésicale. Celle-ci peut être une simple surveillance ou une consolidation par des traitements intravésicaux de dernières générations tels que le nadofaragene firadenovec (11) ou le TAR-200 (12). A contrario, les patients ne présentant pas de réponse, voire une progression au traitement néoadjuvant pourraient se voir proposer une stratégie d'escalade thérapeutique systémique immédiate. Le bénéfice de la chirurgie et de la radiothérapie est en effet limité chez ces patients.

## Conclusions

Le traitement standard actuel du cancer de vessie infiltrant, basé sur un traitement systémique néoadjuvant suivi d'une cystectomie radicale ou d'une radio-chimiothérapie sans réévaluation standardisée, limite la possibilité d'adopter des stratégies thérapeutiques adaptés à la réponse individuelle des patients. En intégrant des évaluations cliniques, radiologiques et moléculaires approfondies, il deviendra envisageable de proposer une approche thérapeutique véritablement personnalisée, optimisant ainsi les résultats oncologiques et fonctionnels pour chaque patient.

## RÉFÉRENCES

1. Gontero, P *et al.* European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ)-A Summary of the 2024 Guidelines Update. *Eur Urol.* 2024;86(6): 531-549.
2. Pfister, C *et al.* Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol.* 2021; 79(2): 214-221.
3. Mazza, P *et al.* Conservative Management Following Complete Clinical Response to Neoadjuvant Chemotherapy of Muscle Invasive Bladder Cancer: Contemporary Outcomes of a Multi-Institutional Cohort Study. *J Urol.* 2018; 200(5): 1005-1013.
4. Galsky, MD, *et al.* Gemcitabine and cisplatin plus nivolumab as organ-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2023; 29(11): 2825-2834.
5. Grossman, HB, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(9): 859-66.
6. Winoker, JS *et al.* Clinical Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Call for Standardized Assessments and Definitions. *Eur Urol Focus.* 2020; 6(4): 627-629.
7. deVere White, R.W *et al.* A sequential treatment approach to myoinvasive urothelial cancer: a phase II Southwest Oncology Group trial (S0219). *J Urol.* 2009; 181(6): 2476-80; discussion 2480-1.
8. Shariat, SF *et al.* Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol.* 2007; 51(1): 137-49; discussion 149-51.
9. Necchi, A *et al.* Multiparametric Magnetic Resonance Imaging as a Noninvasive Assessment of Tumor Response to Neoadjuvant Pembrolizumab in Muscle-invasive Bladder Cancer: Preliminary Findings from the PURE-01 Study. *Eur Urol.* 2020; 77(5): 636-643.
10. Pecoraro, M *et al.* Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) for assessment of response to systemic therapy for bladder cancer: preliminary report. *Abdom Radiol (NY).* 2022; 47(2): 763-770.
11. Boorjian SA *et al.* Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1): p.107-117.
12. Daneshmand S, Brummelhuis ISG, Pohar KS, *et al.* The safety, tolerability, and efficacy of a neoadjuvant gemcitabine intravesical drug delivery system (TAR-200) in muscle-invasive bladder cancer patients: a phase I trial. *Urol Oncol.* 2022;40(7): p.344.e1-344.e9