

Année 2023

N° : MS 038/23

## *Mémoire de fin d'études*

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité*  
**en Chirurgie Urologique**

*Intitulé*

***ÉCHEC DE BCG THÉRAPIE : REVUE DE LITTÉRATURE***

*Présenté par :*  
**Docteur Yassir HIMMI**

*Sous la direction du :*  
**Professeur Abdellatif KOUTANI**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ  
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ

## Remerciements

*Je tiens à remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont participé à ma formation durant ces 5 années passées au service universitaire de chirurgie urologique B du CHU IBN SINA.*

*Tout d'abord, je tiens à remercier mon chef de service, le professeur **IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed** pour son accueil, sa patience, sa disponibilité et ses conseils, tout en m'accordant sa confiance et une large indépendance.*

*Je remercie également les professeurs **KOUTANI Abdellatif**, **KHADER Khalid**, et **KARMOUNI Tariq** pour le partage de leurs connaissances et expériences, leurs disponibilités, leurs conseils, leur rigueur et leur sens du devoir bien fait m'ont guidé tout le long de mon parcours. Trouvez ici, l'expression de ma profonde reconnaissance.*

*J'adresse mes sincères remerciements au professeur **Slaoui Amine** ses paroles, Ses conseils et ses critiques ont guidé mes réflexions durant tout mon cursus. Je le remercie également pour tous les efforts consentis pour nous offrir une formation de qualité.*

*Je remercie les professeurs **BOUNAIM Ahmed** et **BOUCHENTOUF Sidi Mohammed***

*pour leur accueil, leur sens du travail bien fait et leur aisance dans la transmission du savoir qui m'a guidé tout le long de mon parcours de chirurgien. Je remercie également les autres professeurs du service de chirurgie Urologique A et du service d'urologie de l'HMIMV, trouvez ici, l'expression de ma profonde reconnaissance.*

*Je remercie toute l'équipe médicale du CHIC d'Alençon Mamers, et particulièrement le **Dr Stoica Gabriel**, qui m'a entouré de tous les soins, et qui n'a épargné aucun effort pour me transférer tout son savoir et son expertise, et qui a rendu mon séjour agréablement profitable, je ne saurais le remercier assez.*

*Le même respect, considérations et remerciements s'adressent également aux **Docteurs, HAYDAR Majd, BENHARD Hervé, MAULAZ Pierre** pour leur accueil, mais aussi pour tout ce qu'ils ont pu m'apporter, je leur en serais éternellement reconnaissant.*

*Je remercie aussi mes parents, mes beaux-parents, mes frères **MOURAD, Hamza** et ma sœur **Meryem**, ainsi que ma femme **Amira BERNOUSSI** et mon fils **Ghali HIMMI***

*qui représentent tout pour moi et à qui je dis merci d'avoir existé, je vous aime.*

*A mes amis je dis votre soutien et vos encouragements m'ont toujours aidé.*

*Vous m'avez toujours supporté et compris ; les remerciements ne suffisent point pour vous exprimer ce que vous représentez pour moi.*



*LISTE DES ILLUSTRATIONS*

## LISTE DES FIGURE

<b>Figure 1</b> : Algorithme de prise en charge des TVNIM .....	2
<b>Figure 2</b> : Modèle du mécanisme d'action du BCG dans le cancer de la vessie .....	15
<b>Figure 3</b> : Reconnaissance tumorale par les lymphocytes T (40) : Un lymphocyte T peut reconnaître une cellule tumorale par l'intermédiaire de son TCR (T-cell receptor) et d'un complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) portant un antigène, ce qui va ainsi l'activer. L'expression, par la cellule tumorale, du ligand du récepteur inhibiteur (RI) induit un signal intracellulaire qui diminue fortement l'activation du lymphocyte T. L'utilisation d'IPCI (anticorps bloquant soit le RI, soit le ligand du RI) empêche l'induction du signal intracellulaire inhibiteur et restaure la fonctionnalité de la cellule T.....	19
<b>Figure 4</b> : Calendrier de traitement endo-vésical et de suivi des TVNIM en fonction de leur groupe de risque. ....	24
<b>Figure 5</b> : Représentation schématique du principe du système électromoteur d'administration des médicaments (95).....	39
<b>Figure 6</b> : Cellules cancéreuses urothéliales et MMC .....	41
<b>Figure 7</b> : Représentation schématique du système Synergo .....	42
<b>Figure 8</b> : Représentation schématique du dispositif GemRIS .....	45
<b>Figure 9</b> : Représentation schématique des mécanismes immunologiques des inhibiteurs de points de control immunitaires .....	49
<b>Figure 10</b> : Mode d'action de l'Anktiva (N-803) .....	54
<b>Figure 11</b> : Mécanisme d'action de l'Adstiladrin.....	56
<b>Figure 12</b> : Relations possibles entre le microbiome de la vessie et le carcinome à cellules urothéliales (CCU). ....	59

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1:</b> Résumé des étapes clés et des médiateurs du mécanisme d'action de l'immunothérapie par le BCG.....	17
<b>Tableau 2:</b> Classification consensuelle des facteurs comme « certainement utiles » et « probablement utiles » pour prédire la réponse. Les preuves qui ne sont pas suffisamment solides pour être classées sont répertoriées dans la catégorie « Stratégies émergentes » .....	21
<b>Tableau 3:</b> Lignes directrices pour le suivi des patients après résection trans-urétrale de la vessie pour TVNIM.....	25
<b>Tableau 4 :</b> Probabilité de progression de la maladie à 1, 5 et 10 ans pour les nouveaux groupes de risque de TVNIM de l'Association européenne d'urologie .....	27
<b>Tableau 5 :</b> Nouveaux groupes de facteurs de risques pronostiques de l'Association européenne d'urologie pour les TVNIM sur la base du système de classification de l'OMS 2004/2016 ou de l'OMS 1973 .....	28
<b>Tableau 6 :</b> Options de traitement pour les différentes catégories d'échec du BCG (56). .....	28
<b>Tableau 7 :</b> Études observationnelles de la gemcitabine dans les TVNIM.....	33
<b>Tableau 8 :</b> Études observationnelles de la gemcitabine intra vésicale pour les TVNIM réfractaires .....	34
<b>Tableau 9 :</b> Résumé des études prospectives évaluant la valrubicine intra vésicale dans le cancer de la vessie non invasif musculaire réfractaire au BCG .....	37
<b>Tableau 10 :</b> Études observationnelles de l'EMDA-MMC dans les TVNIM.....	39



# *SOMMAIRE*



# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>DEFINITIONS DE L'ÉCHEC DE BCG-THÉRAPIE .....</b>	<b>4</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES.....</b>	<b>7</b>
<b>HISTORIQUE DE LA THÉRAPIE INTRA-VÉSICALE .....</b>	<b>9</b>
<b>HISTOIRE DE LA BCG-THÉRAPIE .....</b>	<b>11</b>
<b>MÉCANISME D'ACTION DE LA BCG-THÉRAPIE .....</b>	<b>14</b>
<b>THÉORIE DE LA RÉSISTANCE À LA BCG-THÉRAPIE .....</b>	<b>18</b>
<b>SUIVI DES PATIENTS SOUS BCG-THÉRAPIE.....</b>	<b>22</b>
<b>1. LA CYSTOSCOPIE : .....</b>	<b>23</b>
<b>2. CYTOLOGIE URINAIRE ET MARQUEURS BIOLOGIQUES :.....</b>	<b>24</b>
<b>3. IMAGERIE :.....</b>	<b>25</b>
<b>CYSTECTOMIE RADICALE OU RTUV ITÉRATIVES POUR LES TVNIM ?.....</b>	<b>26</b>
<b>ALTERNATIVES À LA BCG-THÉRAPIE.....</b>	<b>29</b>
<b>1. CHIMIOTHÉRAPIE CLASSIQUE.....</b>	<b>31</b>
<b>A. Docétaxel : .....</b>	<b>31</b>
<b>B. Gemcitabine.....</b>	<b>32</b>
<b>C. Gemcitabine + Docétaxel : .....</b>	<b>35</b>
<b>D. Valrubicine :.....</b>	<b>37</b>
<b>2. DISPOSITIFS MÉDICAUX INTRA VÉSICAUX « OLD SCHOOL » .....</b>	<b>39</b>
<b>A. Administration électromotrice intra-vésicale de Mitomycine C (EMDA®-MMC) .....</b>	<b>39</b>
<b>B. Système de thermo-chimiothérapie par radiofréquences (Synergo-RITE) .....</b>	<b>41</b>
<b>3. DISPOSITIFS MÉDICAUX INTRA VÉSICAUX MODERNES.....</b>	<b>45</b>
<b>A) TARIS- GemRIS .....</b>	<b>45</b>
<b>B) Oncofid .....</b>	<b>46</b>
<b>C) VesiGel .....</b>	<b>47</b>
<b>4. IMMUNOTHÉRAPIE :.....</b>	<b>49</b>
<b>A) Pembrolizumab : .....</b>	<b>50</b>

<b>B) Atézolizumab .....</b>	<b>51</b>
<b>C) Durvalumab.....</b>	<b>52</b>
<b>D) Avélumab .....</b>	<b>53</b>
<b>E) Nivolumab :.....</b>	<b>53</b>
<b>F) Nouvelles approches d'immunothérapie : Anktiva (IL-15 or N-803) .....</b>	<b>54</b>
<b>5. THERAPIE GENIQUE : NADOFARAGENE FIRADENOVEC</b>	
<b>(ADSTILADRIN) .....</b>	<b>56</b>
<b>PERSPECTIVES D'AVENIR : RÔLE DU MICROBIOME URINAIRE.....</b>	<b>58</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>61</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>63</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>67</b>



# *INTRODUCTION*

Les tumeurs urothéliales représentent les tumeurs les plus fréquentes des tumeurs de la vessie. Il s'agit dans 90% des cas de carcinome urothélial. Elles constituent la 11<sup>ème</sup> cause de cancer dans le monde et le 2<sup>ème</sup> cancer urologique après le cancer de la prostate.

Selon l'infiltration du muscle vésical (détrusor), les tumeurs vésicales sont classées en deux catégories : tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM), et tumeur de vessie infiltrant le muscle (TVIM).

Le traitement des TVNIM repose sur une résection endovésicale de la tumeur puis, en fonction du risque de récurrence et de progression, d'instillations endovésicales (Figure 1) (1).

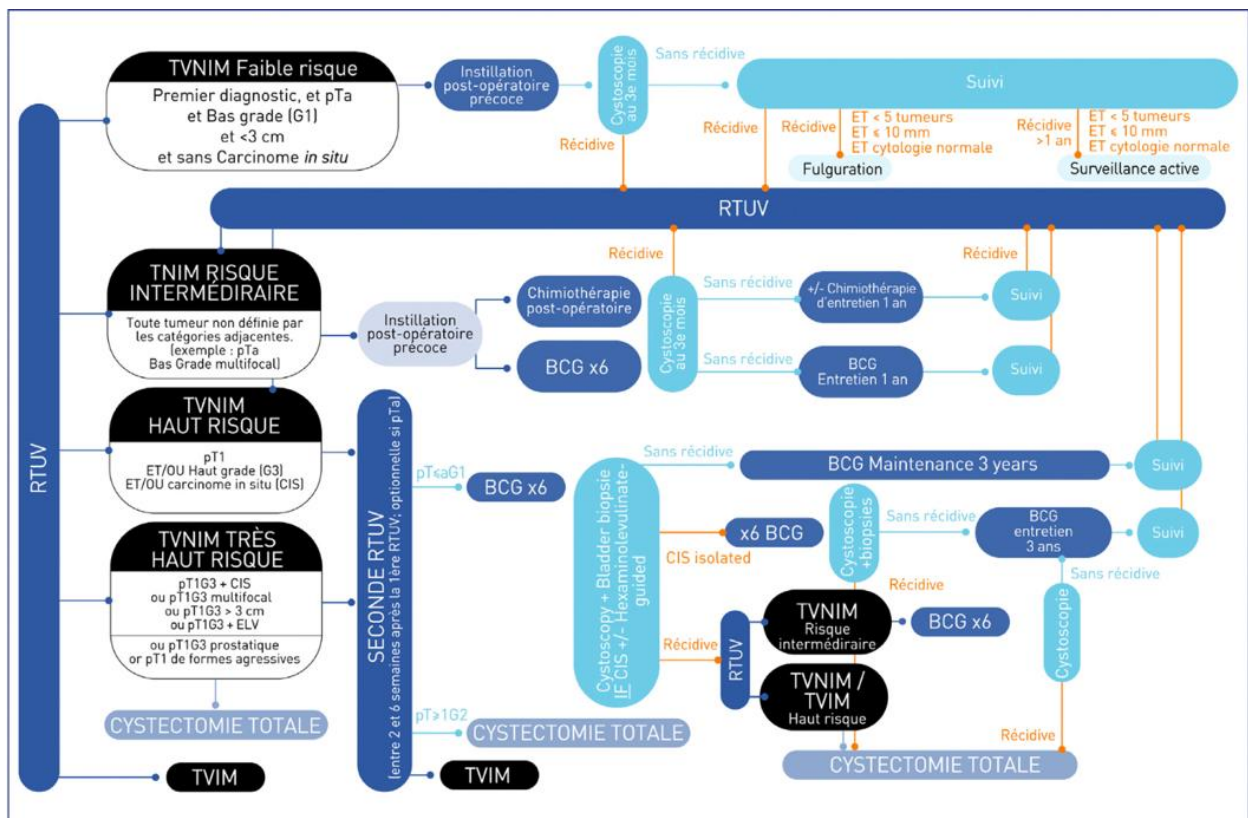


Figure 1 : Algorithme de prise en charge des TVNIM (1)

Le bacille de Calmette-Guérin (BCG) représente le Gold standard. Cependant, en cas d'échec, le traitement indiqué est la cystectomie radicale. Ces dernières années, plusieurs essais sont en cours avec divers médicaments pour éviter cette chirurgie radicale chez les patients en échec de BCG.

Cet travail vise à relayer les principales alternatives à la BCG thérapie à travers une revue de la littérature qui évalue les traitements actuels et les lignes de recherche pour la préservation de la vessie chez les patients avec TVNIM en échec de BCG, y compris l'immunothérapie, les traitements cytotoxiques intra vésicaux et l'optimisation de la chimiothérapie intra vésicale traitement utilisant des dispositifs qui facilitent la pénétration de la chimiothérapie dans les cellules urothéliales.

*DEFINITIONS  
DE L'ÉCHEC  
DE BCG-THÉRAPIE*

### → **Selon l'association française d'urologie :**

Il existe différents types d'échecs de la BCG-thérapie (2)

#### 1) Patients intolérants au BCG :

Récidive tumorale après un traitement non adéquat, interrompu prématurément à cause d'effets secondaires importants.

#### 2) Patients réfractaires au BCG :

Persistance d'une tumeur à 6 mois après un traitement d'induction associé à un traitement d'entretien ou à un traitement de ré-induction après le bilan à 3 mois.

Dans ce groupe sont inclus les patients qui présentent une progression du grade cellulaire ou du stade tumorale à 3 mois, après le premier cycle d'induction.

#### 3) Patients résistants au BCG :

Persistance d'une lésion de plus faible grade cellulaire et /ou de stade tumoral ou récurrence tumoral après le traitement initial, mais il existe 6 mois après la résection initiale une réponse thérapeutique aux instillations de BCG.

#### 4) Patients récidivants à distance du traitement initial :

Absence de récurrence tumorale durant les 6 mois suivant la résection, mais apparition d'une récurrence précoce (avant 12 mois), intermédiaire (12-24mois) ou tardive (après 24mois).

### → **Selon l'association européenne d'urologie (EAU)**

Les différents types d'échec de BCG thérapie sont soulignées comme suit (3) :

#### 1) Réfractaire au BCG :

- T1/G3 ou haut grades présents à 3 mois,
- TaG3/ Haut grade ou CIS présents à 3 ou 6 mois après le BCG (après la 2e induction ou la première dose d'entretien),
- Tumeur de grade apparaissant pendant la thérapie par le BCG

#### 2) Rechute du BCG : récurrence d'une tumeur de haut grade après entretien du BCG

#### 3) Intolérance au BCG : avortement par le BCG avec de graves effets secondaires

4) BCG sans réponse :

- BCG réfractaire + Ta-T1/de haut grade dans les 6 mois, ou
- CIS dans les 12 mois suivant la fin de l'exposition au BCG

→ **Selon l'association américaine d'urologie – Food & Drug Administration (FDA)**

Afin d'unifier les critères d'inclusion des patients dans les essais cliniques, la FDA a adressé un document d'orientation (4), dans lequel la définition de la non réponse de BCG, comme la présence d'au moins un des critères suivants, est convenu :

- 1) CIS persistant ou récurrent seul ou avec maladie Ta/T1 récurrente dans les 12 mois suivant la fin d'un traitement BCG adéquat
- 2) Maladie Ta/T1 de haut grade récurrente dans les 6 mois suivant la fin d'un traitement BCG adéquat
- 3) Maladie de haut grade T1 lors de la première évaluation suivant un traitement d'induction au BCG.

Dans ce contexte, un traitement BCG adéquat est défini comme au moins l'un des éléments suivants :

+ Au moins 5 des 6 doses d'un traitement d'induction initial plus au moins 2 des 3 doses de traitement d'entretien

+ Au moins 5 des 6 doses d'un cours d'induction initial plus au moins 2 des 6 doses d'un deuxième cours d'induction.





*MATÉRIEL  
ET MÉTHODES*

## **METHODE DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE :**

### **A. Stratégie de recherche :**

Une recherche a été menée, en 2022, sur la base de données Pubmed, Embase et la librairie Cochrane. L'utilisation de filtres a permis de limiter la recherche aux études cliniques rédigées en langue anglaise et française. Les mots clés utilisés (langage MesH) étaient les suivants : [immunotherapy] et [(Non-muscle-invasive Bladder Cancer) OR NMIBC] ou [BCG-unresponsive] ou [BCG refractory] ou [BCG relapsing] ou [BCG intolerance] ou [failure after intravesical BCG immunotherapy].

### **B. Sélection des articles (méthode PICO/PRISMA) :**

L'éligibilité était définie en utilisant la méthode PICOS, en accord avec les recommandations PRISMA (7): Patient (P), Intervention (I), Comparator (C), Outcome (O) et Study Design (S). Un article était jugé pertinent dans le cadre de cette revue de la littérature s'il évaluait : une population ayant une tumeur de vessie non infiltrant le muscle (P); traitée par BCG-thérapie (I); avec comparaison aux autres thérapies (C) ; en termes de pronostic survie sans récurrence, survie spécifique au cancer et survie générale (O).

Seuls les articles originaux, les articles de recherche clinique et les études cliniques étaient inclus (S). Les posters ainsi que les communications publiées ont été exclus. Les articles décrivant la technique chirurgicale ou rapportant seulement les résultats oncologiques ont été éliminés.

### **C. Extraction des données :**

Les données recueillies ont été réparties selon le type de l'étude, le pays d'origine, l'intervalle de temps et la date de sa publication. La quantité des études, le nombre de patients et la présence d'un bras de comparaison ont été signalés. Lorsque plus d'une publication sur le même sujet était identifiée, la plus récente ou la plus complète était utilisée.

*HISTORIQUE  
DE LA THÉRAPIE  
INTRA-VÉSICALE*

Les premières thérapies intra-vésicales remontent au XI<sup>e</sup> siècle. Le médecin et philosophe persan Avicenne a décrit l'injection trans-urétrale de médicaments dans la vessie pour traiter l'inflammation de la vessie dans son Canon de médecine, qui a été achevé en 1025 après JC [5].

Dans les années 1890, des lavages de la vessie avec de l'iodoforme et diverses solutions acides étaient administrés à l'aide d'une sonde de Foley ou d'une buse en verre insérée dans l'urètre distal pour traiter la cystite.

Félix Guyon est souvent cité pour sa méthode d'instillation dans la vessie d'une solution de bichlorure de mercure pour traiter la cystite [6].

La thérapie intra-vésicale pour le traitement des tumeurs de la vessie a été décrite dans la littérature médicale dans les années 1950. Walton et Sinclair ont instillé des solutions radioactives de sodium et de brome en 1952, et Ellis et Oliver ont instillé de l'or colloïdal radioactif en 1955 [7, 8].

Jones et al. ont introduit le thiotépa [9], qui a été le premier agent intra-vésical approuvé par la FDA pour les TVNIM. Le thiotépa s'est avéré avoir des effets secondaires importants, notamment la suppression de la moelle osseuse [10].

Dans les années 1970, le BCG intra-vésical a été introduit pour la première fois dans le traitement du cancer de la vessie lorsque Morales a démontré le succès du BCG dans le traitement du carcinome in situ [11].



*HISTOIRE  
DE LA BCG-THÉRAPIE*

Le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) a été découvert pour la première fois en tant que vaccin contre la tuberculose par les scientifiques français Albert Calmette et Camille Guérin en 1921 à l'Institut Pasteur de Lille, en France, et il porte leur nom [12].

Intrigués par l'hypothèse de Pearl en 1929, selon laquelle la tuberculose clinique pourrait entraîner une diminution de la fréquence des tumeurs dans le matériel d'autopsie, dans les années 1950, Old, Clark et Benacerraf ont observé que le BCG empêchait également la croissance de tumeurs expérimentales [13].

Mathe et al [14] en 1969 ont montré que le BCG a un effet contre la leucémie humaine. Morton et al [15] en 1970 ont démontré que le BCG intra-lésionnel a un effet contre le mélanome humain.

Zbar et al [16, 17] ont décrit les principales règles d'une immunothérapie adéquate.

- La charge tumorale doit être faible.
- Le contact direct entre le BCG et la tumeur est essentiel.
- La dose de l'agent immunisant doit être adéquate.
- Les tumeurs répondent mieux lorsqu'elles sont confinées à l'organe parent ou, en cas de métastases, lorsqu'elles ne se trouvent que dans les ganglions lymphatiques régionaux.

Bloomberg et al [18] en 1975 ont montré que le BCG local provoque de fortes réactions inflammatoires dans la vessie saine des chiens.

Morales au Canada a ensuite été le premier à utiliser le vaccin BCG dans la vessie pour le traitement des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle en 1976 [19]. Il a rapporté l'utilisation de ce régime sur 10 patients (7 seulement éligibles pour l'analyse) atteints d'un « cancer de la vessie superficiel » récurrent. Il a instillé 120 mg de BCG (souche Frappier, Montréal) conditionné en flacons de 6, dans 50 cc de solution saline via un cathéter urétral dans la vessie. Le schéma thérapeutique consistait en des instillations hebdomadaires par voie intra-vésicale de BCG pendant 6 semaines après l'injection intradermique initiale de BCG aux patients « amorcés ». Morales a noté qu'au moins 3 à 6 semaines étaient nécessaires pour déclencher une réaction d'hypersensibilité retardée et que les effets secondaires duraient 1 semaine. Des résultats favorables sur la récurrence ont été rapportés dans cette série très limitée [11].

En 1980, Lamm et ses collègues ont terminé le premier essai contrôlé randomisé prouvant l'effet clinique du BCG sur les TVNIM [19].

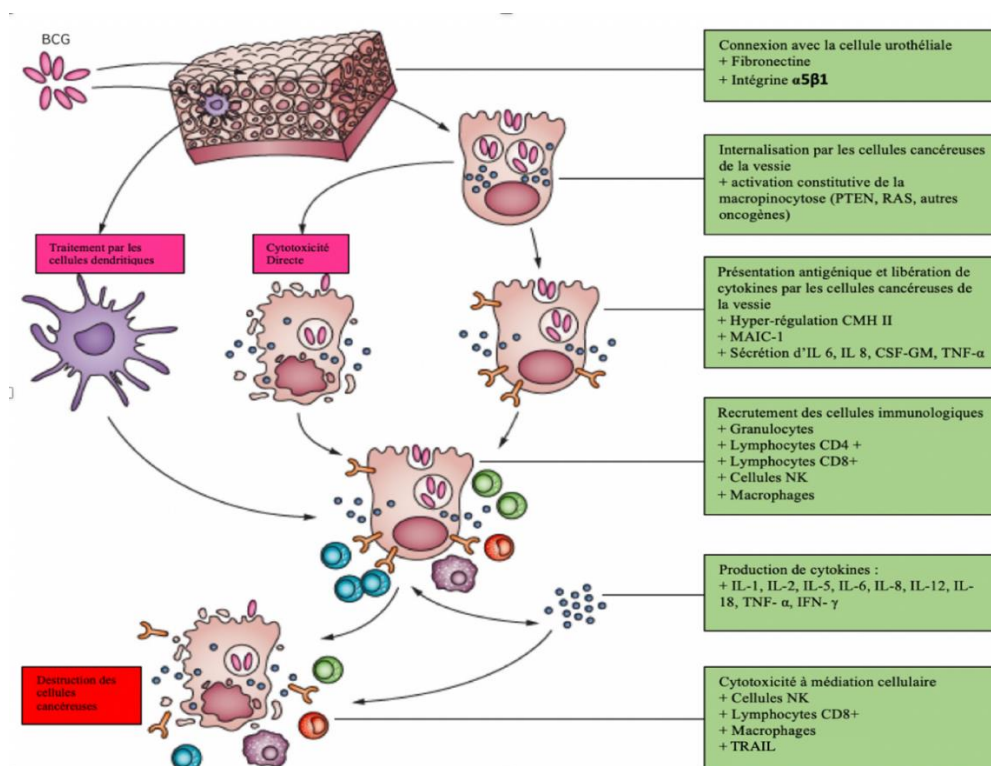
En 1982, Brosman et al [20] ont modifié le schéma BCG intra-vésical de Morales et ont arrêté les injections intradermiques.

Le BCG a été approuvé par la Food and Drug Administration en 1990 pour le traitement du carcinome in situ (CIS) de la vessie [21].

*MÉCANISME D'ACTION  
DE LA BCG-THÉRAPIE*



- Le mécanisme d'action du BCG est très complexe. En un mot, il est probable que l'immunothérapie anti-tumorale par le BCG soit le résultat de la réponse immunitaire visant initialement à éliminer l'agent pathogène étranger instillé dans la vessie. Le résultat final est une réponse immunitaire activée qui est nécessaire pour combattre les mycobactéries atténuées qui sont nécessaires pour cibler les cellules tumorales [22].
- Selon le modèle publié par Redelman-Sidi et al (Figure 2) [23], le BCG vivant se fixe à l'urothélium via la fibronectine et l'intégrine  $\alpha 5\beta 1$ , puis sera internalisé par les cellules cancéreuses de la vessie, en raison d'aberrations oncogènes qui activent la macropinocytose.



**Figure 2** : Modèle du mécanisme d'action du BCG dans le cancer de la vessie [23].

Abréviations : BCG, Bacille Calmette-Guérin ; GM-CSF, facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages ; ICAM, molécule d'adhésion intercellulaire ; IFN, interféron ; NK, tueur naturel ; TNF, facteur de nécrose tumorale ; TRAIL, ligand induisant l'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale.

+ L'internalisation du BCG, déclenche les fonctions de traitement antigénique des cellules présentatrices d'antigène [24]. Le BCG augmente également l'expression de surface du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II dans les cellules tumorales urothéliales [25]. C'est cette amélioration de présentation de l'antigène après le BCG qui suggère qu'une voie complexe lymphocyte T/complexe majeur d'histocompatibilité est impliquée dans la réponse anti tumorale. Dans les cellules de carcinome de la vessie de souris, la présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD4+ spécifiques du BCG a été démontrée. Ces résultats soutiennent l'idée que non seulement les cellules présentatrices d'antigène circulantes de l'hôte, mais également les cellules tumorales de la vessie infectées, sont impliquées dans le déclenchement de la réponse immunitaire.

+ Plusieurs cytokines sont impliquées dans cette réponse à médiation cellulaire, notamment l'interleukine (IL)-1, l'IL-2, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10, l'IL-12, le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  et l'IFN [26]. Cela a été démontré par l'analyse de l'urine après l'administration du BCG. L'IL-1, l'IL-6 et l'IL-8 sont augmentés après la première instillation de BCG [27,28]. Cependant, avec la majorité des autres cytokines, une augmentation n'est pas observée avant la deuxième dose de BCG ; de plus, les concentrations augmentent au fil des traitements successifs [29,30]. Cette réponse biochimique semblerait expliquer la réponse clinique, en terme immunologique, obtenue après des instillations successives de BCG. Plus récemment, il a été démontré que l'IL-17 était impliqué dans le processus ; la libération de cette cytokine par les lymphocytes T en réponse au BCG semble entraîner le recrutement de neutrophiles dans la vessie, ce qui est important pour son effet anti tumoral [31].

Le rôle de l'IFN semble revêtir une importance particulière. En effet le BCG est connu pour induire un ligand induisant l'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale (TRAIL) via la libération d'IFN [32]. Le BCG semble être responsable de la régulation à la hausse du TRAIL, comme le montre une étude qui a comparé les niveaux de TRAIL urinaire de base et ultérieurs chez des patients ayant reçu une injection intravésicale. BCG [33]. Cette régulation à la hausse a prédit la réponse au traitement par le BCG, ceux qui ont répondu (définis comme plus de 12 mois sans tumeur) exprimant des niveaux de TRAIL urinaire environ trois fois supérieurs à ceux des autres. La même étude a démontré la mort in vitro des cellules de la vessie par TRAIL, soulignant l'importance probable de cette molécule dans l'action du BCG dans le cancer de la vessie.

Les preuves à ce jour soutiennent l'idée que les effets anti tumoraux du BCG sont produits par une interaction entre les effets directs sur les cellules tumorales de l'infection par le BCG et la réponse immunitaire de l'hôte [34]. Le résultat de cette activation immunitaire est d'améliorer la reconnaissance et la destruction subséquente des cellules tumorales par des mécanismes à médiation cellulaire non spécifiques et spécifiques.

Une approche pour comprendre les effets du BCG consiste à séparer les réactions complexes dans les trois catégories suivantes (Tableau 1). Ce schéma est préconisé, entre autres, par Kawai et al [34].

**Tableau 1:** Résumé des étapes clés et des médiateurs du mécanisme d'action de l'immunothérapie par le BCG (34).

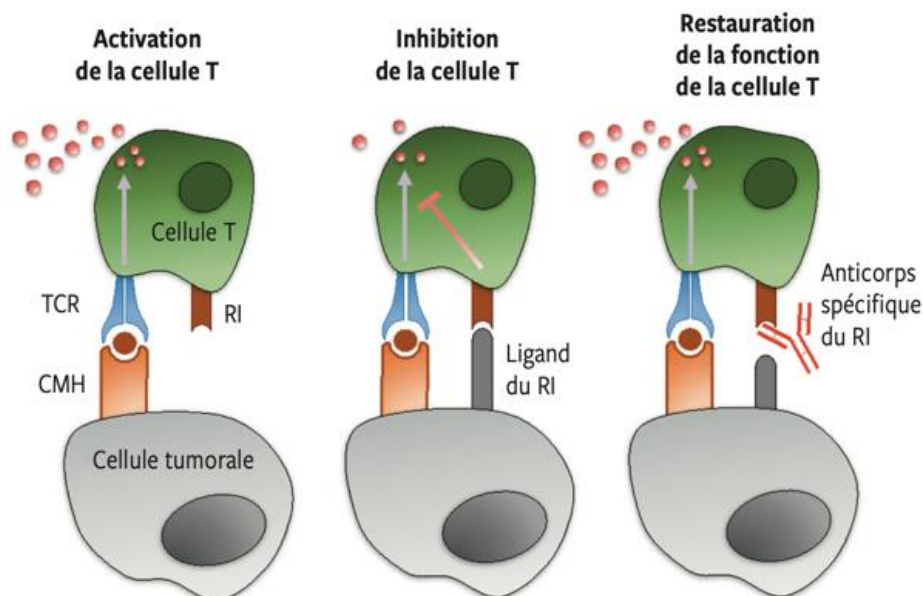
Étapes de l'activité du BCG	Médié par
1. infection des cellules cancéreuses urothéliales et/ou de la vessie	Fibronectine
2. induction de la réaction immunitaire	- <b>Types de cellules</b> : granulocytes, cellules T auxiliaires, cellules dendritiques et macrophages - <b>Molécules immunitaires</b> : CMH de classe 1, CD4+, diverses cytokines dont IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, TNF- $\alpha$ et IFN- $\gamma$ .
3. induction d'effets anti tumoraux	- Cellules TH1 (immunité acquise) via lymphocytes CD4+ et cytotoxiques CD8+ - Lymphocytes T (conduits par IL-2, TNF, iL-12 et IFN- $\gamma$ ) - Cellule TH2 (immunité innée) par le biais des cellules NK (conduits par IL-4, IL-5, IL-6 et IL-10) - Recrutement des neutrophiles (via la libération d'IL-17) et des macrophages.
<b>Abréviations:</b> IL, interleukine ; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité ; BCG, Bacille Calmette-Guérin ; NK, tueur naturel ; TNF- $\alpha$ , facteur de nécrose tumorale alpha ; IFN- $\gamma$ , interféron gamma.	

*THÉORIE DE LA RÉSISTANCE  
À LA BCG-THÉRAPIE*

Comprendre le mécanisme, en particulier l'activité anti-tumorale, est essentiel pour débloquer le potentiel caché de l'immunothérapie par le BCG. Jusqu'à présent, les lymphocytes T CD4 et CD8 se sont révélés essentiels pour l'activité et la réponse anti-tumorale médiée par le BCG dans des modèles animaux, ou déduits de marqueurs liés aux activités des lymphocytes T (35-37).

Chez l'homme, le rôle des lymphocytes infiltrant la tumeur, en particulier la prédisposition des lymphocytes T CD4 (TH2) dans la tumeur, a été impliqué en réponse au traitement par le BCG (38).

Les Lymphocytes T peuvent exprimer à leur surface des récepteurs inhibiteurs (RI) ou points de contrôle immunitaire qui, s'ils se lient à leur ligand spécifique exprimé par la cellule cible, limitent l'activation des cellules T. Pour se défendre, les cellules tumorales peuvent détourner ce mécanisme et exprimer à leur surface des ligands de points de contrôle immunitaire (figure 3). Parmi les nombreux couples RI/ligand identifiés, un a un rôle clé dans le contrôle des réponses immunitaires : la protéine PD1 (Programmed Cell Death Protein1) et son ligand PD-L1 (39).



**Figure 3 :** Reconnaissance tumorale par les lymphocytes T (40) : Un lymphocyte T peut reconnaître une cellule tumorale par l'intermédiaire de son TCR (T-cell receptor) et d'un complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) portant un antigène, ce qui va ainsi l'activer. L'expression, par la cellule tumorale, du ligand du récepteur inhibiteur (RI) induit un signal intracellulaire qui diminue fortement l'activation du lymphocyte T. L'utilisation d'IPCI (anticorps bloquant soit le RI, soit le ligand du RI) empêche l'induction du signal intracellulaire inhibiteur et restaure la fonctionnalité de la cellule T.

Une étude (40) s'est intéressée à la description exhaustive du sang et des tissus obtenus à partir de patients atteints de TVNIM avant, pendant et après le traitement par le BCG en utilisant la cytométrie de masse (CyTOF) et le séquençage de l'ARN pour identifier les principaux sous-ensembles immunitaires cruciaux pour l'activité anti-tumorale. On a ensuite observé les changements temporels des sous-ensembles immunitaires périphériques, y compris les cellules NK T, les cellules T CD4 + à mémoire centrale, les cellules T CD8 + et les cellules T régulatrices (Treg) au cours du BCG.

Au cours de cette étude on a constaté que la réponse au BCG était associée à une augmentation après traitement des lymphocytes T CD4+ non-régulateurs et des lymphocytes T CD8+PD-1(-) non épuisés ou actifs dans le microenvironnement tumoral urothélial ; tandis que l'échec du traitement par le BCG était lié à des densités plus élevées de lymphocytes T CD8 + PD-1 (+) dans les tissus post-BCG.

Cette étude a aussi montré qu'il y avait plus de lymphocytes T CD8 + PD-1 (+) tissulaire de base chez les répondeurs que chez les non-répondeurs, suggérant la présence de lymphocytes T CD8 précédemment activés et potentiellement réactifs aux tumeurs chez les répondeurs à l'immunothérapie par le BCG. De plus, les densités de lymphocytes T CD8 + PD-1(-) actifs ont augmenté chez les répondeurs après le traitement par le BCG.

De ce fait, l'hypothèse que le traitement par le BCG pourrait stimuler les cellules T CD8 précédemment activées, ce qui conduit ensuite à leur expansion donnant naissance à de nouveaux clonotypes est de mise.

En conclusion, il semble que PD-L1 puisse servir de marqueur pronostique viable pour prédire la réponse à la thérapie par BCG et ainsi la progression tumorale. (41)

## **➔ Prédicteurs de la réponse à la BCG thérapie**

Les données de séquençage de nouvelle génération (SNG) ont montré plusieurs altérations génétiques et épigénétiques associées à la progression des TVNIM, telles que **la mutation FGFR3**, des **niveaux élevés d'ADN tumoral urinaire** et une **expression accrue de l'ARN long non codant H19**. Les **mutations ARID1A** étaient associées à un risque accru de récurrence après le BCG (42-43).

Une revue systématique récente a analysé les facteurs « **certainement utiles** », « **probablement utiles** » et « **stratégies émergentes** » pour prédire la réponse au BCG (Tableau 2) (44).

Les caractéristiques clinico-pathologiques (stade, grade, tumeurs récurrentes, multiplicité, carcinome in situ, sexe féminin, âge) ont été classées comme « **définitivement utiles** » et restent les prédicteurs les plus efficaces de la réponse au BCG conformément aux scores de risque de l'EORTC.

L'hybridation urinaire fluorescente in situ (FISH), test de cytogénétique moléculaire permettant la détection des anomalies chromosomiques est un outil « certainement utile » pour prédire l'échec après la thérapie par BCG (45-46).

Il existe de nombreux biomarqueurs moléculaires tumoraux qui sont « **probablement utiles** » pour prédire la réponse au BCG. Ceux-ci incluent le **régulateur du cycle cellulaire Rb**; **inhibiteurs de l'apoptose survivants, bcl-2** ; **molécules d'adhésion cellulaire E-cadhérine, ezrine, sialyl-Tn, sialyl-6-T**; **indice de prolifération Ki-67**; et le **facteur de croissance FGFR3**.

Les *cytokines urinaires* telles que le **TNF- $\alpha$** , **l'IL-12** et le **TRAIL** (panel de cytokines pour la réponse à la thérapie intra vésicale, nomogramme CyPRIT) et les *marqueurs de l'immunité* tels que la **leucocyturie** (réponse améliorée), les **lymphocytes T CD4+ et CD8+** sont "**probablement utiles**" pour prédire la réponse du BCG pendant le traitement.

Il n'existe actuellement aucune stratégie moléculaire unique capable de prédire la réponse au BCG.

L'identification de sous-types moléculaires de TVNIM a été proposée et l'utilisation du SNG s'est avérée importante dans le développement de « **stratégies émergentes** » pour prédire la réponse au BCG (46-48).

**Tableau 2:** Classification consensuelle des facteurs comme « certainement utiles » et « probablement utiles » pour prédire la réponse. Les preuves qui ne sont pas suffisamment solides pour être classées sont répertoriées dans la catégorie « Stratégies émergentes »

<b>Définitivement utiles</b>	<b>Probablement utiles</b>	<b>Stratégies émergentes</b>
<b>Avant traitement</b>	<b>Avant traitement</b>	<b>Avant traitement</b>
Caractéristiques clinico-pathologiques (Niveau de preuve)	Biomarqueurs moléculaires tumoraux (RB, Survivin, bcl-2, e-cadherin, ezrin, sialyl-Tn & sialyl-6-T, Ki-67, FGFR3)	Sous-types moléculaires
Grade (+++)	Signature génomique de l'hôte	
Stade (+++)		
Tumeurs récurrentes (++)	<b>Durant le traitement</b>	
Multiplicité (++)	Mesures cliniques de la réponse immunitaire	
CIS (+)	Cytokines urinaires (par exemple CyPRIT)	
Sexe féminin (+)	Marqueurs d'immunité à médiation cellulaire	
Âge (+)	Milieu immunologique (Th1 vs Th2)	
<b>Pendant et après traitement</b>		
Profil FISH à l'examen cytologique		
CIS = Carcinome in situ ; FISH = hybridation in situ fluorescente ; Th = lymphocyte T régulateur		



*SUIVI DES PATIENTS  
SOUS BCG-THÉRAPIE*



Les TVNIM présentent un risque important de récurrence et surtout de progression. Une surveillance régulière et efficace de l'appareil urinaire est donc capitale afin d'éviter un retard de diagnostic et de prise en charge des récurrences tumorales de haut grade à fort potentiel d'infiltration musculaire.

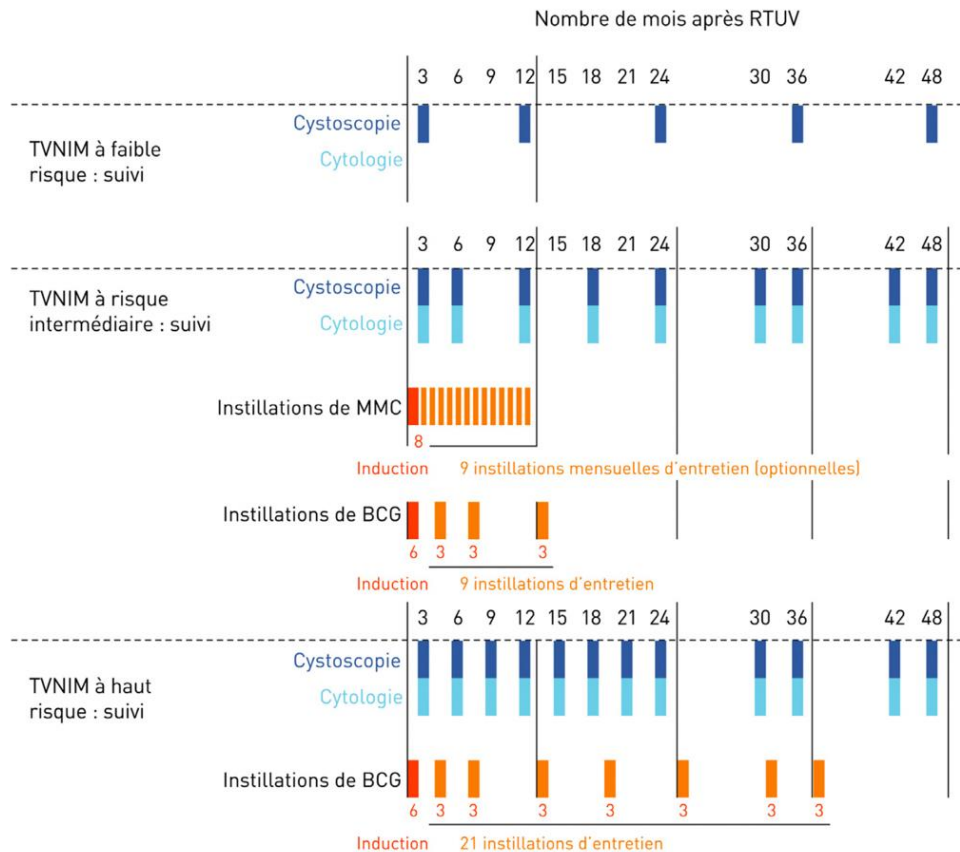
De nombreuses méthodes de surveillance peuvent être utilisées, mais elles doivent être adaptées au potentiel évolutif de chaque tumeur. Cette surveillance peut être allégée si la tumeur a un faible potentiel évolutif. Par contre elle doit être très étroite, régulière et relativement contraignante si la tumeur a un haut potentiel évolutif.

## **1. LA CYSTOSCOPIE :**

La cystoscopie est un outil fondamental pour le suivi des TVNIM. Elle constitue un moyen d'évaluation pronostic et de réponse thérapeutique sous BCG thérapie (49).

La cystoscopie à 3 mois est indispensable et a un rôle pronostic important afin de ne pas méconnaître une tumeur résistante au traitement. Des biopsies systématiques couplées à la cystoscopie sont recommandées à 3 mois du traitement initial lorsque du CIS était présent au diagnostic afin de vérifier l'efficacité du traitement par BCG. Elles seront également réalisées en cas de lésions suspectes en cystoscopie, sauf en cas de tumeur de faible risque où une électro fulguration est possible (1).

La Fig. 4 résume le calendrier de suivi en fonction du risque (1).



**Figure 4** : Calendrier de traitement endo-vésical et de suivi des TVNIM en fonction de leur groupe de risque.

## 2. CYTOLOGIE URINAIRE ET MARQUEURS BIOLOGIQUES :

La cytologie urinaire est une méthode de surveillance utile pour le diagnostic de carcinome de haut grade. Elle doit être systématiquement associée à la cystoscopie.

Des recherches ont été menées sur l'utilité de la cytologie urinaire versus les marqueurs urinaires en complément de la cystoscopie dans le suivi des TVNIM [50-52]. Une étude prospective randomisée a montré que la connaissance de résultats de test positifs (analyse microsatellite) peut améliorer la qualité de la cystoscopie de suivi, soutenant le rôle d'appoint d'un test d'urine non invasif effectué avant la cystoscopie de suivi [53].

### 3. IMAGERIE :

Le risque d'atteinte de la voie excrétrice supérieure (TVES) chez les patients pris en charge pour une tumeur de vessie est d'environ 5 % au cours de leur suivi. Les facteurs de risque principaux sont les tumeurs de haut grade, les atteintes touchant le trigone et les atteintes multifocales. Pour ces patients à risque, l'uro-TDM dans le cadre de la surveillance doit être annuel (1).

Quel que soit le groupe à risque, en cas d'apparition de symptômes cliniques ou de signes biologiques évoquant une atteinte de la voie excrétrice supérieure, la réalisation d'un uro-TDM est recommandée [54]. L'uro-IRM constitue une alternative à l'uro-TDM notamment en cas de contre-indication ou en cas d'examen répétés [55].

La fréquence et la durée de la cystoscopie et du suivi par imagerie doivent refléter le degré de risque de chaque patient (voir les lignes directrices du tableau 3).

**Tableau 3:** Lignes directrices pour le suivi des patients après résection trans-urétrale de la vessie pour TVNIM (49).

Recommandation	Niveau de preuve
• Le suivi de base des tumeurs Ta/T1 et du carcinome in situ est la cystoscopie régulière.	Fort
• Les patients atteints de tumeurs Ta de faible risque doivent subir une cystoscopie à 3 mois. • Si négative, une cystoscopie ultérieure est conseillée 9 mois plus tard, puis annuellement pendant 5 ans.	Faible
• Les patients à haut risque et ceux avec des tumeurs à très haut risque traités de manière conservatrice doivent subir une cystoscopie et une cytologie urinaire à 3 mois. • En cas de résultat négatif, la cystoscopie et la cytologie ultérieures doivent être répétées tous les 3 mois pendant une période de 2 ans, tous les 6 mois par la suite jusqu'à 5 ans, puis tous les ans.	Faible
• Les patients atteints de tumeurs Ta à risque intermédiaire doivent bénéficier d'un suivi intermédiaire (individualisé) par cystoscopie.	Faible
• Une imagerie régulière (annuelle) des voies supérieures (TDM-UIV ou UIV) est recommandée pour les tumeurs à haut risque et à très haut risque.	Faible
• Une endoscopie sous anesthésie et des biopsies de la vessie doivent être réalisées lorsque la cystoscopie en cabinet montre des signes suspects ou si la cytologie urinaire est positive.	Fort
• Au cours du suivi des patients présentant une cytologie positive et aucune tumeur visible dans la vessie, des biopsies cartographiques ou des biopsies guidées par DPD (si l'équipement est disponible) et l'exploration des localisations extravésicales (Uroscanner, biopsie de l'urètre prostatique) sont recommandées.	Fort
• Pour les patients initialement diagnostiqués avec un cancer de la vessie Ta BG /G1-2, utiliser l'échographie de la vessie pendant la surveillance si la cystoscopie n'est pas possible ou est refusée par le patient.	Faible
TDM = tomodynamométrie ; UIV = urographie intraveineuse ; BG = bas grade ; DPD : diagnostic photo-dynamique	

*CYSTECTOMIE RADICALE  
OU RTUV ITÉRATIVES  
POUR LES TVNIM ?*

Il existe plusieurs raisons d'envisager une cystectomie radicale immédiate pour certains patients atteints de TVNIM :

1. La précision de la stadification pour les tumeurs T1 à travers la résection trans-urétrale de vessie est faible, avec 27 à 51 % des patients passés à la tumeur envahissante musculaire au CR.
2. Certains patients atteints de TVNIM connaissent une progression de la maladie vers une maladie envahissant le muscle (Tableau 4).

**Tableau 4 :** Probabilité de progression de la maladie à 1, 5 et 10 ans pour les nouveaux groupes de risque de TVNIM de l'Association européenne d'urologie [56]

Nouveaux groupes de risque	Probabilité de progression, % (95% intervalle de confiance)		
	1 an	5 ans	10 ans
<b>OMS 2004-2016</b>			
Faible	0.06 (0.01-0.43)	0.93 (0.49- 1.7)	3.7 (2.3-5.9)
Intermédiaire	1.0 (0.50-2.0)	4.9 (3.4-7.0)	8.5 (5.6-13)
Haut	3.5 (2.4-5.2)	9.6 (7.4-12)	14 (11-18)
Très haut	16 (10-26)	40 (29-54)	53 (36-73)
<b>OMS 1973</b>			
Faible	0.12 (0.02-0.82)	0.57(0.21-1.5)	3.0 (1.5-6.3)
Intermédiaire	0.65 (0.36-1.2)	3.6 (2.7-4.9)	7.4 (5.5-10)
Haut	3.8 (2.6-5.7)	11 (8.1-14)	14 (10-19)
Très haut	20 (12-32)	44 (30-61)	59 (39-79)
OMS : Organisation mondiale de la santé Ce tableau n'inclut pas les patients présentant des variants histologiques, une invasion lymphovasculaire, un carcinome in situ dans l'urètre prostatique ou un carcinome in situ primaire ou récurrent.			

3. Les patients qui connaissent une progression de la maladie vers le stade invasif musculaire ont un pronostic plus sombre que ceux qui présentent une maladie envahissante musculaire primaire [57].
4. Le bénéfice potentiel de la cystectomie radicale doit être mis en balance avec ses risques, sa morbidité et son impact sur la qualité de vie, et doit être discuté avec les patients. Il est raisonnable de proposer une cystectomie radicale immédiate aux patients atteints de TVNIM qui présentent un risque très élevé de progression de la maladie (Tableau 5) [58-60].

**Tableau 5 :** Nouveaux groupes de facteurs de risques pronostiques de l'Association européenne d'urologie pour les TVNIM sur la base du système de classification de l'OMS 2004/2016 ou de l'OMS 1973 (56) <sup>(a)</sup>

Groupes de risque	
Faible risque	• Une tumeur primaire, unique, Ta/T1 BG/G1 < 3 cm de diamètre sans CIS chez un patient âgé ≤ 70 ans
	• Une tumeur primaire Ta BG/G1 sans CIS avec au plus UN facteur de risque clinique supplémentaire <sup>(b)</sup>
Risque intermédiaire	• Patients sans CIS qui ne sont pas inclus dans les groupes à faible risque, haut ou très haut.
Haut risque	• Tous les T1 HG/G3 sans CIS, SAUF ceux inclus dans le groupe à très haut risque
	• Tous les patients CIS, SAUF ceux inclus dans le groupe à très haut risque
	<b>Stade, grade avec facteurs de risque cliniques supplémentaires :</b> <sup>(b)</sup>
	• Ta BG/G2 ou T1 G1 avec CIS et les 3 facteurs de risque
	• Ta HG/G3 ou T1 BG sans CIS et au moins 2 facteurs de risque
Très haut risque	• T1 G2 sans CIS et au moins 1 facteur de risque
	<b>Stade, grade avec facteurs de risque cliniques supplémentaires :</b> <sup>(b)</sup>
	• Ta HG/G3 et CIS avec les 3 facteurs de risque
	• T1 G2 et CIS avec au moins 2 facteurs de risque
	• T1 HG/G3 et CIS avec au moins 1 facteur de risque
	• T1 HG/G3 sans CIS et les 3 facteurs de risque
<p>CIS = Carcinome in situ ; HG : Haut grade ; BG : Bas grade            ELV = envahissement lymphovasculaire ; OMS = Organisation mondiale de la santé.  <sup>(a)</sup> Un seul des deux systèmes de classification (OMS 1973 ou OMS 2004/2016) est nécessaire pour utiliser ce tableau.            Si les deux systèmes de classification sont disponibles pour un patient individuel, le comité recommande d'utiliser le calcul du groupe de risque basé sur le système de l'OMS de 1973, car il a une meilleure valeur pronostique.            La catégorie BG (OMS 2004/2016) comprend également les tumeurs classées comme tumeur urothéliale papillaire à faible potentiel malin.            Le modèle de notation est basé sur une méta-analyse des données individuelles des patients, mais ne prend pas en compte les patients atteints de CIS primaire (risque élevé) ou de tumeurs récurrentes, ainsi que certains paramètres pathologiques tels que les variants histologiques (micropapillaire, plasmocytoides, sarcomatoïde, micro-cellulaire, neuroendocrine) et ELV.            Néanmoins, sur la base des données de la littérature, tous les patients avec CIS dans l'urètre prostatique, avec un variant histologique de carcinome urothélial, ou avec LVI devraient être inclus dans le groupe à très haut risque. Les patients atteints de tumeurs récurrentes doivent être inclus dans les groupes à risque intermédiaire, haut ou très haut en fonction des autres facteurs pronostiques dont ils disposent.  <sup>(b)</sup> Facteurs de risque supplémentaires : âge &gt; 70 ans, tumeurs papillaires multiples et diamètre de la tumeur &gt; 3 cm.</p>	

- La cystectomie radicale précoce est fortement recommandée pour les patients atteints de tumeurs ne répondant pas au BCG et doit être envisagée pour les tumeurs haut grade récidivantes tardivement au BCG (Tableau 6).

**Tableau 6 :** Options de traitement pour les différentes catégories d'échec du BCG (56).

Catégorie	Options de traitement
Échec de BCG thérapie	<ol style="list-style-type: none"> <li>Cystectomie radicale (CR)</li> <li>Inscription à des essais cliniques évaluant de nouvelles stratégies de traitement.</li> <li>Stratégies de préservation de la vessie pour les patients inaptes ou refusant la CR.</li> </ol>
Rechute tardive du BCG + Récidive T1/Ta HG + > 6 mois ou carcinome in situ + >12 mois depuis la dernière exposition au BCG	<ol style="list-style-type: none"> <li>Cystectomie radicale ou répéter la BCG thérapie selon la situation individuelle</li> <li>Stratégies de préservation de la vessie</li> </ol>
Récidive bas grade après BCG pour tumeur primaire à risque intermédiaire	<ol style="list-style-type: none"> <li>Répétez la BCG thérapie ou la chimiothérapie intra vésicale.</li> <li>Cystectomie radicale</li> </ol>

- Un retard de cystectomie radicale peut entraîner une survie spécifique à la maladie plus courte.



*ALTERNATIVES  
À LA BCG-THÉRAPIE*

Le bacille de Calmette-Guérin (BCG) intra-vésical est la norme de soins dans la prise en charge des patients atteints d'une tumeur de vessie non infiltrant le muscle à haut risque après résection endoscopique. Cependant, les patients qui échouent à la thérapie par le BCG (environ 50%) restent une population difficile à traiter.

Les recommandations de l'EAU, AFU et de l'AUA pour les patients en échec au BCG restent la cystectomie ; cependant, la cystectomie est une intervention avec des taux de morbidité et de mortalité importants, ainsi que des changements dramatiques du mode de vie. En conséquence, certains patients refusent d'accepter la cystectomie sans avoir épuisé au préalable tous les traitements de préservation de la vessie. D'autres patients sont de mauvais candidats chirurgicaux, la cystectomie n'est donc pas une option viable.

Dans ce contexte, Plusieurs agents intra-vésicaux ont été évalués pour combler cette importante lacune dans les connaissances.



# 1. CHIMIOThERAPIE CLASSIQUE

## A. Docétaxel :

Le docétaxel est un inhibiteur de la dépolymérisation des microtubules avec des propriétés physicochimiques uniques, il entraîne l'arrêt du cycle cellulaire en phase M et la mort cellulaire, ce qui en fait un excellent candidat pour l'investigation en tant qu'agent intra vésical (61). L'instillation intra-vésicale de docétaxel (75mg de docétaxel dans 100 ml de solution saline stérile à 0,9 %) a fait l'objet de 3 études importantes :

→ La première étude en 2006 (62), est une cohorte incluant un total de 18 patients atteints d'un carcinome à cellules transitionnelles Ta, T1 et Cis récurrent qui ont connu un échec thérapeutique avec au moins un traitement intra vésical antérieur. Cette étude a réparti les patients en plusieurs groupes de niveau de dose différents avec une administration chaque semaine pendant 6 semaines.

Bien que l'efficacité ne fût pas le critère d'évaluation principal de cette étude, elle a néanmoins conclu que le docétaxel présente une toxicité minimale avec aucune absorption systémique dans le premier essai clinique intra vésical humain. Cela suggère que le docétaxel est un agent sûr pour une évaluation plus approfondie de l'efficacité dans un essai de phase II.

→ La 2ème étude de 2013 (63) est venue compléter les résultats de l'étude Phase 1. Sur un total de 54 patients présentant une TVNIM réfractaire au BCG entre 2003 et 2012, dont 18 traités au cours de l'essai initial de phase I, tous les patients ont reçu 6 instillations hebdomadaires de docétaxel intra vésical. Après l'essai de phase I, les personnes ayant obtenu une réponse complète au traitement d'induction se sont vu proposer des traitements d'entretien mensuels à dose unique pour un total allant jusqu'à 12 mois de traitement par docétaxel.

Avec un suivi médian de 39,1 mois, 32 (59 %) patients ont eu une réponse initiale complète après le traitement d'induction, dont 18 ont reçu des traitements d'entretien mensuels supplémentaires. Le délai médian de récurrence chez les répondeurs initiaux traités avec ou sans traitement d'entretien au docétaxel était de 39,3 contre 19,0 mois. Les taux de survie sans récurrence à 1 et 3 ans pour l'ensemble de la cohorte étaient de 40 % et 25 %, respectivement. 17 (24 %) ont subi une cystectomie radicale après une médiane de 24 mois de suivi. Les taux de survie spécifique à la maladie et globale à cinq ans étaient de 85 % et 71 %, respectivement.

Cette étude (63) a conclu que le docétaxel intra vésical est un agent prometteur avec une efficacité et une durabilité significative pour les TVNIM réfractaires au BCG.

→ La 3ème étude de 2021 (64) est une cohorte incluant 13 patients atteints d'un carcinome urothélial Ta, T1 ou d'un CIS de la vessie qui ont présenté une récurrence de TVNIM après une ou plusieurs cures de BCG. Tous les patients ont profité du cycle complet d'induction de 6 instillations de docétaxel intra vésical. Sur un suivi médian de 12 mois, le taux de réponse initial reste encourageant (69 %) et l'efficacité est relativement durable avec une survie sans récurrence à 24 mois de 25 %.

## **B. Gemcitabine**

La gemcitabine est un agent chimio-thérapeutique, il s'agit anti-métabolique spécifique de la phase S du cycle cellulaire, Elle bloque la progression cellulaire au-delà de la phase G1/S.

Le faible poids moléculaire et la solubilité élevée dans les lipides permettent une absorption suffisante par les cellules tumorales urothéliales. Il a aussi été rapporté que jusqu'à 100% de la dose instillée de gemcitabine reste dans la vessie. Ces propriétés pharmacologiques sont propices à son utilisation en tant qu'agent intra vésical dans la prise en charge des TVNIM (65).

Plusieurs études observationnelles [66,67-71] ont évalué l'efficacité et la tolérance de la gemcitabine intra vésicale pour les TVNIM, y compris la gemcitabine à dose unique immédiate (Tableau 7). Une dose de 2 g de gemcitabine a été systématiquement administrée, mais le volume de dissolution, le temps de séjour et la fréquence d'administration variaient. Le traitement semble être actif avec entre 46% et 92% des patients diagnostiqués sans récurrence après gemcitabine. En utilisant ces schémas, la gemcitabine s'est avérée bien tolérée avec peu ou pas de toxicités supérieures au grade 1, ce qui a entraîné une observance élevée des patients (72).

**Tableau 7 : Études observationnelles de la gemcitabine dans les TVNIM**

Étude	Participants	Calendrier de la gemcitabine	Résultats de l'étude
Buettner et al. 2004 (68)	<b>23</b> avec résection complète De TVNIM. (Étude de faisabilité)	2 g dans 100 ml de SS (30 min) dans l'heure qui suit la résection, puis irrigation saline.	<b>9</b> sans tumeur, <b>1</b> progression. Aucune toxicité n'a dépassé le grade 2. + <u>Grade 1</u> : saignement ( <b>1</b> ), hématurie ( <b>1</b> ), dysurie ( <b>4</b> ) + <u>Grade 2</u> : hématurie ( <b>3</b> ), incontinence ( <b>1</b> ).
Iannelli et al. 2004 (69)	<b>21</b> pTa–T1, G1–2. Multifocale dans 19%.	2 g dans 50 ml de SS (1 h) hebdomadaire × 6 puis mensuelle × 12.	<b>Suivi médian</b> 8,5 mois. 81 % <b>sans récurrence</b> <b>Intervalle sans maladie médian</b> : 11,8 mois. Dysurie (48%), hématurie (5%), nausées (5%).
De Cataldis et al. 2005 (70)	<b>34</b> pTa–T1 G1–3	2 g dans 50 ml de SS (2 h) hebdomadaire × 6	<b>RC</b> : 89 % Les non-répondants ont progressé. Les ES n'ont pas dépassé le grade 1.
Bouedjar et al. 2005 (71)	<b>60</b> (9 Cis, 51 pT1)	2 g dans 100 ml de SS hebdomadaire × 6	<b>Suivi médian</b> 26 mois. 92 % <b>sans récurrence</b> , 8 % ont <b>rechuté</b> . Toxicités uniquement grade 1 : Vessie irritative (5%), asthénie (3%), bouffées de chaleur (2%), nausées et vomissements (2%), anémie (7%), leucopénie (5%).
Maffezzini et al. 2007 (72)	<b>28</b> TVNIM récidivant, de faible risque ou de risque intermédiaire	2 g dans 50 ml de SS hebdomadaire × 4	<b>RC</b> : 46 % <b>PR</b> : 54 %. <b>TR médian</b> : 9,1 (2,9–26,5) mois. Toxicités locales ou systémiques 26 %.
Bartoletti et al. 2005 (66)	<b>116</b> TVNIM de risque intermédiaire ou de haut risque	2 g par semaine × 6	75 % <b>sans récurrence</b> à 1 an Urgence (14%), étourdissements (5%), douleur (1%), vessie ulcérée (1%). 82% <b>aucune toxicité</b> .
RC : réponse complète (généralement définie comme une cystoscopie, une cytologie et une biopsie négatives) ; SS : solution saline ; PR : pas de réponse ; TR : temps de récurrence.			

Le tableau 8 présente des études observationnelles publiées qui ont rapporté l'administration de gemcitabine intra vésicale chez des patients précédemment traités par immunothérapie ou chimiothérapie intra vésicale et qui ont par conséquent échoué au traitement [73 – 80].

**Tableau 8 : Études observationnelles de la gemcitabine intra vésicale pour les TVNIM réfractaires**

Étude	Participants	Calendrier de la gemcitabine	Résultats de l'étude
Raj and Dalbagni 2010 (73)	30 Réfractaires à la BCG	2 g toutes les 2 semaines × 6 1 semaine de pause puis recommencer	Suivi médian 19 mois. + 46 % RC (21 % SR à 1 an). + 13% ont progressé. + 37 % ont subi une cystectomie.
Gunelli et al.2007 (74)	40 T1 G3 – T1 G3 Réfractaires à la BCG	2 g jours 1 et 3 pendant 6 semaines	Suivi médian 28 mois. + 95 % cystoscopie/cytologie négatives à 6 mois. + 35 % ont récidivé. + Toxicité très légère.
Mohanty et al.2008 (75)	35 échecs de BCG	2 g 2 semaines après RTUV pendant 6 semaines	+ 60 % SR. + 31 % ont récidivé (superficiel). + 9% ont progressé. + Événements indésirables légers.
Morabito et al.2006 (76)	61 prétraités, récurrences multiples	2 g par semaine × 8 (Tolérance rapportée)	+ 87 % ont terminé le cycle. + 4 toxicités systémiques sévères. + 4 toxicités locales sévères.
Perdona et al.2010 (77)	20 réfractaires à la BCG (haut risque)	2 g par semaine × 6 puis par semaine × 6 à 3, 6 et 12 mois	Suivi médian 15,2 mois. + 55 % ont récidivé. + 25% ont progressé. + Traitement bien toléré – symptômes urinaires principalement.
Breyer et al.2010 (78)	10 Réfractaires à la BCG	1 g de gemcitabine plus 40 mg de MMC par semaine × 6 puis par mois × 12	Suivi médian 26,5 mois. + 6 sans récidive. + 4 récidive prouvée par biopsie. + Thérapie bien tolérée.
Maymi et al.2006 (79)	39 réfractaires à la chimiothérapie ou BCG	Gemcitabine 1 g × 6–8 semaines (12 patients) ou Gemcitabine + MMC 40 mg (27 patients)	Suivi médian 5 mois. + Gemcitabine seule - les 12 ont échoué. + Avec MMC 56% sans maladie. + Les deux bien tolérés
Gacci et al.2006 (80)	19 T1G3 précédemment traités	Gemcitabine comparée (9 patients) à la BCG (10 patients)	+ Aucun événement indésirable signalé. + Gemcitabine : 3 SR, 7 vessie intacte. + BCG : 1 SR, 6 vessie intacte.

CR, réponse complète - généralement définie comme une cystoscopie, une cytologie et une biopsie négatives ;  
MMC : Mitomycine C ; SR : sans récidive.

Ces données indiquent que la gemcitabine à une dose de 2 g avec des horaires variables peut induire un état sans récidive chez certains patients (46 à 60%), bien qu'un nombre important développe une progression de la maladie. La plupart rapportent que le traitement est bien toléré. L'association de la gemcitabine avec la MMC intra vésicale est également active chez les patients réfractaires. Cependant, ces conceptions d'études sont intrinsèquement biaisées et, par conséquent, ces données doivent être traitées avec prudence.

Le rôle de la gemcitabine intra vésicale chez les patients réfractaires n'est pas clair à l'heure actuelle (72).

## C. Gemcitabine + Docétaxel :

L'administration intra vésicale de gemcitabine associée à la Docétaxel a fait l'objet de plusieurs études, on procèdera à détailler les études les plus importantes évaluant cette association. Sur la base des mécanismes d'action, la gemcitabine a été administrée en premier car elle nécessite une synthèse active d'ADN pour son incorporation et son efficacité, un processus qui pourrait être entravé par les effets antimitotiques du docétaxel (81). Le protocole d'instillation dans toutes les études comporte 1g de gemcitabine dans 50 ml d'eau stérile pendant 60 minutes suivie après drainage vésicale de 37,5 mg de docétaxel dans 50 ml de sérum physiologique pendant 60 minutes.

→ L'étude de Ryan et al (81) en 2015 a inclus 45 patients traités par l'association entre juin 2009 et mai 2014. 4 patients étaient naïfs de BCG alors que 41 patients ont déjà profité d'un schéma de BCG. Tous les patients ont été traités avec 6 instillations hebdomadaires de gemcitabine suivies immédiatement de docétaxel.

Le succès du traitement a été défini comme l'absence de récurrence de la maladie et l'absence de recours à la cystectomie.

Avec un suivi global médian de 15 mois. Le suivi médian du succès du traitement était de 6 mois chez tous les patients et de 13 mois pour les répondeurs. 5 patients n'ont pas toléré le traitement d'induction complet. Le succès du traitement était de 66 % lors de la première surveillance (12 semaines), de 54 % à 1 an et de 34 % à 2 ans après le début de l'induction, cependant 10 patients ont subi une cystectomie.

→ L'étude de Milbar et al (82) en 2017 est une cohorte incluant 33 patients dont 8 patients sont BCG naïfs, 3 patients intolérants à la BCG et 22 patients en rechute de BCG thérapie. Tous les patients ont reçu une induction complète de Gemcitabine/Docétaxel (1g de Gemcitabine dans 50 ml d'eau stérile pendant 60 minutes puis 37,5 mg de docétaxel dans 50 ml de solution saline pendant 60 minutes) soit une instillation par semaine pendant 6 semaines.

Avec un suivi médian de 18,6 mois, les principaux critères d'évaluation ont été la survie sans maladie la survie sans récurrence haut grade.

En ce qui concerne la survie sans maladie elle a été à 50% à 1 an et de 24% à 2ans.

Pour la survie sans récurrence de haut grade, elle a été chiffrée à 56% à 1 an et 42% à 2 ans. Parmi les patients qui présentaient initialement une TVNIM de haut grade, 46% des patients ont présenté une récurrence haut grade.

Cette étude a confirmé principalement l'innocuité de l'association dans cette population, avec l'absence d'événements indésirables graves et la rareté des effets secondaires préoccupants.

Secondairement, cette étude a établi la nécessité d'une étude plus approfondie de cette association de manière prospective et contrôlée.

→ L'équipe de Steinberg et al. (83) ont réalisé une étude multicentrique évaluant l'association comme thérapie de sauvetage pour les TVNIM après échec de BCG thérapie.

Un total de 276 patients pris en charge entre 2009 et 2018 ont été inclus dans l'étude et ont reçu une instillation hebdomadaire pendant 6 semaines et chez les 170 répondeurs initiaux, il a été suivi d'un programme d'entretien mensuel.

Avec un suivi médian de 22,9 mois, les taux de survie sans récurrence à un et 2 ans étaient de 60 % et 46 %, et les taux de survie sans récurrence de haut grade étaient de 65 % et 52 %, respectivement.

Dix patients (3,6 %) ont eu une progression de la maladie lors de la résection. Quarante-trois patients (15,6 %) ont subi une cystectomie (médiane à 11,3 mois depuis l'induction), dont 11 (4,0 %) ont eu une progression vers une invasion musculaire.

→ L'équipe de McElree et al (84) ont réalisé une étude rétrospective incluant 107 patients atteints de TVNIM à haut risque et naïfs de BCG traités par Gemcitabine/ Docétaxel entre mai 2013 et avril 2021.

Tous les patients ont reçu 6 instillations intra vésicales hebdomadaires séquentiels de 1 g de gemcitabine et 37,5 mg de docétaxel après une RTUV complète. Une maintenance mensuelle de 2 ans a été initiée si la maladie était saine au premier suivi. Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence.

Avec un suivi médian de 15 mois inclus dans l'analyse. Les patients présentaient des caractéristiques à haut risque, dont 47 avec un Cis et 55 avec une maladie T1.

La survie sans récurrence était de 89 %, 85 % et 82 % à 6, 12 et 24 mois, respectivement.

Les taux de récurrence étaient similaires entre les patients avec ou sans Cis.

Cette étude (84) a conclu que l'utilisation de Gemcitabine / Docétaxel chez les patients atteints de TVNIM à haut risque et naïfs de BCG entraînait 84 % de survie sans récurrence HG sur 2 ans avec un profil de tolérance favorable.

## D. Valrubicine :

La valrubicine est un analogue semi-synthétique de l'anthracycline doxorubicine qui affecte plusieurs fonctions biologiques intracellulaires, dont la plupart impliquent le métabolisme des acides nucléiques (87). Au niveau cellulaire, la valrubicine pénètre facilement dans les cellules, où elle inhibe l'incorporation de nucléosides dans les acides nucléiques, causant des dommages chromosomiques importants et arrêtant la progression du cycle cellulaire en G2 (86).

La valrubicine est recommandée pour le cancer de la vessie réfractaire au BCG à la dose de 800 mg administrée par voie intra vésicale une fois par semaine pendant 6 semaines. Le traitement doit être retardé d'au moins 2 semaines après une RTUV (87).

Un résumé des principales études prospectives pertinentes analysant la valrubicine intra vésicale dans le cancer de la vessie réfractaire à la thérapie par BCG est présenté dans le tableau 9 (88).

**Tableau 9 :** Résumé des études prospectives évaluant la valrubicine intra vésicale dans le cancer de la vessie non invasif musculaire réfractaire au BCG (88).

	Design de l'étude	Nombre de patients	Taux de réponse complète	Suivi médian	Survie
Greenberg et al. 1997 [89]	Phase 1 et 2	32	41% (3 mois)	12,1–38,5 mois	-
Steinberg et al. 2000 [90]	Phase 2	90	18% (6 mois)	30 mois	-
Newling et al. 2001 [91]	Phase 2	39	46% (3 mois)	8,1 mois	-
Ignatoff et al. 2009 [92]	Phase 2	42	43% (3 mois)	61,1 mois	5 ans : 68,3%
Dinney et al. 2013 [93]	Phase 2 et 3	80	18% (6 mois)	24 mois	2 ans : 81%

La valrubicine a été initialement proposée en 1981 par Blum et al. comme option de traitement alternative possible chez les patients atteints de NMIBC réfractaire au BCG [96] Le premier rapport sur son efficacité chez les patients atteints de carcinome urothélial réfractaire au BCG (CU) de la vessie remonte à 1997 par Greenberg et al. [89]. Dans cette étude historique, 32 patients atteints de RCH (stade Ta, Tis ou T1) confirmés pathologiquement, dont la moitié ont eu des récurrences après un traitement par le BCG, ont été traités avec six instillations hebdomadaires de valrubicine avec escalade de dose jusqu'à l'apparition de toxicités limitant la dose.

Une réponse complète a été observée chez 13 (41 %) patients et une réponse partielle chez 7 (22 %) à 3 mois, dont 16 avaient subi un traitement intra vésical antérieur. Huit patients (25 %) étaient sans maladie au moment du dernier contact, 12,1 à 38,5 mois après le traitement par la valrubicine, dont 6 avaient précédemment échoué au traitement par le BCG.

La valrubicine est le seul agent intra vésical approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le CIS de vessie réfractaire au BCG[91] Ceci est basé sur un essai pivot de phase II de 90 patients atteints de CIS récurrent de la vessie après l'échec de plusieurs cours antérieurs de thérapie intra vésicale, dont au moins 1 cours de BCG [90]. Dans cette étude ouverte non comparative, 16 (18 %) patients ont présenté une réponse complète à 6 mois et 56 % (9 patients) des répondeurs complets sont restés sans maladie à 3 ans (suivi médian : 30 mois). De plus, 10 (11 %) patients ont récidivé avec une maladie Ta superficielle uniquement, de sorte qu'un total de 26 patients (29 %) a été considéré comme ayant tiré un bénéfice clinique du traitement.

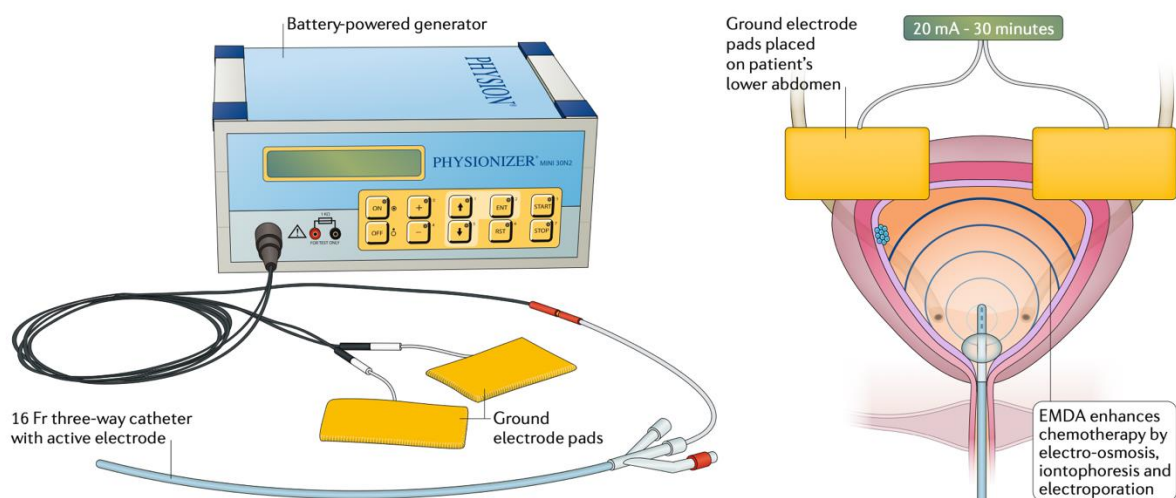


## 2. DISPOSITIFS MEDICAUX INTRA VESICAUX « OLD SCHOOL »

### A.Administration électromotrice intra-vésicale de Mitomycine C (EMDA®-MMC)

Le traitement EMDA®-MMC consiste en 40 mg de Mitomycine C dilués dans 100 ml d'eau stérile retenus dans la vessie pendant 30 min avec un courant électrique pulsé de 20 mA (Figure 10).

Le schéma de traitement classique consiste en un traitement d'induction de 6 instillations hebdomadaires suivies d'un traitement d'entretien de 6 instillations mensuelles.



**Figure 5** : Représentation schématique du principe du système électromoteur d'administration des médicaments (95).

Le tableau 10 résume les principales études qui ont évalué ce traitement.

**Tableau 10** : Études observationnelles de l'EMDA-MMC dans les TVNIM

Étude	Nombre de patients	Stade tumoral	Taux de réponse
Racioppi et al. [96]	26	TVNIM en échec de BCG	61,5 % (à 36 mois)
Zlotta et al. [97]	30	TVNIM en échec de BCG	61,7% (à 24 mois)
Brausi M et al. Urology 1998 [98]	13	Ta-T1	40 % (à 6 mois)
Di Stasi MS et al. J Urol 2003 [99]	108	Cis multifocal naïf de BCG	52,8 % (à 6 mois)
Socket L et al. BJU Int 2008 [100]	13	TVNIM en échec de BCG	31 % (à 15 mois)
Riedl CR et al., J Urol 1998 [101]	16	Ta-T1	56 % (à 14,1 mois)

Deux études principales ont été menées pour évaluer ce traitement dans le cadre d'échec de BCG thérapie.

→ L'équipe italienne de Racioppi et al (96) ont mené une étude prospective mono centrique non randomisée de Phase 2 évaluant l'efficacité (en termes de récurrence et de progression) et la tolérance du traitement à base d'EMDA-MMC chez 26 patients suivis pour une TVNIM haut grade réfractaire au BCG sur un suivi de 3 ans.

Au terme d'un suivi de 36 mois, 16 patients (61,5 %) ont conservé leur vessie native ; 10 patients (38,4%) ont subi une cystectomie radicale, cependant chez 6 patients (23,1%) une récurrence de TVNIM haut grade a été notée et 4 patients (15,4%) ont présenté une progression vers une maladie envahissant le muscle vésical.

En ce qui concerne la toxicité, un événement systémique indésirable sévère d'hypersensibilité à la MMC a été rapporté chez 3 patients (11,5 %) et des effets secondaires locaux chez 6 patients (26,1 %).

→ L'équipe canadienne de Zlotta et al (97) ont mené une étude prospective mono centrique non randomisée incluant 30 patients traités par BCG/EMDA-MMC.

Tous les patients avaient eu au moins une induction BCG. La pathologie initiale était le carcinome in situ (CIS) dans 43,3 % (13/30), le pT1 dans 26,7 % (8/30) et la maladie pTa dans 30 % (9/30). 55,6 % (5/9) des patients pTa présentaient une maladie de bas grade (OMS 2003). 43,33 % (13/30) de tous les patients ont progressé, nécessitant un traitement supplémentaire. 84,6 % de ces patients (11/13) avaient une maladie de haut grade.

+ Après le traitement par BCG/EMDA-MMC, les taux de survie sans progression étaient de 79,5 % à 1 an et de 61,7 % à 2 ans. La survie médiane n'a pas été atteinte à 4 ans de suivi.

Malgré le petit nombre de patients inclus dans les deux études et l'absence de bras de contrôle, L'EMDA®-MMC pourrait être considéré comme sûr et efficace dans le domaine du traitement conservateur des TVNIM à haut risques insensibles au BCG. Les résultats globaux semblaient prometteurs et pourraient fournir des données critiques pour le développement ultérieur de cette stratégie thérapeutique.

## B. Système de thermo-chimiothérapie par radiofréquences (Synergothermie)

### • Principe :

Les avantages de combiner une chimiothérapie à une hyperthermie locale sont bien connus et résultent de plusieurs effets bien étudiés (102). Premièrement, l'hyperthermie augmente la perméabilité vasculaire et cellulaire, ainsi la concentration de la chimiothérapie atteinte au sein des cellules tumorales en est améliorée. Deuxièmement, à des températures plus élevées, la réparation cellulaire est moins efficace, et les cellules tumorales sont donc plus « sensibles ». Par ailleurs, la vascularisation tumorale étant moins capable de vasodilatation et donc de perte de chaleur, les températures atteintes en périphérie de la tumeur sont plus importantes que dans les zones saines. Enfin, des mécanismes immuns impliquant les cellules NK induisent l'apoptose des cellules tumorales (Fig.6) (101).

Pour toutes ces raisons, la chimiothérapie hyperthermique a également été investiguée dans le cancer de la vessie non invasif. La mitomycine C (MMC) reste le médicament de choix.

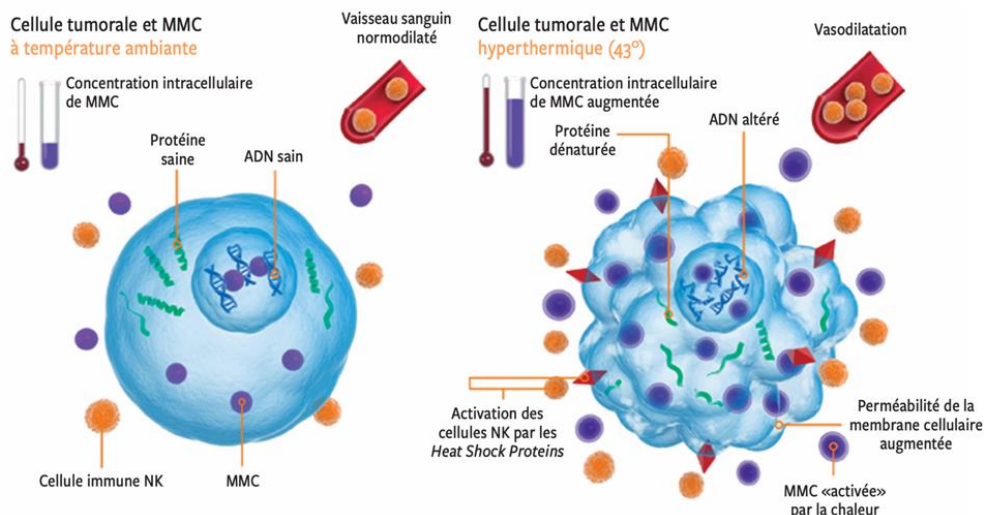
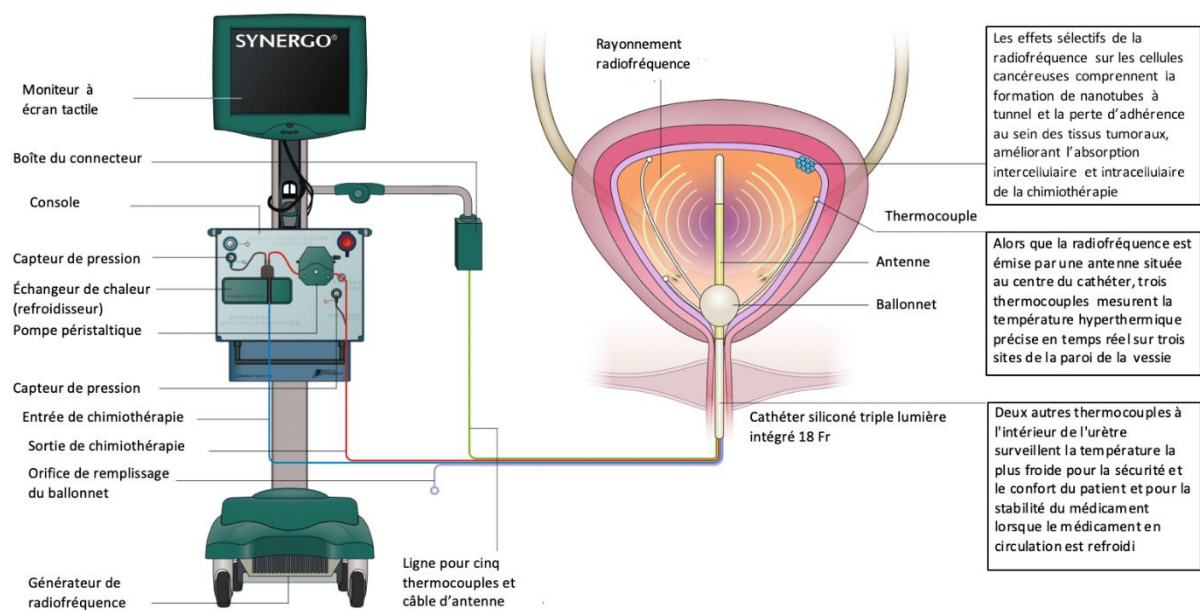


Figure 6 : Cellules cancéreuses urothéliales et MMC (104).

Plusieurs systèmes d'hyperthermie intra vésicale existent : les plus anciens utilisent de la radiofréquence pour chauffer la vessie, d'autres, plus récents, un système de recirculation vésicale d'une solution de MMC hyperthermique. Le principe reste néanmoins le même : augmenter la température intra vésicale aux alentours de 43°, où la MMC devient dix fois plus cytotoxique localement sans pour autant augmenter sa toxicité systémique (104).



**Figure 7** : Représentation schématique du système Synergo (105)

On distingue le système Synergo® Q-HT (Figure 7) qui a fait l'objet de nombreuses études. Le dispositif combine un système d'irrigation intravésicale permettant d'instiller une chimiothérapie et une unité centrale (ordinateur) qui délivre de l'énergie par radiofréquences pour induire une hyperthermie vésicale. Il est constitué d'un applicateur micro-onde intra vésical 915 MHz, qui produit une température de la paroi vésicale de 41-44 ° C, contrôlée par 5 capteurs (thermocouples) intégrés dans le cathéter spécialement conçu (3 voies, 20 Fr). Le système est complété par un circuit de recirculation, avec une pompe péristaltique et un système de refroidissement de la solution, pour éviter la surchauffe (106)

Le traitement comprend deux séances de 30 minutes ; entre chaque séance, la vessie est vidée, et une nouvelle solution de MMC est instillée, réduisant l'effet dilutif de la diurèse (107).

Un protocole d'induction de six à huit traitements hebdomadaires est administré suivi d'un protocole d'entretien toutes les 6 semaines la première année puis toutes les 8 semaines la deuxième année (108).

Un protocole alternatif consiste en six instillations hebdomadaires en tant que protocole d'induction avec un protocole d'entretien de trois instillations hebdomadaires à 3, 6 et 12 mois a été rapporté (109). Aucune comparaison ne peut être faite entre les deux protocoles, car ils ont été testés dans différentes cohortes de patients.

• **Efficacité :**

→ En 2004, Gofrit et al.(110) ont publié leur expérience chez 52 patients atteints de TVNIM de haut grade traités avec un protocole prophylactique (n=24, 40mg MMC) ou avec un protocole ablatif (n=28, 80mg MMC), en cas de Cis ou de RTUV incomplète. Bien qu'ils n'aient pas fait l'objet d'une évaluation indépendante, 12/24 (50 %) et 17/28 (60 %) des patients avaient déjà reçu du BCG.

Dans le groupe prophylactique, 62 % sont restés sans maladie avec un suivi moyen de 35,3 mois. Aucune différence en termes de réponse n'a été trouvée entre Ta et T1, ni de différences associées à un traitement antérieur par le BCG.

Parmi les patients traités avec le protocole ablatif, 75 % des patients ont obtenu une réponse complète, et parmi ceux-ci, 80,9 % étaient sans récurrence après un suivi moyen de 20 mois.

→ En 2009, Witjes et al.(111) ont publié les résultats d'une étude rétrospective multicentrique chez des patients Tcis (n = 51) ayant reçu Synergo® Q-HT, dont 34 patients préalablement traités par BCG. Avec un suivi médian de 22 mois (extrêmes : 3-77), une réponse complète a été obtenue chez 92 % des patients, 22/45 (49 %) ont rechuté, avec une progression vers > T1 dans 4 cas.

→ Cette même année, Nativ et al.(112) publient leur expérience chez 111 patients en rechute après un précédent traitement par BCG et ayant reçu Q-HT avec Synergo® (2 cycles de 30min. avec 20mg MMC, à 42±2°C ) un cycle d'induction avec 6 instillations hebdomadaires et 6 instillations d'entretien. Avec un suivi médian de 16 mois, les taux estimés de survie sans récurrence à 1 et 2 ans étaient respectivement de 85 et 56 %. Les patients qui ont reçu un entretien avec Q-HT ont obtenu de meilleurs résultats (taux de rechute à 2 ans de 39 contre 61).

→ La principale étude évaluant l'efficacité du Synergo est celle de Tan et al menée entre 2010 et 2013 (113).

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique de phase 3 incluant 104 patients présentant des TVNIM de risque intermédiaire ou de haut risque récidivant après BCG thérapie pour recevoir un traitement de deuxième ligne sous forme de thermo chimiothérapie induite par radiofréquence (RITE) avec de la MMC ou reprise du BCG.

Le schéma a comporté 6 instillations hebdomadaires avec un entretien de 2 ans. Le critère principal de jugement a été la survie sans récurrence.

L'essai s'est terminé prématurément en raison de la survie sans maladie plus courte observée chez les patients atteints de Cis dans le groupe expérimental (survie sans maladie à 2ans estimée à 24 % contre 47 %). En dehors de ce résultat, l'étude n'a montré aucune différence de survie sans maladie entre les bras de l'étude en général ou parmi les patients non-Cis, et il n'y avait aucune différence dans le taux de réponses complètes à 3 mois parmi les patients Cis.

Les auteurs ont conclu que la RITE avec MMC peut être considérée comme un traitement de deuxième ligne pour les patients traités par le BCG avec une TVNIM papillaire récurrente sans foyers Cis concomitants (113).

### 3. DISPOSITIFS MÉDICAUX INTRA VÉSICAUX MODERNES

Pour augmenter le temps de contact des médicaments intra vésicaux, les chercheurs ont développé des dispositifs qui sont implantés dans la vessie et laissés en place pendant une période prolongée. Cela augmente la durée d'exposition de la muqueuse vésicale au médicament.

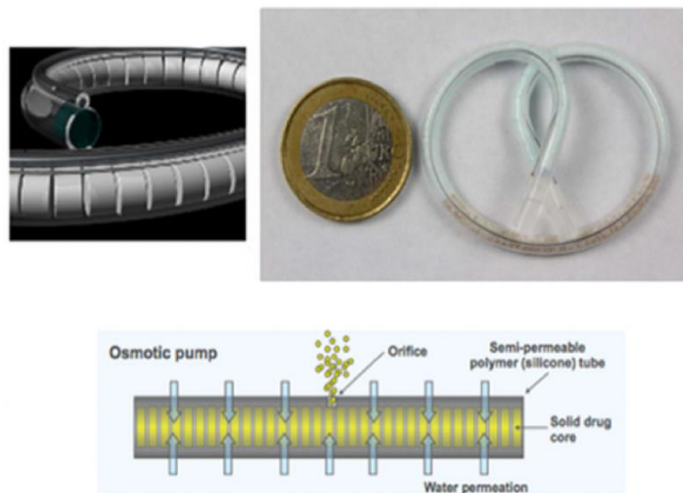
#### A) TARIS- GemRIS

- **Description :**

Le dispositif se compose d'un tube en silicone à double lumière perméable à l'eau. Les comprimés de gemcitabine sont placés dans une lumière avec un orifice qui agit comme une pompe osmotique pour libérer le médicament au fil du temps. La structure grossière du dispositif ressemble à un bretzel et a été conçue pour résister à l'effondrement structurel et favoriser la rétention du dispositif dans la vessie avec une irritation minimale. Ce dispositif est inséré par voie trans-urétrale dans la vessie par une sonde de Foley (Figure 8) et est ensuite retiré lors d'une cystoscopie en cabinet [114].

D'un point de vue pharmacocinétique, 60 à 70 % de la charge médicamenteuse sont délivrés en 2 semaines, par rapport au temps de séjour conventionnel de 2 h pour les médicaments intra vésicaux [115].

#### TAR-200 (GemRIS™)



**Figure 8 :** Représentation schématique du dispositif GemRIS (115)

Lors d'une évaluation de sécurité de phase 1 chez dix patients, le dispositif vide a été très bien toléré, bien que tous les patients aient signalé des symptômes légers qui sont revenus près de la ligne de base au jour 3 [116].

- **Efficacité**

→ Un essai de phase 1 chez 12 patients TVNIM a récemment été mené aux Pays-Bas. Dans l'un des deux bras, les patients ont reçu le dispositif au jour 0 pendant 7 jours, un deuxième dispositif au jour 21 pendant 7 jours, suivi d'une RTUV au jour 28.

Le deuxième bras a étudié deux cycles de 21 jours du dispositif sans interruption entre les cycles de traitement et RTUV au jour 42. Les patients ont été suivis pendant 2 ans pour la survie sans récurrence, bien que le résultat principal ait été la sécurité et la tolérance du dispositif. Les critères de jugement secondaires ont évalué les concentrations de médicament au fil du temps dans le sang et l'urine et les effets anti tumoraux préliminaires via des preuves histologiques de la mort cellulaire induite par le médicament [117]. Les résultats de cet essai n'ont pas encore été publiés.

## **B) Oncofid**

- **Description :**

Il s'agit d'une conjugaison innovante de l'anticancéreux paclitaxel avec l'acide hyaluronique (HA).

Le paclitaxel est un agent antinéoplasique à base de taxoïdes qui stimule l'assemblage des microtubules à partir des dimères de tubuline et stabilise les microtubules empêchant la dépolymérisation. Il inhibe la formation du fuseau mitotique lors de la division cellulaire, bloquant ainsi le processus de mitose.

Grâce au composant HA, ONCOFID®-P se lie spécifiquement aux cellules cancéreuses exprimant le CD44, le récepteur de l'HA, augmentant ainsi de manière significative la concentration intracellulaire de paclitaxel et maintenant un excellent profil de tolérance.



- **Efficacité :**

-->Une étude européenne (118) de phase 1, ouverte, à bras unique et multicentrique visant à évaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité de l'Oncofid-P-B administré à 20 patients atteints de CIS  $\pm$  Ta-T1, ne répondant pas ou ne tolérant pas le BCG, ne souhaitant pas ou ne pouvant pas subir de cystectomie.

Oncofid-P-B a été administré par instillation intra vésicale pendant 12 semaines consécutives (phase d'induction) suivie, chez les patients en rémission complète, de 12 instillations mensuelles (phase d'entretien). L'objectif principal était le profil de sécurité global.

Les résultats de cette étude sont prometteurs, puisque le taux de rémission complète a été de 75 % (15/20 patients) à la fin de la phase d'induction et de 40 % après 15 mois de traitement.

Seuls sept (5 légers et 2 modérés) effets indésirables au médicament ont été signalés chez trois patients. Aucun EI grave lié au médicament et aucun sevrage lié au médicament n'ont été signalés.

→ Une étude (119) de phase 3 incluant 112 patients et évaluant l'efficacité et la sécurité d'oncofid dans le traitement des TVNIM après échec de BCG thérapie.

La phase d'induction comporte 12 instillations hebdomadaires puis une instillation par mois pour 9 mois d'entretien soit un total d'un an.

L'essai a commencé en juillet 2022 et les résultats définitifs sont prévus pour juillet 2027.

## C) VesiGel

- **Principe du Traitement par administration de gel**

Tout traitement d'instillation intravésicale est limité par plusieurs facteurs :

+ la durée de rétention du principe actif, la majorité des patients n'étant pas en mesure de retenir l'urine au-delà de 2 heures.

+ La dilution progressive du principe actif, de même que son inactivation dans un milieu non alcalin (pH idéalement à 7.0 pour la MMC).

+ La limitation de la concentration initiale du principe actif en raison de sa toxicité locale et systémique.

L'utilisation d'un gel thermosensible libérant progressivement le principe actif (MMC) permet de surmonter ces trois limitations.

+ Froid, ce gel est liquide et peut être instillé dans la vessie via une sonde vésicale. Après quelques minutes, une fois la sonde retirée, le gel se solidifie, permettant au patient d'uriner s'il en ressent le besoin, sans que le gel contenant la mitomycine ne soit évacué.

+ La mitomycine est progressivement libérée depuis le gel pendant les heures qui suivent son instillation, d'une part par diffusion, d'autre part lors de sa dissolution progressive par l'urine. Ceci entraîne une exposition prolongée de la muqueuse avec la mitomycine, avec des concentrations nettement plus stables qu'après son instillation en solution aqueuse, ainsi qu'une augmentation significative de la dose totale (120, 109).

- **Description du VesiGel**

VesiGel est un composé d'hydrogel à gélification thermique inverse combiné à une MMC à haute dose qui est liquide à température ambiante et se solidifie complètement à l'état de gel à température corporelle dans les 15 minutes suivant l'instillation. (121)

VesiGel peut être administré à l'aide d'une sonde de Foley standard et se dissout progressivement sur plusieurs heures tout en libérant la MMC. Cette préparation à libération lente pourrait être plus efficace qu'une seule instillation d'une heure de MMC aqueux. (121)

- **Efficacité du VesiGel :**

Dans une étude portant sur 64 patients atteints de TVNIM de bas grade traités soit par VesiGel 0,06 % (40 mg dans 64 ml), soit par VesiGel 0,12 % (80 mg dans 64 ml) ou par MMC 0,1 % (40 mg dans 40 ml d'eau) comme thérapie chimio-ablative, VesiGel 80 mg a eu un taux de réponse complète plus élevé (87,5 %) que MMC aqueux 40 mg (63,6 %) et VesiGel 40 mg (35,3 %) (125).

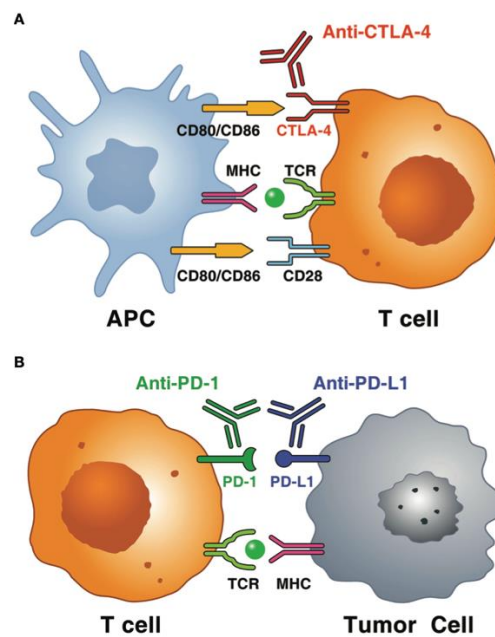
Les résultats de cette étude de preuve de concept sont prometteurs et de futures études seront nécessaires pour déterminer l'effet de l'administration de médicaments et de la survie sans récurrence dans le cadre adjuvant (122).

Bien que les résultats pour VesiGel 80 mg soient prometteurs, il est intéressant de noter que la MMC aqueuse 40 mg a eu un meilleur taux de réponse complète que VesiGel 40 mg, suggérant qu'une formulation à libération lente pourrait prendre plus de temps pour atteindre la concentration maximale de chimiothérapie, et ce retard pourrait annuler l'avantage d'une exposition prolongée au médicament, nécessitant une concentration accrue de médicament (122). Les premières données sur l'innocuité et la tolérance suggèrent que VesiGel est bien toléré, avec des rapports similaires de réaction allergique à la MMC aqueuse, bien que l'incidence de la dysurie soit plus élevée (40 % contre 13 %) (39).

## 4. IMMUNOTHERAPIE :

Lors de la génération d'une réponse immunitaire protectrice, différents mécanismes de frein se mettent en place afin de réguler l'immunité et d'éviter l'émergence de réponse contre le soi (c'est à dire auto-immunité). Ainsi, les lymphocytes T peuvent exprimer à leur surface des récepteurs inhibiteurs (RI) ou points de contrôle immunitaire qui, s'ils se lient à leur ligand spécifique exprimé par la cellule cible, limitent l'activation des cellules T. Pour se défendre, les cellules tumorales peuvent détourner ce mécanisme et exprimer à leur surface des ligands de points de contrôle immunitaire (123).

+ Parmi les nombreux couples RI/ligand identifiés, deux ont un rôle clé dans le contrôle des réponses immunitaires : la protéine PD1 (Programmed Cell Death Protein1) et son ligand PDL1 (Programmed Cell Death Ligand1) ainsi que la protéine CTLA4 (Cytotoxic T lymphocyte Associated Protein 4) et ses ligands CD80 (B71) et CD86 (B72) (124).



**Figure 9 :** Représentation schématique des mécanismes immunologiques des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (125)

+ Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) sont donc les molécules (souvent des anticorps recombinants) qui vont interférer avec ces points de contrôle et restaurer le fonctionnement adéquat du système immunitaire (Figure 9).

- L'atézolizumab, le durvalumab et l'avélumab sont des inhibiteurs de PDL1,
- Le nivolumab et le pembrolizumab, quant à eux, inhibent PD1.
- L'ipilimumab et le trémélimumab sont deux anticorps qui bloquent en partie l'activité de CTLA4.

En 2014, Powles et coll. (125) ont été les premiers à démontrer l'efficacité d'un IPCI (atézolizumab antiPDL1) pour les cancers de la vessie métastatiques ouvrant la voie vers de nouvelles stratégies thérapeutiques

Au vu des effets secondaires et du taux de non réponse au traitement de BCG, les IPCI pourraient avoir leur place dans le traitement des TVNM. Pour cette raison, ils sont actuellement testés dans de nombreuses études, que ce soit en association ou pas avec la BCGthérapie.

### **A) Pembrolizumab :**

Il existe un certain nombre d'essais cliniques en cours étudiant l'utilisation de l'immunothérapie dans le traitement des TVNIM

→ KEYNOTE 0-57 est une étude de phase 2 multicentrique à un seul bras évaluant le pembrolizumab dans les TVNIM résistant au traitement par BCG (126).

Au total, 101 patients ont reçu 200 mg de pembrolizumab par voie IV toutes les 3 semaines pendant un maximum de 24 mois.

Le critère d'évaluation principal était l'absence de maladie à haut risque ou évolutive évaluée par cystoscopie et cytologie urinaire tous les 3 mois.

Environ 41 % des patients avaient une réponse complète à 3 mois. Parmi les répondeurs complets, 46 % (17 % de tous les patients) ont eu une réponse soutenue de >12 mois ; la réponse médiane soutenue était de 16,2 mois. Environ 13 % des patients ont présenté des événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement, tandis que 22 % ont présenté des événements indésirables d'origine immunitaire (3 % de grade 3 ou 4).

Cette étude a conduit à l'approbation en 2020 du pembrolizumab par la Food and Drug Administration des États-Unis pour le traitement des patients atteints de NMIBC ne répondant pas au BCG qui ne sont pas aptes ou choisissent de ne pas subir une cystectomie radicale.

→ KEYNOTE-676 est une étude ouverte de phase 3, 2 à bras parallèles sur la sécurité et l'activité anti tumorale du traitement associant pembrolizumab et BCG par rapport au BCG seul chez les patients atteints de TVNIM à haut risque après échec de BCG thérapie d'induction (NCT03711032) (127).

→ Un essai ouvert de phase 2 à un seul bras évaluant les effets d'un traitement combiné avec pembrolizumab et gemcitabine dans les TVNIM ne répondant pas au BCG est en cours (NCT04164082) (128).

→ De plus, une étude ouverte de phase 1, à un seul bras, est en cours sur la tolérance et l'efficacité d'une thérapie combinée avec du pembrolizumab et du BCG administrés par voie intra vésicale chez des patients présentant une TVNIM à haut risque ou réfractaire au BCG. Cette étude vise également à étudier les caractéristiques tumorales corrélées à une plus grande efficacité du pembrolizumab (NCT02808143) (128).

## **B) Atézolizumab**

L'inhibiteur du point de contrôle immunitaire, l'atézolizumab, a également fait l'objet de plusieurs essais cliniques en cours chez des patients atteints de TVNIM.

→ SWOG S1605 est un essai de phase II à un seul bras testant l'atézolizumab systémique (1200 mg IV) toutes les 3 semaines pendant un an chez 135 patients (70 CIS et 65 non-CIS) atteints d'une TVNIM inéligibles à la BCG, en échec de BCG ou refusant la cystectomie (133).

- Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse pathologique complète (RC) à 6 mois
- Le taux de RC à 3 mois, défini par la cytologie, la cystoscopie et la biopsie pour la cause, représente un critère d'évaluation secondaire, en plus de la sécurité.
- Soixante-quinze patients CIS éligibles ont été recrutés. Deux n'ont reçu aucun traitement et ne sont pas évaluables.
- Sur 73, l'âge médian des patients était de 73,4 ans et le nombre médian de doses antérieures de BCG était de 12.
- Une tumeur Ta/T1 concomitante a été trouvée chez 30 (41,1 %) patients, y compris une maladie T1 chez 16 (21,9 %).

- Une RC a été observée chez 30 (41,1 %) patients à 3 mois et 19 (26,0 %) à 6 mois.
- Les effets indésirables (EI) ont été observés chez 61 (83,6 %) patients, fatigue (49,3 %), prurit (11,0 %), hypothyroïdie (11,0 %) et nausées (11,0 %). Des EI de grade 3 à 5 sont survenus chez 9 (12,3 %) patients et il y a eu un décès lié au traitement (myasthénie grave avec insuffisance respiratoire et septicémie).
- Cette étude a conclu que la réponse observée à l'atézolizumab à 3 et 6 mois chez les patients atteints de CIS qui ne répondent pas au BCG était similaire à celle rapportée dans des essais similaires récents et répond à la référence pour la rémission complète initiale définie par les directives de la FDA. Cet essai n'a soulevé aucun nouveau problème de sécurité. La durée de la réponse déterminera s'il s'agit d'une option de traitement appropriée pour les patients atteints de CIS à haut risque ne répondant pas au BCG (129).

→ BladderGate est un essai en cours de phase 1, ouvert, non randomisé, à désescalade de dose, à un seul bras pour étudier la toxicité limitant la dose et la survie sans récurrence chez des patients atteints de TVNIM à haut risque naïfs de BCG recevant une installation de BCG intra vésical par semaine et 1200 mg d'atézolizumab intraveineux toutes les 3 semaines (NCT04134000).

→ L'étude multicentrique ALBAN est un essai de phase 3, ouvert, randomisé, à 2 bras parallèles de thérapie combinée avec le BCG et l'atézolizumab par rapport au BCG seul chez des patients naïfs de BCG avec une TVNIM à haut risque (NCT03799835).

→ Une étude de phase Ib/II, ouverte, non randomisée et à assignation parallèle est en cours sur l'innocuité, la tolérance, la pharmacologie et l'activité anti tumorale de l'atézolizumab intraveineux en monothérapie par rapport à la thérapie combinée avec le BCG chez les patients à haut risque. NMIBC (NCT02792192).

### **C) Durvalumab**

Divers essais cliniques étudient actuellement l'utilisation de l'inhibiteur de PD-L1, le durvalumab, dans le traitement des TVNIM (124).

→ Une étude de phase 2, ouverte, à un seul bras est en cours sur la sécurité et l'efficacité de l'administration intra vésicale hebdomadaire jusqu'à 1000 mg de durvalumab chez des patients atteints de TVNIM réfractaire au BCG (NCT03759496).

→ L'étude multicentrique POTOMAC est un essai de phase 3, ouvert, randomisé, à 3 bras parallèles évaluant l'innocuité et l'efficacité de thérapie combinée avec durvalumab et induction plus BCG d'entretien par rapport au traitement BCG standard chez les patients atteints de TVNIM (NCT03528694).

→ L'étude de phase 1/2 ADAPT-BLADDER est un essai ouvert, randomisé, croisé, à plusieurs bras et à plusieurs étapes établissant les profils d'innocuité et d'efficacité du durvalumab en monothérapie et du durvalumab en association avec le BCG ou la radiothérapie externe chez les patients atteints de TVNIM ne répondant pas au BCG (NCT03317158).

→ Une étude de phase 2, en ouvert, à un seul bras cherche à établir la sécurité et l'efficacité de l'administration intraveineuse de durvalumab chez des patients atteints de Cis urothélial ne répondant pas au BCG (NCT02901548).

#### **D) Avélumab**

D'autres inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, tels que l'inhibiteur de PD-L1, l'avélumab, sont également à l'étude dans des essais cliniques pour les patients atteints de TVNIM (124).

→ PREVERT est une étude de phase 2, en ouvert, à un seul bras sur l'utilisation de l'immuno-radiothérapie combinée chez les patients atteints de TVNIM à haut risque, ne répondant pas au BCG. Les patients recevront un cycle de perfusion IV de 10 mg/kg d'avélumab 5 jours avant l'administration de la radiothérapie externe sur l'ensemble de la vessie, puis tous les 21 jours pour un total de huit cycles (NCT03950362).

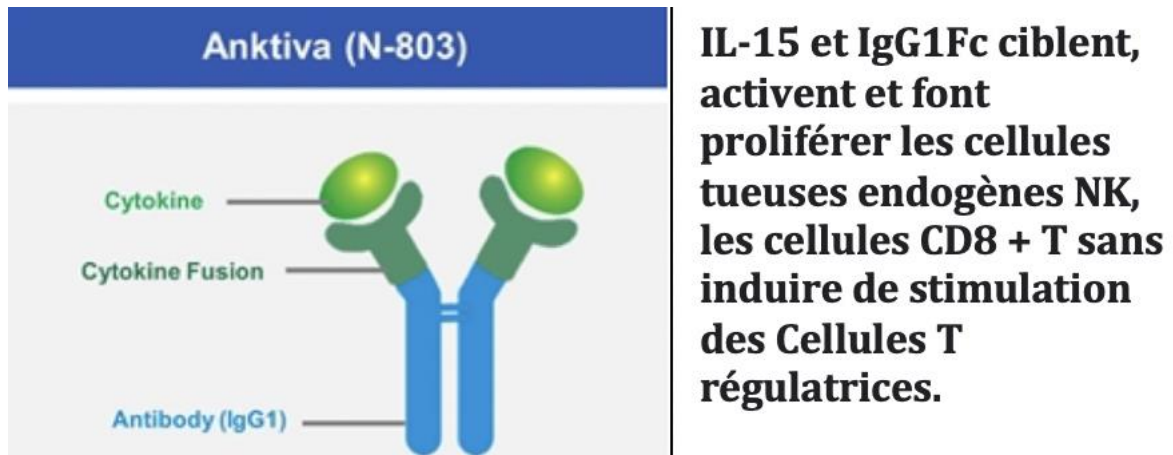
→ L'essai ABC est une étude ouverte de phase 1b, à un seul bras, qui évalue les effets d'un traitement combiné avec l'avélumab et le BCG intra vésical chez les patients atteints de NMIBC ne répondant pas au BCG (NCT03892642).

#### **E) Nivolumab :**

Le rôle de l'inhibiteur du point de contrôle PD-1, le nivolumab, dans le traitement du NMIBC est également évalué dans le cadre d'essais cliniques en cours (124).

→ CheckMate 9UT est une étude de phase 2, ouverte, randomisée, à assignation parallèle, qui étudie les effets du nivolumab en monothérapie par rapport au nivolumab combiné et au BMS-986205 expérimental administrés avec ou sans BCG chez des patients atteints de NMIBC ne répondant pas au BCG (NCT03519256).

## F) Nouvelles approches d'immunothérapie : Anktiva (IL-15 or N-803)



**Figure 10 :** Mode d'action de l'Anktiva (N-803) (130)

La N-803 (Anktiva) est un complexe de protéines de fusion immuno-stimulatrices à base d'IL-15 mutantes (IL-15R $\alpha$ Fc) qui favorise la prolifération et l'activation des cellules tueuses naturelles (NK) et des cellules T CD8+, mais pas des cellules T régulatrices. En effet la N-803 lorsqu'elle est combinée avec le BCG, elle entraîne une réponse immunitaire synergique (130).

Cette protéine a fait l'objet d'une étude importante (131) dont les résultats dévoilés lors de la réunion de l'ASCO 2022 sont très encourageants.

Il s'agit d'une étude qui a inclus 160 patients atteints de TVNIM ne répondant pas au BCG. Tous les patients ont reçu du N-803 par voie intra vésicale plus du BCG, conformément au programme standard de traitement d'induction/d'entretien à savoir 50 mg de BCG intra vésical en association avec 400  $\mu$ g de N-803 par semaine pendant 6 cycles, suivis de 6 cycles de traitement d'entretien.

- Le critère d'évaluation principal pour la cohorte A (CIS) est l'incidence de rémission complète de CIS à tout moment. Le critère d'évaluation principal pour la cohorte B (papillaire) est le taux sans maladie (DFS) à 12 mois.
- Chez 160 patients, la survie globale spécifique au cancer de la vessie est de 99 % à 2 ans.
- Chez les patients CIS, le taux de rémission complète est de 71 % avec une durée médiane de réponse de 24,1 mois et un taux de survie sans maladie de 53 % à 18 mois dans la maladie papillaire.



- La cystectomie a été évitée chez plus de 93 % des patients après un suivi de 2 ans.
- En termes de sécurité, aucun patient de la cohorte A n'a présenté d'EI de grade 4 et 5 liés au traitement, d'EI graves liés au traitement ou d'EI liés au système immunitaire.

Cette étude a conclu que le profil d'efficacité et d'innocuité du N-803+BCG dépasse celui des autres options intra vésicales et systémiques disponibles pour les TVNIM ne répondant pas au BCG.

A la suite de ces résultats, La FDA a accepté pour examen une demande de licence de produit biologique (BLA) pour le superagoniste de l'IL-15 N-803 pour le traitement des patients atteints d'un carcinome in situ (CIS) en échec de BCG thérapie avec ou sans maladie Ta ou T1(10). S'il est approuvé, le N-803 plus BCG représenterait la première combinaison d'immunothérapie pour cette indication en 23 ans pouvant être administrée directement dans la vessie pour générer des cellules tueuses naturelles (NK) et des cellules T (132).

## 5. THERAPIE GENIQUE : NADOFARAGENE FIRADENOVEC (ADSTILADRIN)

- **Mécanisme d'action :**

L'adstiladrine (nadofaragene firadenovec-vnvcg) est une thérapie génique basée sur un vecteur d'adénovirus non répliquatif contenant le gène interféron alfa-2b. Le vecteur pénètre dans les cellules de la paroi de la vessie, libérant le gène actif. La machinerie gène/ADN interne des cellules « capte » le gène et traduit sa séquence d'ADN, ce qui fait que les cellules sécrètent de grandes quantités de protéine d'interféron alfa-2b, une protéine naturelle que l'organisme utilise pour combattre le cancer (Figure 11). Cette nouvelle approche de thérapie génique transforme ainsi les propres cellules de la paroi vésicale du patient en micro-usines d'interféron, renforçant les défenses naturelles de l'organisme contre le cancer (133).

- **Efficacité :**

Adstiladrin est fourni sous forme de suspension, pour usage intra vésical. La dose recommandée d'Adstiladrin est de 75 mL à une concentration de  $3 \times 10^{11}$  particules virales (vp)/mL instillées une fois tous les trois mois dans la vessie par une sonde urinaire. Une prémédication avec un anticholinergique est recommandée avant chaque instillation d'Adstiladrin (133).

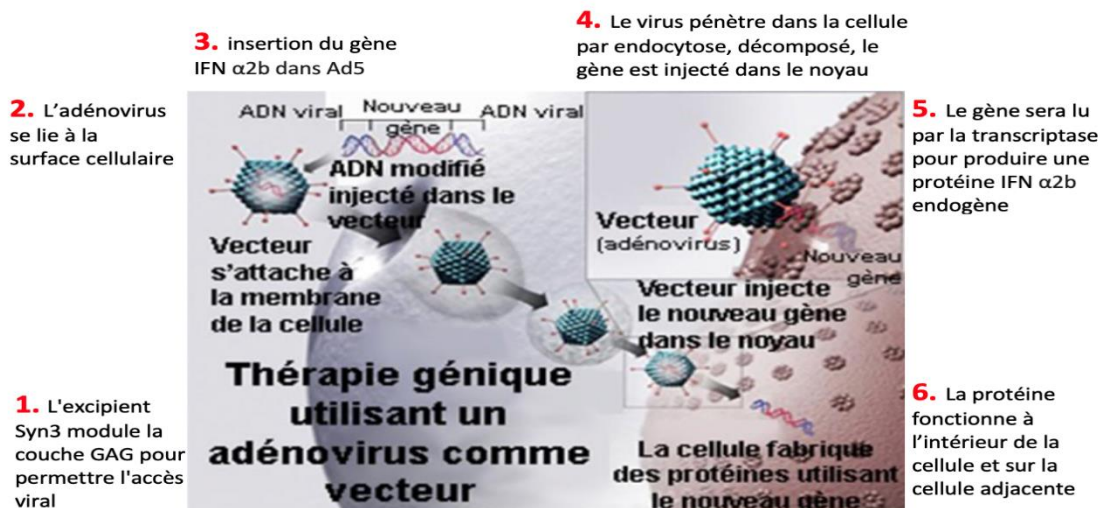


Figure 11 : Mécanisme d'action de l'Adstiladrin.

La FDA a approuvé en décembre 2022 le nadofaragene firadenovec (Adstiladrin) comme première thérapie génique pour le traitement du Cis en échec de BCG thérapie (134).

L'approbation était basée sur les résultats d'une étude clinique multicentrique (135) qui comprenait 157 patients atteints de TVNIM à haut risque ne répondant pas au BCG, dont 98 avaient un CIS ne répondant pas au BCG avec ou sans tumeurs papillaires et pouvaient être évalués pour la réponse.

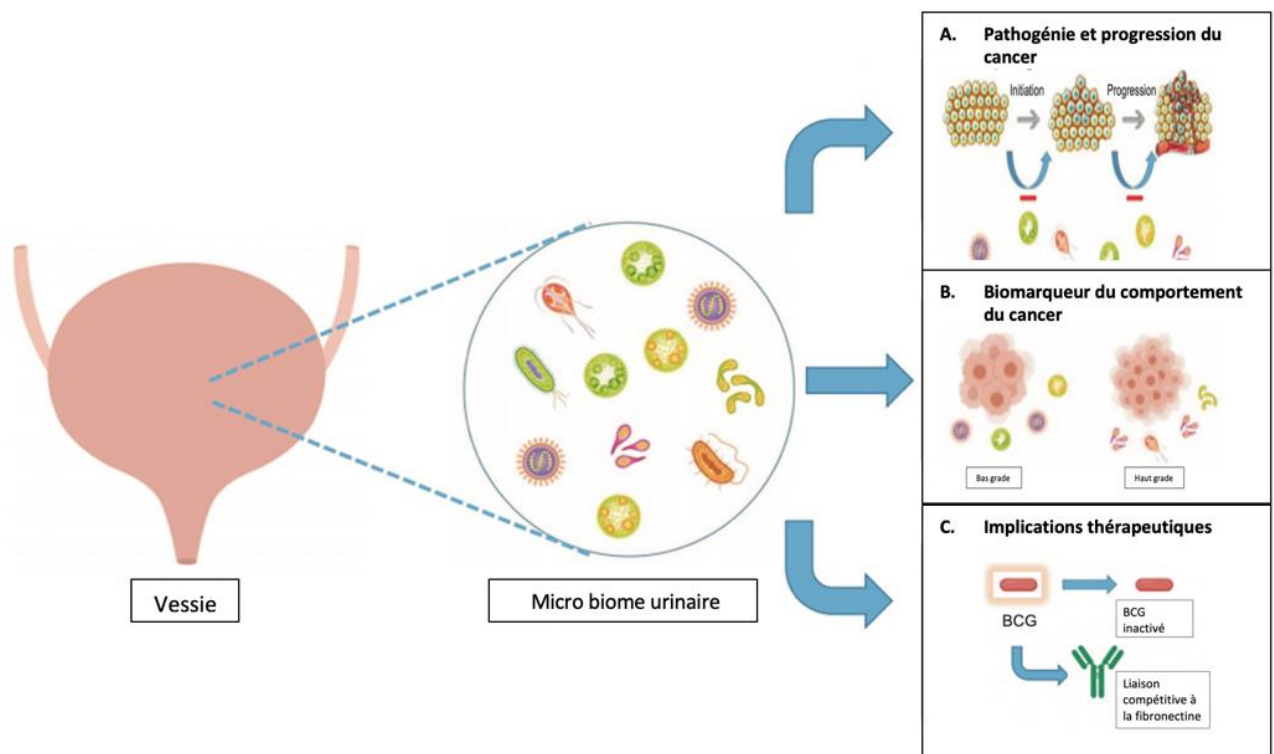
Dans l'étude, les patients ont reçu du nadofaragene firadenovec une fois tous les 3 mois pendant jusqu'à 12 mois, ou jusqu'à ce qu'il y ait toxicité inacceptable au traitement ou TVNIM récurrente de haut grade. Le taux de réponse complète (RC) était de 51 % à 3 mois, avec environ la moitié de ces patients répondeurs restant en RC pendant au moins 1 an. La durée médiane de réponse était de 9,7 mois.

Cette approbation offre aux professionnels de la santé une option de traitement innovante pour les patients atteints d'un cancer de la vessie à haut risque non invasif sur le plan musculaire qui ne répond pas au traitement par le BCG.

*PERSPECTIVES D'AVENIR:  
RÔLE DU MICROBIOME  
URINAIRE*

Le microbiome fait référence à la collection de génomes de tous les micro-organismes d'un site ou d'un système particulier de notre corps, qui sont collectivement appelés micro biote (136). En effet, le microbiome est actuellement l'un des sujets brûlants de la médecine, en particulier dans la recherche sur le cancer, et a obtenu un solide soutien de la recherche pour ses perspectives prometteuses. Grâce aux avancées technologiques en matière de séquençage, nos connaissances sur le microbiome ne cessent de s'étendre et de nouvelles hypothèses sont formulées sur les maladies, ce qui pourrait ouvrir une nouvelle voie pour le diagnostic, la prévention et le traitement des maladies humaines. (137)

Des études récentes ont suggéré que le micro biote urinaire pourrait jouer un rôle important dans le développement, la progression ainsi que dans la survenue des récives du cancer de la vessie (Fig 12A). En effet le micro biote de la vessie peut servir de biomarqueur non invasif pour prédire la progression future des tumeurs (Fig. 12B). Cependant, les recherches sont encore préliminaires et de nombreuses questions restent à élucider. (138)



**Figure 12 :** Relations possibles entre le microbiome de la vessie et le carcinome à cellules urothéliales (CCU).

- (A) Le microbiome de la vessie peut favoriser ou inhiber la pathogénèse et la progression de l'CCU.
- (B) Différentes communautés de micro biote peuvent être associées à différents types de tumeurs.
- (C) Enfin, le micro biote local peut inactiver directement le BCG dans la vessie ou moduler la sensibilité urothéliale au BCG par liaison compétitive de la fibronectine.

En effet, Le micro biote de la vessie peut affecter le degré de réponse au traitement par le BCG par divers mécanismes, ce qui est suggéré par la destruction ou l'inactivation du BCG dans la vessie ou le changement de sensibilité à l'activité du BCG par la fixation de la fibronectine (Fig. 12C). Plusieurs études immunologiques ont indiqué que de nombreuses souches bactériennes commensales et probiotiques natives ont la capacité de réduire l'inflammation des muqueuses en inhibant l'IL-6 et l'IL-8 ainsi que la voie NF-kB (139).

D'autres études ont montré que certains micro-organismes, tels que *Lactobacillus iners*, ont une plus grande capacité à se lier à la fibronectine que les autres espèces (139). Cela suggère que le microbiome local se lie de manière compétitive à la fibronectine en présence de BCG. Des souches de *Lactobacillus* ont également été étudiées comme alternative au BCG pour le traitement du carcinome à cellules urothéliales (140).

→ Une étude chinoise s'est intéressée à caractériser le micro biote urinaire associé au cancer de la vessie et à explorer le rôle du microbiome dans la carcinogenèse de la vessie (141). Un total de 50 échantillons ont été analysés dont 35 provenant de patients cancéreux de sexe masculin et de 25 témoins masculins non néoplasiques.

Dans cette étude, on a caractérisé le profil microbien urinaire du cancer de la vessie en utilisant le séquençage du gène ARNr 16S et les résultats ont montré que la richesse bactérienne augmentait de manière significative chez les patients atteints de cancer de la vessie. De plus, une plus grande richesse bactérienne a été présente dans des échantillons d'urine avec un risque plus élevé de récurrence et de progression, ce qui suggère qu'une plus grande richesse bactérienne peut être un indicateur potentiel de risque élevé de récurrence et de progression de TVNIM.

Grâce aux études du micro biote urinaire de patients atteints de carcinome à cellules urothéliales, il est possible d'établir la relation entre le carcinome à cellules urothéliales et le microbiome et de découvrir de nouveaux biomarqueurs diagnostiques.

L'impact potentiel de l'utilisation du micro biote pour améliorer le diagnostic et le traitement du carcinome à cellules urothéliales est très important, et on s'attend à ce que de nombreuses études continuent d'être menées à l'avenir.



*CONCLUSION*

Malgré les résultats prometteurs des différentes alternatives à la cystectomie dans les TVNIM insensibles au BCG qui ont été évoqués dans cet article, il serait important de mettre l'accent sur les mécanismes de résistance au BCG, car ils peuvent nous conduire à une meilleure compréhension de cette phase de la maladie. La littérature décrite dans cet article propose des schémas thérapeutiques de sauvetage prometteurs, mais la variabilité de leurs méthodologies entrave la comparaison directe entre eux. Plusieurs essais contrôlés randomisés avec plusieurs bras sont en cours, visant à comparer directement différentes modalités de traitement, car bon nombre des études actuelles sont rétrospectives, de petite taille et avec des cohortes hétérogènes de catégories de risque variables.

L'objectif ultime sera le développement d'un nomogramme pour un traitement personnalisé, adapté à l'âge de chaque patient, au type de tumeur, au stade de la maladie, au nombre d'échecs antérieurs au BCG et au délai de récurrence.

S'il est démontré que les micro biotes contribuent au développement du carcinome urothélial, ces nouvelles connaissances nous aideront à concevoir de nouvelles mesures pour la prévention ainsi que le traitement du carcinome urothélial, via la normalisation du microbiome urinaire.





*RESUMES*

# RESUME

**Titre :** Échec de BCG thérapie : revue de littérature

**Auteur :** HIMMI Yassir

**Mots clés :** Tumeur de vessie, Cis, BCG-thérapie

Le traitement de choix du cancer de la vessie à haut risque non infiltrant le muscle est le bacille de Calmette-Guérin (BCG). Cependant, en cas d'échec, le traitement indiqué est la cystectomie radicale. Ces dernières années, des essais sont en cours de développement avec divers médicaments pour éviter cette chirurgie. L'objectif de cet article est de faire une revue de littérature sur les traitements à l'étude pour la préservation de la vessie dans cette population de patients.

Matériels et méthodes : Recherche dans PubMed, Embase et la librairie Cochrane avec les mots clés immunotherapy, non-muscle invasive Bladder Cancer ou NMIBC ou BCG-unresponsive ou BCG refractory ou BCG relapsing ou BCG intolerance ou failure after intra-vesical BCG immunotherapy.

Résultats : Le seul médicament intra vésical approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le carcinome in situ (Cis) après échec au BCG est la Valrubicine. Récemment La FDA a approuvé l'Adstiladrin comme première thérapie génique pour le traitement de Cis en échec de BCG thérapie après l'approbation du Pembrolizumab veineux en 2020.

Seules la chimio-hyperthermie induite par micro-ondes et l'EMDA-MMC (administration de médicaments électromotrices) sont reconnues comme alternatives dans les recommandations européennes. D'autres options sont à l'étude, seuls ou en combinaison.

Conclusions : Les résultats des nouveaux médicaments sont prometteurs, avec un grand nombre d'essais en cours. Connaître les mécanismes de résistance au BCG est essentiel pour explorer de nouvelles options thérapeutiques. De nouvelles mesures de prévention sont en cours de conception via la normalisation du micro biote urinaire.

# SUMMARY

**Title:** Failure of BCG therapy: Literature review

**Author :** HIMMI Yassir

**Key-words :** Bladder cancer, Cis, BCG-therapy

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) is the treatment of choice for high-risk, non-muscle-infiltrating bladder cancer. However, in case of failure, the indicated treatment is radical cystectomy. In recent years, trials are being developed with various drugs to avoid this surgery. The objective of this article is to review the literature on the treatments under investigation for bladder preservation in this patient population.

Materials and methods: Search in PubMed, Embase and the Cochrane Library using the keywords “immunotherapy”, “non-muscle invasive Bladder Cancer”, “NMIBC”, “BCG-unresponsive”, “BCG refractory”, “BCG relapsing”, “BCG intolerance” or “failure after intra-vesical BCG immunotherapy”.

Results: The only FDA (Food and drug administration) approved intravesical drug for carcinoma in situ (Cis) after BCG failure is Valrubicin. Recently the FDA approved Adstiladrin as the first gene therapy for the treatment of Cis in failure of BCG therapy after the approval of venous Pembrolizumab in 2020. Only microwave-induced chemo-hyperthermia and EMDA-MMC (electromotive drug delivery) are recognized as alternatives in European guidelines. Other options are under study, alone or in combination.

Conclusions: The results of the new drugs are promising, with a large number of trials underway. Knowing the mechanisms of resistance to BCG is essential to explore new therapeutic options. New preventive measures are being designed through the normalization of the urinary microbiota.

## ملخص

العنوان: فشل علاج BCG: مجلة أدبية

الكاتب: ياسر حمي

الكلمات الأساسية: سرطان المثانة - العلاج بـ BCG - CIS

عصيات غيران كالميت (BCG) هو العلاج المفضل لسرطان المثانة عالي الخطورة وغير المتسلل إلى العضلة. في حالة الفشل فإن العلاج الموصى به هو استئصال المثانة الجذري. في السنوات الأخيرة، يتم تطوير تجارب بأدوية مختلفة لتجنب هذه الجراحة لدى هؤلاء المرضى. الهدف من هذا المقال هو مراجعة الأدبيات حول العلاجات قيد التحقيق للحفاظ على المثانة.

المواد والطرق: تم القيام ببحث في PubMed و Embase ومكتبة كوشرين باستخدام الكلمات الرئيسية "العلاج المناعي"، "سرطان المثانة غير المتسلل للعضلة" أو "NMIBC"، "BCG-unresponsive"، "BCG-refractory"، "BCG-relapsing"، "BCG-intolerance" أو "الفشل بعد العلاج المناعي لـ BCG".

النتائج: الدواء الوحيد داخل المثانة المعتمد من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) لسرطان الموضعي (CIS) بعد فشل BCG هو Valrubicin. وافقت إدارة الغذاء والدواء مؤخرًا على Adstiladrin كأول علاج جيني لعلاج CIS في فشل علاج BCG بعد الموافقة على Pembrolizumab الوريدي في عام 2020.

ارتفاع الحرارة الكيميائي الناجم عن الميكروويف وتوصيل الأدوية الكهربائي (EMDA-MMC)

هم البدائل المعترف بها في الإرشادات الأوروبية. الخيارات الأخرى هي حاليا في قيد الدراسة، وحدها أو مجتمعة.

خاتمة: نتائج الأدوية الجديدة واعدة، مع وجود عدد كبير من التجارب الجارية. تعد معرفة آليات مقاومة BCG أمرًا ضروريًا لاستكشاف خيارات علاجية جديدة. يتم تصميم تدابير وقائية جديدة من خلال تطبيع ميكروبيوت المسالك البولية.



## *REFERENCES*

- (1) Y. Neuzillet, B. Pradère, E. Xylinas, Y. Allory, F. Audenet, Y. Loriot, A. Masson-Lecomte, M. Roumiguié, T. Seisen, O. Traxer, P. Leon, M. Roupret. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: Non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC), *Progrès en Urologie*, Volume 32, Issue 15, 2022, Pages 1102-1140,
- (2) Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al. - Recommandations du CCAFU 2010 : Tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2010;20:S255-74.
- (3) European Urology Guidelines. <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.
- (4) Administration UFD. In: UDoHaH rie, editor. BCG-unresponsive non muscle invasive bladder cancer: developing drugs and biologics for treatment guidance for industry. Silver Spring, MD: Office of Communications, Division of Drug Information; 2018. p. 1–10.
- (5) Madineh SM. Avicenna’s Canon of Medicine and Modern Urology. Part III: Other bladder diseases. *Urology Journal* 2009;6(2):138.
- (6) Tillmanns H. A Text-Book of Surgery. Stimson L, editor. New York: D. Appleton and Company; 1899.
- (7) Walton RJ, Sinclair WK. Radioactive solutions (24 Na and 82Br) in the treatment of carcinoma of the bladder. *British Medical Bulletin* 1952;8(2-3):159.
- (8) Ellis F, Oliver R. Treatment of papilloma of bladder with radioactive colloidal gold Au198. *British Medical Journal* 1955;1(4906):136.
- (9) Jones H, Swinney J. Thiotepa in the treatment of tumours of the bladder. *The Lancet (British edition)* 1961;2(7203): 615.
- (10) Watkins WE, Kozak JA, Flanagan MJ. Severe pancytopenia associated with the use of intravesical thio-TEPA. *The Journal of Urology* 1967;98(4):470.
- (11) Morales AA, Eiding D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder
- (12) Alhunaidi O, Zlotta AR. The use of intravesical BCG in urothelial carcinoma of the bladder. *Ecancermedicalscience*. 2019 Feb 26;13:905. doi: 10.3332/ecancer.2019.905. PMID: 30915163; PMCID: PMC6411413.
- (13) Luca S and Mihaescu T (2013) History of BCG vaccine *MAEDICA (Buchae)* 8(1) 53–58

- (14) Old LJ, Clark DA, and Benacerraf B (1959) Effect of bacillus calmette-guerin infection on transplanted tumours in the mouse *Nature* 184(5) 291–292 <https://doi.org/10.1038/184291a0> PMID: 14428599
- (15) Mathé G, Amiel JL, and Schwarzenberg L, et al (1969) Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukaemia *Lancet* 1(7597) 697–699 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(69\)92648-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(69)92648-8) PMID: 4182654
- (16) Morton DL, Eilber FR, and Joseph WL, et al (1970) Immunological factors in human sarcomas and melanomas : a rational basis for immunotherapy *Ann Surg* 172(4) 740–749 (<https://doi.org/10.1097/00000658-197010000-00018>) PMID: 5272336 PMCID: 1397284
- (17) Zbar B, Bernstein I, and Tanaka T, et al (1970) Tumor immunity produced by the intradermal inoculation of living tumor cells and living mycobacterium bovis (strain BCG) *Science* 170(3963) 1217–1218 <https://doi.org/10.1126/science.170.3963.1217> PMID: 4920656
- (18) Bloomberg SD, Brosman SA, and Hausman MS, et al (1975) The effects of BCG on the dog bladder *Invest Urol* 12(6) 423–427 PMID: 1091593
- (19) Lamm DL, Thor DE, and Harris SC, et al (1980) Bacillus calmette guerin immunotherapy of superficial bladder cancer *J Urol* 124(1) 38–40 [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)55282-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)55282-9) PMID: 6997513
- (20) Brosman SA (1982) Experience with bacillus calmette-guérin in patients with superficial bladder carcinoma *J Urol* 128(1) 27–30 [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)52736-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)52736-6) PMID: 6809960
- (21) Aldousari S and Kassouf W (2010) Update on the management of non-muscle invasive bladder cancer *Can Urol Assoc J* 4(1) 56–64 <https://doi.org/10.5489/cuaj.777> PMID: 20165581 PMCID: 2812001
- (22) Fuge O, Vasdev N, and Allchorne P, et al (2015) Immunotherapy for bladder cancer *Res Rep Urol* 7 65–79 PMID: 26000263 PMCID: 4427258
- (23) Redelman-Sidi G, Glickman MS, and Bochner BH (2014) The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective *Nat Rev Urol* 11(3) 153–162 <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.15> PMID: 24492433
- (24) Maksymowych WP, Kane KP. Bacterial modulation of antigen processing and presentation. *Microbes Infect.* 2000;2(2):199–211.

- (25) Ikeda N, Toida I, Iwasaki A, Kawai K, Akaza H. Surface antigen expression on bladder tumor cells induced by bacillus Calmette-Guerin (BCG): a role of BCG internalization into tumor cells. *Int J Urol*. 2002;9(1): 29–35.
- (26) Jackson A, Alexandroff A, Kelly R. Changes in urinary cytokines and soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in bladder cancer patients after Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy. *Clin Exp Immunol*. 1995;99(3):369–375.
- (27) De Boer EC, De Jong WH, Steerenberg PA, et al. Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumour necrosis factor during intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 1992;34(5):306–312.
- (28) De Boer EC, Somogyi L, de Ruiter GJ, de Reijke TM, Kurth KH, Schamhart DH. Role of interleukin-8 in onset of the immune response in intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *Urol Res*. 1997;25(1):31–34.
- (29) Prescott S, James K, Hargreave TB, Chisholm GD, Smyth JF. Intravesical Evans strain BCG therapy: quantitative immunohistochemical analysis of the immune response within the bladder wall. *J Urol*. 1992;147(6):1636–1642.
- (30) Prescott S, James K, Hargreave TB, Chisholm GD, Smyth JF. Radio-immunoassay detection of interferon-gamma in urine after intravesical Evans BCG therapy. *J Urol*. 1990;144(5):1248–1251.
- (31) Takeuchi A, Dejima T, Yamada H, et al. IL-17 production by CD4 T cells is important for the antitumor effect of Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin treatment against bladder cancer. *Eur J Immunol*. 2011;41(1):246–251.
- (32) Gandhi N, Morales A, Lamm D. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for genitourinary cancer. *BJU Int*. 2013;112(3):288–297.
- (33) Ludwig AT, Moore JM, Luo Y, et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand: a novel mechanism for Bacillus Calmette-Guérin-induced antitumor activity. *Cancer Res*. 2004;64(10): 3386–3390.
- (34) Kawai K, Miyazaki J, Joraku A, Nishiyama H, Akaza H. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: current understanding and perspectives on engineered BCG vaccine. *Cancer Sci*. 2013;104(1):22–27.



- (35) Pichler R, Fritz J, Zavadil C, Schafer G, Culig Z, Brunner A. Tumor- infiltrating immune cell subpopulations influence the oncologic outcome after intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy in bladder cancer. *Oncotarget* (2016) 7(26):39916–30. doi: 10.18632/oncotarget.9537
- (36) Nunez-Nateras R, Castle EP, Protheroe CA, Stanton ML, Ocal TI, Ferrigni EN, et al. Predicting response to bacillus Calmette-Guerin (BCG) in patients with carcinoma in situ of the bladder. *Urol Oncol* (2014) 32(1):45 e23–30. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.06.008
- (37) Martinez R, Tapia G, De Muga S, Hernandez A, Cao MG, Teixido C, et al. Combined assessment of peritumoral Th1/Th2 polarization and peripheral immunity as a new biomarker in the prediction of BCG response in patients with high-risk NMIBC. *Oncoimmunology* (2019) 8(8):1602460. doi: 10.1080/ 2162402X.2019.1602460
- (38) Kates M, Nirschl T, Sopko NA, Matsui H, Kochel CM, Reis LO, et al. Intravesical BCG induces CD4+ T-cell expansion in an immune competent model of bladder cancer. *Cancer Immunol Res* (2017) 5(7):594–603. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0267
- (39) MC ADAM S, DERRE L, JICHLINSKI P, LUCCA I. Immunothérapie : une révolution dans la prise en charge du cancer de la vessie ? *Rev Med Suisse* 2017 ; 13 : 2074-8
- (40) Lim CJ, Nguyen PHD, Wasser M, Kumar P, Lee YH, Nasir NJM, Chua C, Lai L, Hazirah SN, Loh JJH, Khor LY, Yeong J, Lim TKH, Low AWX, Albani S, Chong TW and Chew V (2021) Immunological Hallmarks for Clinical Response to BCG in Bladder Cancer. *Front. Immunol.* 11:615091. doi: 10.3389/fimmu.2020.615091
- (41) Hashizume A, Umemoto S, Yokose T, et al. Enhanced expression of PD-L1 in non-muscle-invasive bladder cancer after treatment with bacillus Calmette–Guerin. *Oncotarget* 2018; 9: 34066 – 34078.
- (42) Pang KH, Esperto F, Noon AP, et al. Opportunities of next-generation sequencing in non-muscle invasive bladder cancer outcome prediction. *Transl Androl Urol* 2017;6:1043-8.
- (43) Pietzak EJ, Bagrodia A, Cha EK, et al. Next-generation Sequencing of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Reveals Potential Biomarkers and Rational Therapeutic Targets. *Eur Urol* 2017;72:952-9.
- (44) Kamat AM, Li R, O'Donnell MA, et al. Predicting Response to Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy: Are We There Yet? A Systematic Review. *Eur Urol* 2018;73:738-48.

- (45) Yoder BJ, Skacel M, Hedgepeth R, et al. Reflex UroVysion Testing of Bladder Cancer Surveillance Patients With Equivocal or Negative Urine Cytology. *Am J Clin Pathol* 2007;127:295-301.
- (46) Kamat AM, Dickstein RJ, Messetti F, et al. Use of Fluorescence In Situ Hybridization to Predict Response to Bacillus Calmette-Guérin Therapy for Bladder Cancer: Results of a Prospective Trial. *J Urol* 2012;187:862-7.
- (47) Kamat AM, Briggman J, Urbauer DL, et al. Cytokine Panel for Response to Intravesical Therapy (CyPRIT): Nomogram of Changes in Urinary Cytokine Levels Predicts Patient Response to Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2016;69:197-200.
- (48) Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, et al. Comprehensive Transcriptional Analysis of Early-Stage Urothelial Carcinoma. *Cancer Cell* 2016;30:27-42
- (49) M. Babjuk, M. Burger, O. Capoun, D. Cohen, EM. Compérat, JLD. Escrig, P. Gontero, F. Liedberg, A. Masson-Lecomte, A. Mostafid, J. Palou, B. Rhijn, M. Rouprêt, Shahrokh F. Shariat, T. Seisen, V. Soukup, RJ. Sylvester, European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ), *European Urology*, Volume 81, Issue 1, 2022, Pages 75-94,
- (50) Valenberg F, Hiar AM, Wallace E, et al. Prospective validation of an mRNA-based urine test for surveillance of patients with bladder clinical utility and influence on decision-making of a methylation cancer. *Eur Urol* 2019;75:853–60.
- (51) D’Andrea D, Soria F, Zehetmayer S, et al. Diagnostic accuracy, urine biomarker test in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2019;123:959–67.
- (52) Kavalieris L, O’Sullivan P, Frampton C, et al. Performance characteristics of a multigene urine biomarker test for monitoring for recurrent urothelial carcinoma in a multicenter study. *J Urol* 2017;197:1419–26.
- (53) Van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, van Rhijn BW, Zwarthoff EC, van der Kwast TH. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the 1042 randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* 2010;183:76–80.

- (54) Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, Ratti D, Macchi A, Casellato S, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol* 2012;188(6):2046—54.
- (55) Rouvière O, Cornelis F, Brunelle S, Roy C, André M, Boulay I, et al. Imaging protocols for renal multiparametric MRI and MR urography: results of a consensus conference from the French Society of Genitourinary Imaging. *Eur Radiol* 2020;30(4):2103—14.
- (56) Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, et al. European Association of Urology (EAU) prognostic factor risk groups for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) incorporating the WHO 2004/ 2016 and WHO 1973 classification systems for grade: an update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol* 2021;79:480–8.
- (57) Moschini M, Sharma V, Dell’oglio P, et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int* 2016;117:604–10.
- (58) Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol* 2012;62:118–25.
- (59) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49, 466–5.
- (60) Willis DL, Fernandez MI, Dickstein RJ, et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *J Urol* 2015;193:1129-34.
- (61) Ringel I, Horwitz SB: Studies with RP 56976 (taxotere): A semisynthetic analogue of taxol. *J Natl Cancer Inst* 83:288-291, 1991.
- (62) Phase I Trial of Intravesical Docetaxel in the Management of Superficial Bladder Cancer Refractory to Standard Intravesical Therapy. James M. McKiernan, Puneet Masson, Alana M. Murphy, Manlio Goetzl, Carl A. Olsson, Daniel P. Petrylak, Manisha Desai, and Mitchell C. Benson

- (63) Long-Term Survival Outcomes with Intravesical Docetaxel for Recurrent Non muscle Invasive Bladder Cancer After Previous Bacillus Calmette-Guérin Therapy. LaMont J, Barlow, James M, McKiernan and Mitchell C, Benson. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.068> Vol. 189, 834-839, March 2013
- (64) Intravesical docetaxel for high-risk non-muscle invasive bladder cancer after Bacillus Calmette-Guérin failure. Shantharam G, Amin A, Pereira J, Kott O, Mueller-Leonhard C, Mega A, Golijanin D, Gershman B. *Curr Urol.* 2021 Mar;15(1):33-38. doi: 10.1097/CU9.000000000000010. Epub 2021 Mar 29. PMID: 34084119; PMCID: PMC8137085.
- (65) Laufer M, Ramalingam S, Schoenberg MP et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a phase I and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 697–703
- (66) Bartoletti R, Cai T, Gacci M et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a Phase II prospective multicenter study. *Urology* 2005; 66: 726–31
- (67) Buettner H, Stoffregen C, Heyer J, Nentwig A, Boehle A. Immediate postoperative instillation of gemcitabine after transurethral resection of bladder tumours. *J Clin Oncol* 2004; 22: 14–5. Abstract 4685 29
- (68) Iannelli A, Grifalchi F, Scirocchi R, Ceratti AD, Lagana A. Intravesical gemcitabine after transurethral resection in patients with superficial bladder cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 119
- (69) De Cataldis G, Esposito I, Carnicelli P, Barzelloni ML. Intravesical Gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma pTa-T1 G degrees 1/3 after transurethral resection. *Ann Oncol* 2005; 16: 80–1 31
- (70) Boundedjar A, Ferhat R, Bouzid K. A phase II study of intravesical gemcitabine as adjuvant therapy in patients (pts) with superficial bladder carcinoma: final results. *Eur Urol Suppl* 2005; 3: 249 32
- (71) Maffezzini M, Campodonico F, Canepa G, Capponi G, Fontana V. Short- schedule intravesical gemcitabine with ablative intent in recurrent Ta-T1, G1-G2, low- or intermediate-risk, transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2007; 51: 956–61

- (72) Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review. Mike D. Shelley, Gabriel Jones, Anne Cleves, Timothy J. Wilt, Malcolm D. Mason and Howard G. Kynaston. *BJU INTERNATIONAL* 109, 496–505 | doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10880.x
- (73) Raj GV, Dalbagni G. Beyond BCG: gemcitabine. In Lee CT, Wood DP eds, *Current Clinical Urology: Bladder Cancer*, New York: Human Press, 2010: 454–69
- (74) Gunelli R, Bercovich E, Nanni O et al. Activity of endovesical gemcitabine in BCG-refractory bladder cancer patients: a translational study. *Br J Cancer* 2007; 97: 1499–504
- (75) Mohanty NK, Nayak RL, Vasudeva P, Arora RP. Intravesical gemcitabine in management of BCG refractory superficial TCC of urinary bladder-our experience. *Urol Oncol* 2008; 26: 616–9
- (76) Morabito F, Rossi R, Graziano ME et al. Multicenter study on the use of gemcitabine to prevent recurrence of multiple-recurring superficial bladder tumors following intravesical antineoplastic agents and/or BCG: evaluation of tolerance. *Arch Ital Urol Androl* 2006; 78: 1–4
- (77) Perdona S, Di Lorenzo G, Cantiello F et al. Is gemcitabine an option in BCG-refractory nonmuscle-invasive bladder cancer? A single-arm prospective trial. *Anticancer Drugs* 2010; 21: 101–6
- (78) Breyer B, Whitson J, Carroll P, Konety B. Sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy regimen in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2010; 28: 510–4
- (79) Maymi JL, Saltgaver N, O'Donnell MA. Intravesical sequential gemcitabine-mitomycin chemotherapy as salvage treatment for patients with refractory superficial bladder cancer. *J Urol* 2006; 175: 840
- (80) Gacci M, Bartoletti R, Cai T et al. Intravesical gemcitabine in BCG- refractory T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: a pilot study. *Urol Int* 2006; 76: 106–11
- (81) Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel for the Salvage Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. Ryan L. Steinberg, Lewis J. Thomas, Michael A. O'Donnell and Kenneth G. Nepple University of Iowa Department of Urology, Iowa City, IA, USA
- (82) Oncological Outcomes of Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. Milbar, Niv et al. 1 Jan. 2017 : 293 – 303.

- (83) Multi-institution Evaluation of Sequential Gemcitabine and Docetaxel as Rescue Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. Steinberg RL, Thomas LJ, Brooks N, et al. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.020>
- (84) Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel for bacillus Calmette-Guerin-Naïve High-Risk Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer. Ian M. McElree , Ryan L. Steinberg, Alex C. Martin et al. Vol. 208, 589-599, <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002740>.
- (85) Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 2004;56:185–229.
- (86) Onrust SV, Lamb HM. Valrubicin. *Drugs & Aging.* 1999;15:69–75.
- (87) Shen Z, Shen T, Wientjes MG, et al. Intravesical treatments of bladder cancer: review. *Pharm Res.* 2008;25:1500.
- (88) Pranav Sharma, Kamran Zargar-Shoshtari & Wade J. Sexton (2015) Valrubicin in refractory non-muscle invasive bladder cancer, *Expert Review of Anticancer Therapy*, 15:12, 1379-1387, DOI: 10.1586/14737140.2015.1115350
- (89) Greenberg RE, Bahnson RR, Wood D, et al. Initial report on intravesical administration of N-trifluoroacetyl-diamycin-14-valerate (AD 32) to patients with refractory superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology.* 1997;49:471–475.
- (90) Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol.* 2000;163:761–767
- (91) Newling DW, Hetherington J, Sundaram SK, et al. The use of valrubicin for the chemo resection of superficial bladder cancer – a marker lesion study. *Eur Urol.* 2001;39:643–647.
- (92) Ignatoff JM, Chen YH, Greenberg RE, et al. Phase II study of intravesical therapy with AD32 in patients with papillary urothelial carcinoma or carcinoma in situ (CIS) refractory to prior therapy with bacillus Calmette-Guerin (E3897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Urol Oncol.* 2009;27:496–501.
- (93) Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guerin. *Urol Oncol.* 2013;31:1635–1642.

- (94) Blum RH, Garnick MB, Israel M, et al. Preclinical rationale and phase I clinical trial of the adriamycin analog, AD 32. *Recent Results Cancer Res.* 1981;76:7.
- (95) Tan, W.S., Kelly, J.D. Intravesical device-assisted therapies for non-muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol* 15, 667–685 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0092-z>
- (96) ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk “BCG failure” non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes. Racioppi et al. *BMC Cancer* (2018) 18:1224. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5134-7>
- (97) Sequential administration of BCG and electromotive drug administration (EMDA) of mitomycin C (MMC) in non-muscle invasive bladder cancer having previously received intravesical therapy. Zlotta et al. *The journal of urology* Vol. 199, No. 4S
- (98) Brausi M, Campo B, Pizzocaro G, et al. Intravesical electromotive administration of drugs for treatment of superficial bladder cancer: a comparative phase II study. *Urology.* 1998;51:506–9.
- (99) Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol.* 2003;170:777–82.
- (100) Sockett LJ, Borwell J, Symes A, Parker T, Montgomery BSI, Barber NJ. Electro-motive drug administration (EMDA) of intravesical mitomycin-C in patients with high-risk non-invasive bladder cancer and failure of BCG immunotherapy. *BJU Int.* 2008;101(suppl 5):50 abs #U17.
- (101) Riedl CR, Knoll M, Plas E, Pflüger H. Intravesical electromotive drug administration technique: preliminary results and side effects. *J Urol.* 1998; 159(6):1851–6.
- (102) Van der Zee J. heating the patient : a promising approach ? *ann oncol* 2002; 13:1173-84.
- (103) Gofrit on. combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. *urology* 2004; 63:466-71.
- (104) Nouvelles approches dans le traitement des tumeurs non invasives de la vessie. Sager CC, Benamran D, Wirth G, Iselin C. *Rev Med Suisse* 2015 ; 11 : 2281-4
- (105) Tan, W.S., Kelly, J.D. Intravesical device-assisted therapies for non-muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol* 15, 667–685 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0092-z>

- (106) Colombo R, Lev A, Da Pozzo LF, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. A new approach using local combined microwave hyperthermia and chemotherapy in superficial transitional bladder carcinoma treatment. *J Urol*. 1995;153 3 Pt 2:959-63.
- (107) Dalton, J. T, Wientjes, M. G., Badalament, R. A., Drago, J. R. & Au, J. L. Pharmacokinetics of 64. intravesical mitomycin C in superficial bladder cancer patients. *Cancer Res*. 51, 5144–5152 (1991).
- (108) Tan, W. S. et al. Radiofrequency-induced thermo-chemotherapy effect plus mitomycin versus a second course of bacillus Calmette-Guérin (BCG) or institutional standard in patients with recurrence of non-muscle invasive bladder cancer following induction or maintenance BCG therapy (HYMN): a phase III, open-label, randomised controlled trial. *Eur. Urol.* (in the press).
- (109) Arends, T. J. et al. Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for adjuvant treatment of patients with intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur. Urol.* 69, 1046–1052 (2016).
- (110) Gofrit ON, Shapiro A, Pode D, Sidi A, Nativ O, Leib Z, et al. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. *Urology*. 2004;63(3):466-71.
- (111) Witjes JA, Hendricksen K, Gofrit O, Risi O, Nativ O. Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: experience of the European Synergo working party. *World J Urol*. 2009;27(3):319-24.
- (112) Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, Cohen M, Kedar D, Sidi A, et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guérin. *J Urol*. 2009;182(4):1313-7.
- (113) Tan WS, Panchal A, Buckley L, et al. Radiofrequency-induced thermo-chemotherapy effect versus a second course of bacillus Calmette-Guérin or institutional standard in patients with recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer following induction or maintenance bacillus Calmette-Guérin therapy (HYMN): a phase III, open-label, randomised controlled trial. *Eur Urol* 2019;75:63–71
- (114) Douglass L, Schoenberg M. The future of intravesical drug delivery for non-muscle invasive bladder cancer. *Bladder Cancer* 2016;2:285–92



- (115) Grimberg DC, Shah A, Inman BA. Overview of Taris GemRIS, a Novel Drug Delivery System for Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*. 2020 Jul 15;6(4):620-622. doi: 10.1016/j.euf.2019.09.006. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31561993.
- (116) Tan WS, Kelly JD. Intravesical device-assisted therapies for non- muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2018;15:667. <http://dx.doi.org/10.1038/s41585-018-0092-z>.
- (117) Taris Biomedical LLC. Safety and tolerability of TAR-200 mg in subjects with non-muscle-invasive bladder cancer. [https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02720367](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02720367).
- (118) Hurle R, Guazzoni G, Colombo P, Santoro A, De Cobelli O, Trapani ED, Nohales G, Carlos L, Duran-Merino R, Lazzeri M. Oncofid-P-B: a novel treatment for BCG unresponsive carcinoma in situ (CIS) of the bladder: Results of a prospective European Multicentre study at 15 months from treatment start. *Urol Oncol*. 2022 Jan;40(1):11.e9-11.e15. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.07.007. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34649772.
- (119) A phase III, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of ONCOFID-P-B (paclitaxel-hyaluronic acid conjugate) administered intravesically to patients with BCG-unresponsive Carcinoma in Situ. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05024773>
- (120) Schmittgen td, Wientjes mG, et al. pharmacodynamics of mitomycin c in cultured human bladder tumors. *cancer res* 1991;51:3849-56.
- (121) Lenis, A. et al. THE CHEMOABLATIVE EFFECT OF VESIGEL INSTILLATION IN PATIENTS WITH NMIBC – RESPONSE RATE AND 1-YEAR DURABILITY [abstract PD19-10]. *J. Urol*. 197, e368–e369 (2017).
- (122) Friedman, B. et al. The chemoablative effect of vesigel instillation in patients with NMIBC – preliminary results [abstract pd11-05]. *J. Urol*. 195, e289–e290 (2016).
- (123) Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev* 2017;54:58-67.
- (124) Poto R, Troiani T, Criscuolo G, Marone G, Ciardiello F, Tocchetti CG and Varricchi G (2022) Holistic Approach to Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events. *Front. Immunol*. 13:804597. doi: 10.3389/fimmu.2022.804597
- (125) Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515:558-62

- (126) Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Bajorin DF, Roumiguié M, Singer EA, Krieger LE, Grivas P, SeoNishiyama HKH, Konety BR, Nam K, Zambon JP, Kapadia E, De Wit R (2020) Pembrolizumab (pembro) for the treatment of patients with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) unresponsive, high-risk (HR) non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): over two years follow-up of KEYNOTE-057. *J Clin Oncol* 38(15\_suppl):5041–5041. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.5041](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5041)
- (127) Kamat AM, Shore N, Hahn N, Alanee S, Nishiyama H, Shariat S, Nam K, Kapadia E, Frenkl T, Steinberg G. KEYNOTE-676: Phase III study of BCG and pembrolizumab for persistent/recurrent high-risk NMIBC. *Future Oncol.* 2020 Apr;16(10):507-516. doi: 10.2217/fon-2019-0817. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32162533.
- (128) Black PC, Singh CTP, McConkey DJ, Lucia S, Lowrance WT, Koshkin VS, Stratton KL, Bivalacqua T, Sharon E, Kassouf W, Porten SP, Bangs RC, Plets M, Lerner SP, Thompson IM (2020) Phase II trial of atezolizumab in BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: SWOG S1605 (NCT #02844816). *J Clin Oncol* 38(15):5022–5022. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.5022](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5022)
- (129) <https://ir.immunitybio.com/static-files/9863a634-4b93-4fbc-ab38-6d2fd278559a>
- (130) Final clinical results of pivotal trial of IL-15R $\alpha$ Fc superagonist N-803 with BCG in BCG-unresponsive CIS and papillary nonmuscle-invasive bladder cancer (NMIBC). K. Chamie, SS. Chang, M.Gonzalgo, E.Kramolowsky, WJ. Sexton, P.Bhar, SK. Reddy, P. Soon-Shiong. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16\_suppl, 4508-4508
- (131) ImmunityBio announces FDA acceptance of biologics license application for N-803 in BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer carcinoma in situ. News release. Immunity Bio. July 28, 2022. Accessed August 1, 2022. <https://bit.ly/3zmRnX8>
- (132) Rubin R. New Gene Therapy for Certain Bladder Cancers. *JAMA.* 2023;329(3):201. doi:10.1001/jama.2022.23555
- (133) FDA approves first adenoviral vector-based gene therapy for high-risk Bacillus Calmette-Guérin unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. 2022. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-first-adenoviral-vector-based-gene-therapy-high-risk-bacillus-calmette-guerin>.

- (134) Boorjian SA, Alemozaffar M, Konety BR, Shore ND, Gomella LG, Kamat AM, 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):107–117. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30540-4.
- (135) Schwabe RF and Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 800-812.
- (136) Mini-review: perspective of the microbiome in the pathogenesis of urothelial carcinoma. W Xu, L Yang, P Lee, W Huang, C Nossa, Y Ma, F-M Deng, M Zhou, J Melamed, Z Pei. *Am J Clin Exp Urol* 2014;2(1):57-61.
- (137) Clinical Implications of Urinary Microbiome in Bladder Cancer. Jae Hun Shim<sup>1</sup>, Joon Hee Gook<sup>1</sup>, In Ho Chang<sup>1</sup>, Jung Min Sohn<sup>2</sup>, Sin Woo Seong<sup>2</sup>, Byung Hoon Chi<sup>2</sup>. *Korean journal of urological oncology* 2021; 19(2): 71-78.
- (138) Cosseau C, Devine DA, Dullaghan E, Gardy JL, Chikatarla A, Gellatly S, et al. The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infect Immun* 2008;76:4163-75.
- (139) McMillan A, Macklaim JM, Burton JP, Reid G. Adhesion of *Lactobacillus iners* AB-1 to human fibronectin: a key mediator for persistence in the vagina? *Reprod Sci* 2013;20:791-6.
- (140) Seow SW, Rahmat JN, Bay BH, Lee YK, Mahendran R. Expression of chemokine/cytokine genes and immune cell recruitment following the instillation of *Mycobacterium bovis*, bacillus Calmette- Guérin or *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in the healthy murine bladder. *Immunology* 2008;124: 419-27.
- (141) Wu P, Zhang G, Zhao J, Chen J, Chen Y, Huang W, Zhong J and Zeng J (2018) Profiling the Urinary Microbiota in Male Patients With Bladder Cancer in China. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 8:167.