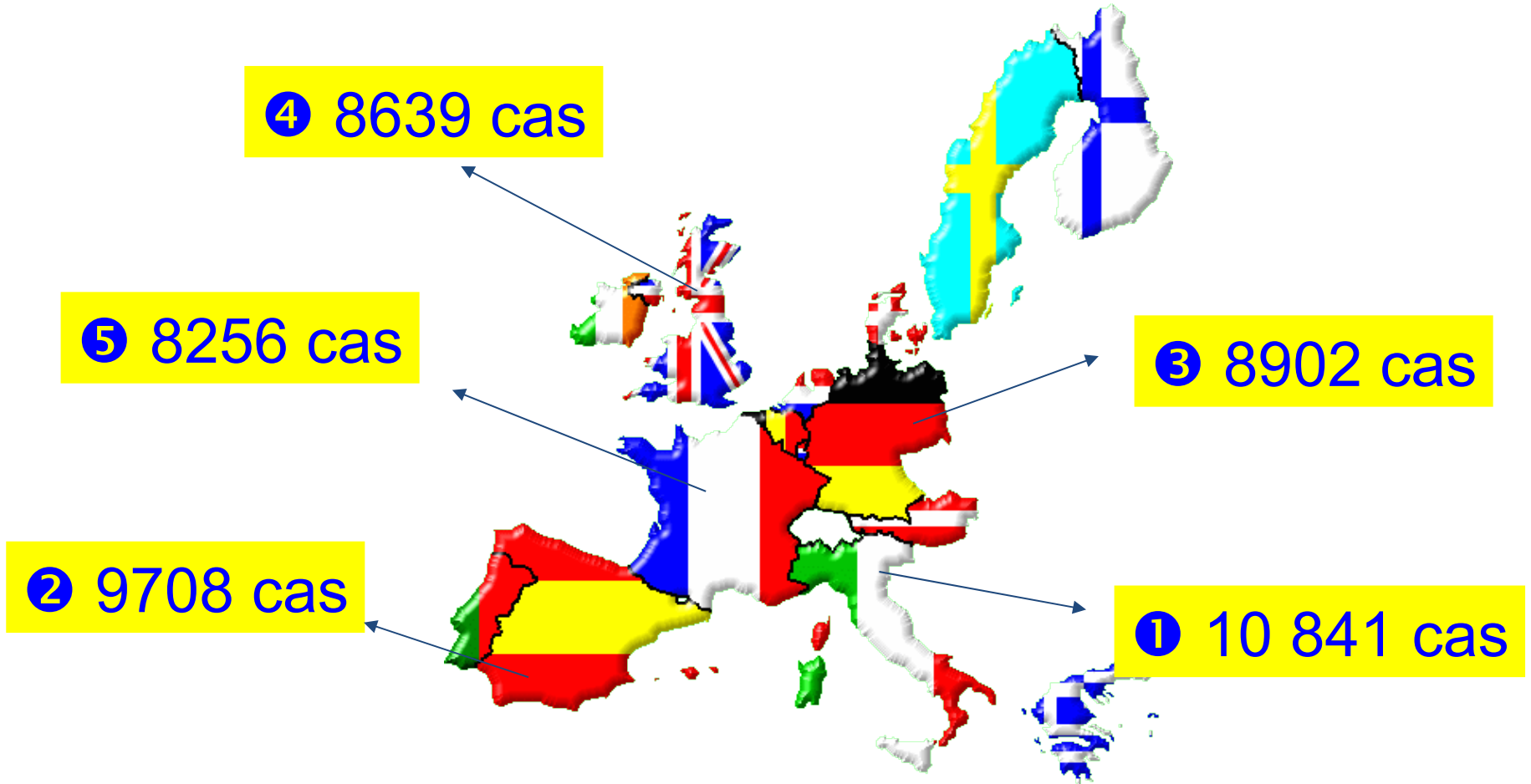


Chimiothérapie des cancers de vessie

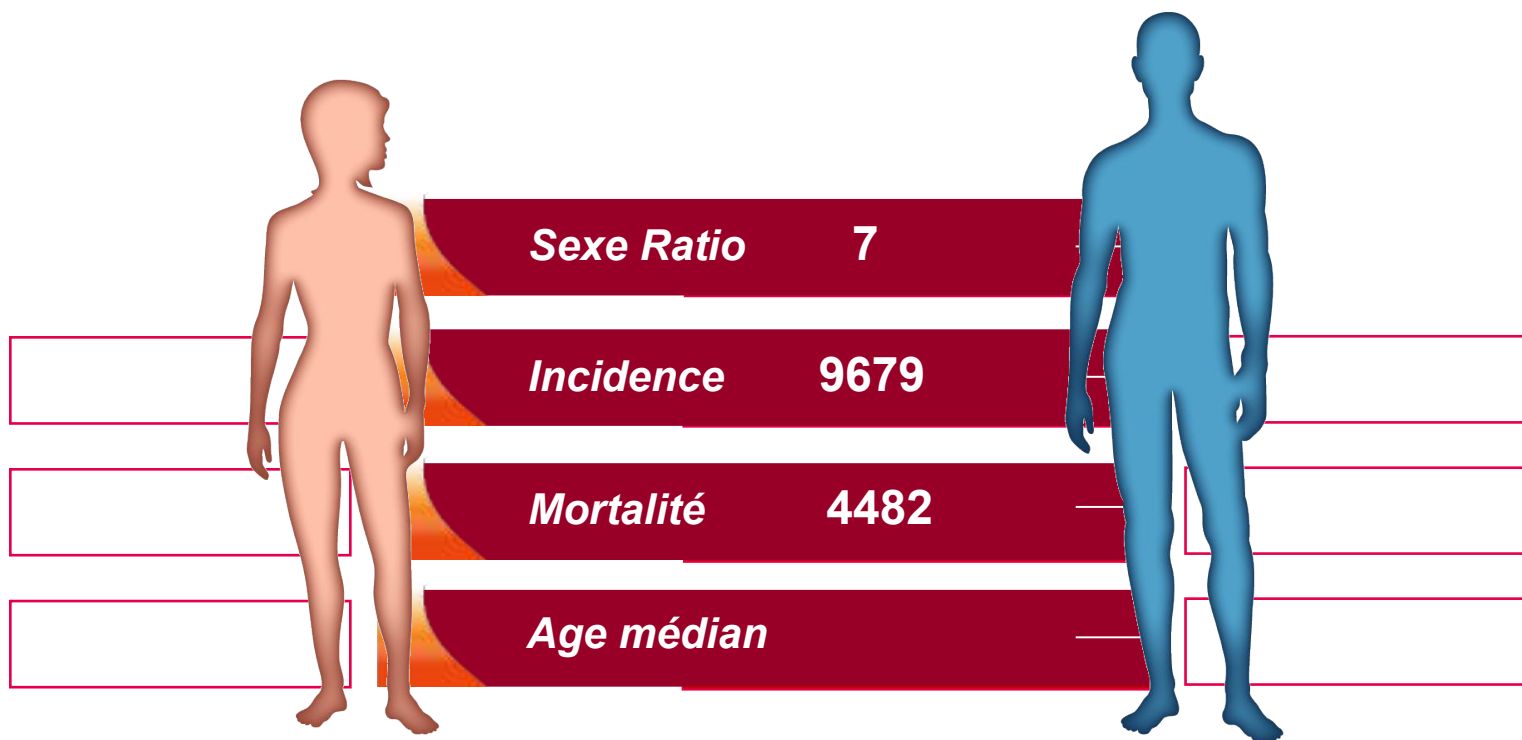
Dr Beuzeboc
Institut Curie

EPIDEMIOLOGIE

EUROPE : 56 722 CAS EN 2000



Cancer de la Vessie en France - 2005



Prise en charge des tumeurs urothéliales

Indication pour un traitement systémique



- Néo-adjuvant
 - ▶ *avant chirurgie*
 - ▶ *avant radiothérapie*
- Adjuvant



- Non résécable
- Metastatique

Prise en charge des tumeurs urothéliales

Indication pour un traitement systémique

▶ Localement avancé > pT2

- Néo-adjuvant

 - ▶ *avant chirurgie*

 - ▶ *Avant radiothérapie*

- Adjuvant



- Non résecable

- Métastatique →

Standard

CANCERS DE VESSIE AVANCES. POLYCHIMIOTHERAPIES

- **CMV** :
 - vinblastine : 4 mg/m² J1 J8
 - méthotrexate : 30 mg/m² J1 J8
 - CDDP : 100 mg/m² J2

CANCERS DE VESSIE AVANCES.

POLYCHIMIOTHERAPIES

- MVAC :
 - méthotrexate : 30mg/m² J1 J15 J22
 - vinblastine : 3 mg/m² J2 J15 J22
 - adriamycine : 30 mg/m² J2
 - CDDP : 70 mg/m² J2
- MVAC renforcé tous les 15 jours avec G-CSF
:
 - méthotrexate : 30 mg/m² J1
 - vinblastine : 3 mg/m² J2
 - adriamycine : 30 mg/m² J2
 - CDDP : 70 mg/m² J2

CANCERS DE VESSIE AVANCES. POLYCHIMIOETHERAPIES

- **Gemcitabine/cisplatine** :
 - Gemcitabine :1000 mg/m² J1 J8 J15
 - Cisplatine : 75 mg/m² J2

**Cancer
Urothélial
Avancé ou
Métastatique**

Statut du Patient

« Fit »

Patient

« Unfit »

50 % des patients atteints d'un cancer urothélial métastasé ne sont pas éligibles à une chimiothérapie par CDDP

Objectif d'une chimiothérapie de première ligne



- Améliorer la survie

- Améliorer la qualité de vie



**Cancer
Urothéliale
Avancé ou
Métastatique**

Patient

Statut du Patient

« Fit »

« Unfit »

1^{ère} line traitement

GC

M-VAC

Essais randomisés avec le MVAC dans les cancers de vessie avancés

Auteur

Traitement

N

RR

S G*

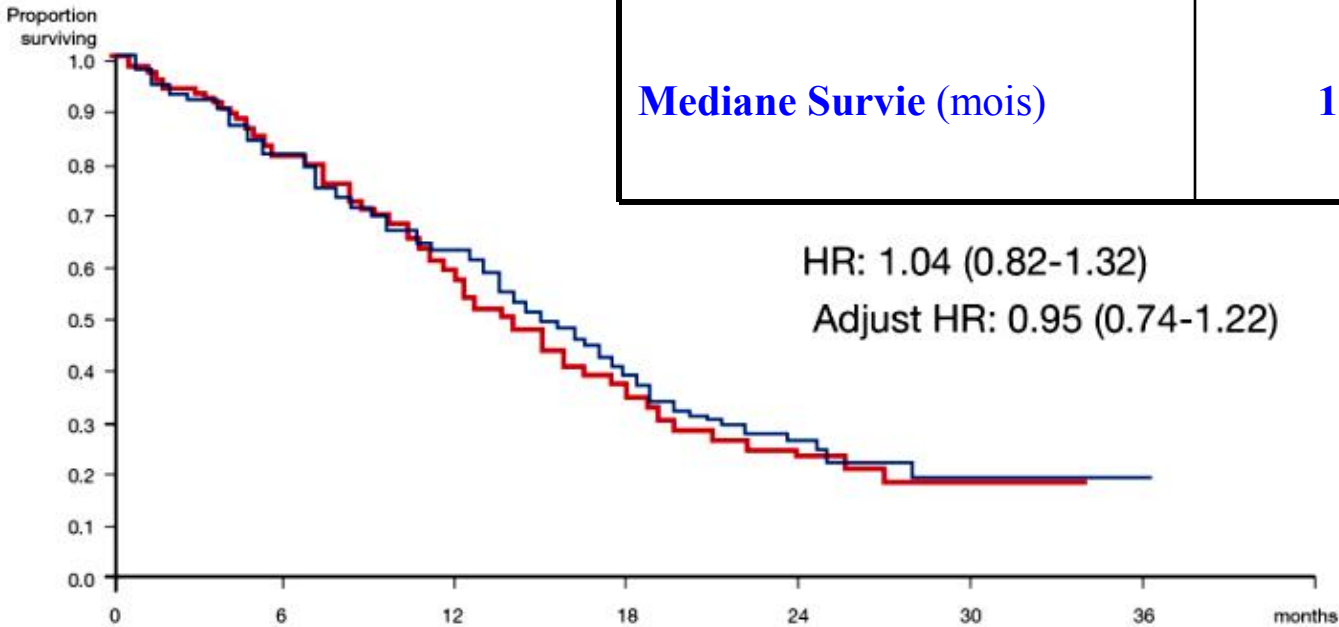
Meilleur bras

Phase III EORTC 30924 : M-VAC HD vs M-VAC

| | M-VAC HD n=134 | M-VAC n=129 |
|--|-------------------|----------------|
| | | p=0.009 |
| | | p=0.06 |
| | | |
| | | ns |
| | | p=0.037 |

Pas d'amélioration de la survie

| | Gem-CDDP n=200 | | M-VAC n=196 |
|------------------------------|--------------------------|----|-----------------------|
| RO (%) | 49.4 | ns | 45.7 |
| RC (%) | 12.2 | ns | 11.9 |
| RP (%) | 37.2 | ns | 33.8 |
| Mediane Survie (mois) | 13.8 | | 14.8 |



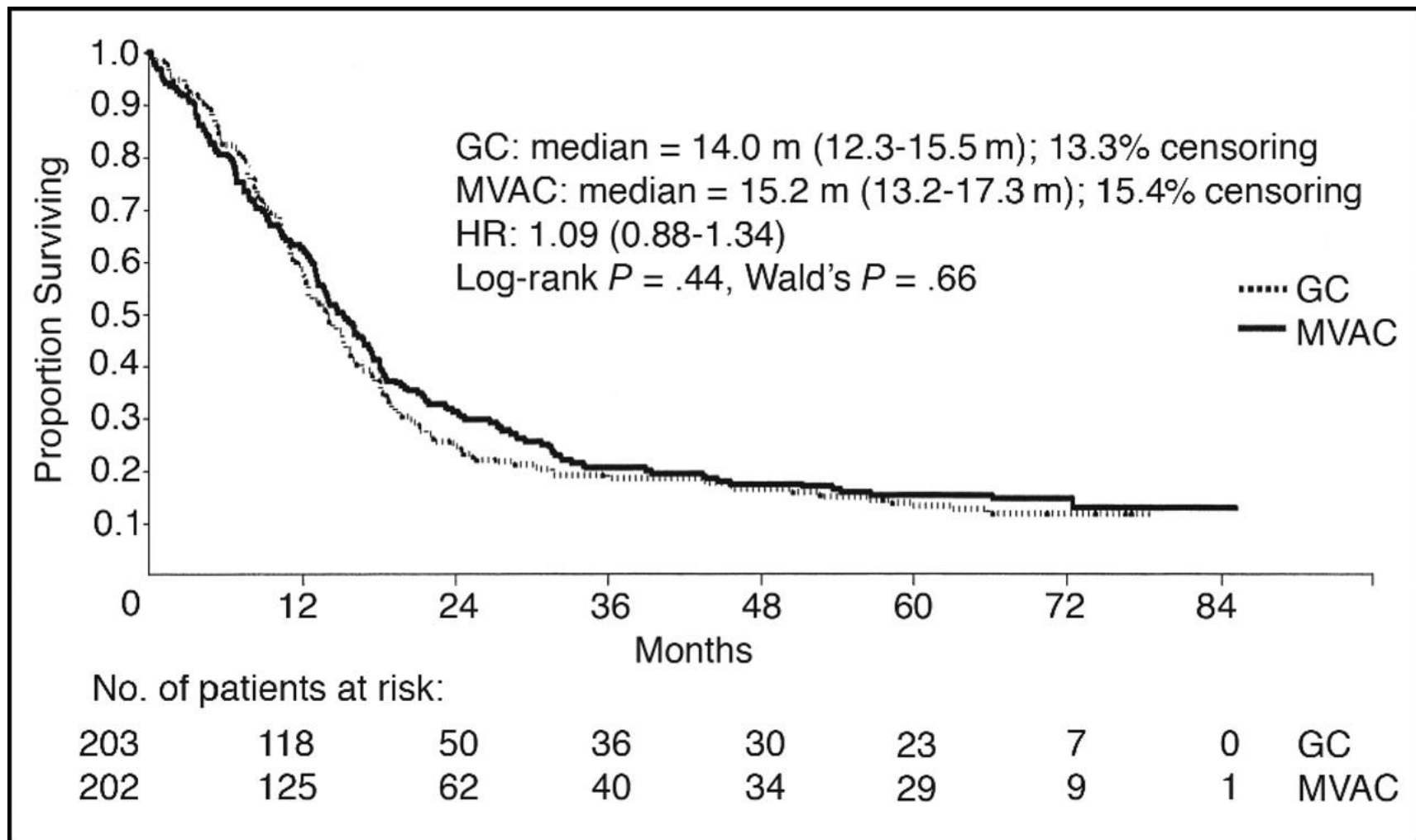
**Modification de l'objectif principal initial :
33% différence entre GC et M-VAC pour un essai d'équivalence**

Une alternative thérapeutique mieux tolérée

| | Gem-CDDP | M-VAC |
|--|----------|-------|
| | 27% | 18% |
| | 57% | 21% |
| | 71% | 82% |
| | 2% | 14% |
| | 1% | 12% |
| | 1% | 22% |
| | 1% | 3% |

➔ Gem-CDDP est aujourd'hui le standard en 1^{ère} ligne de traitement

Résultats à long terme de l'étude de phase III MVAC/GC (von der Haase, J Clin Oncol 2005,2321: 4602-4608)



Cancer de vessie avancés. Etude de phase III comparant docetaxel-cisplatine et MVAC (Hellenic Cooperative Oncology Group)

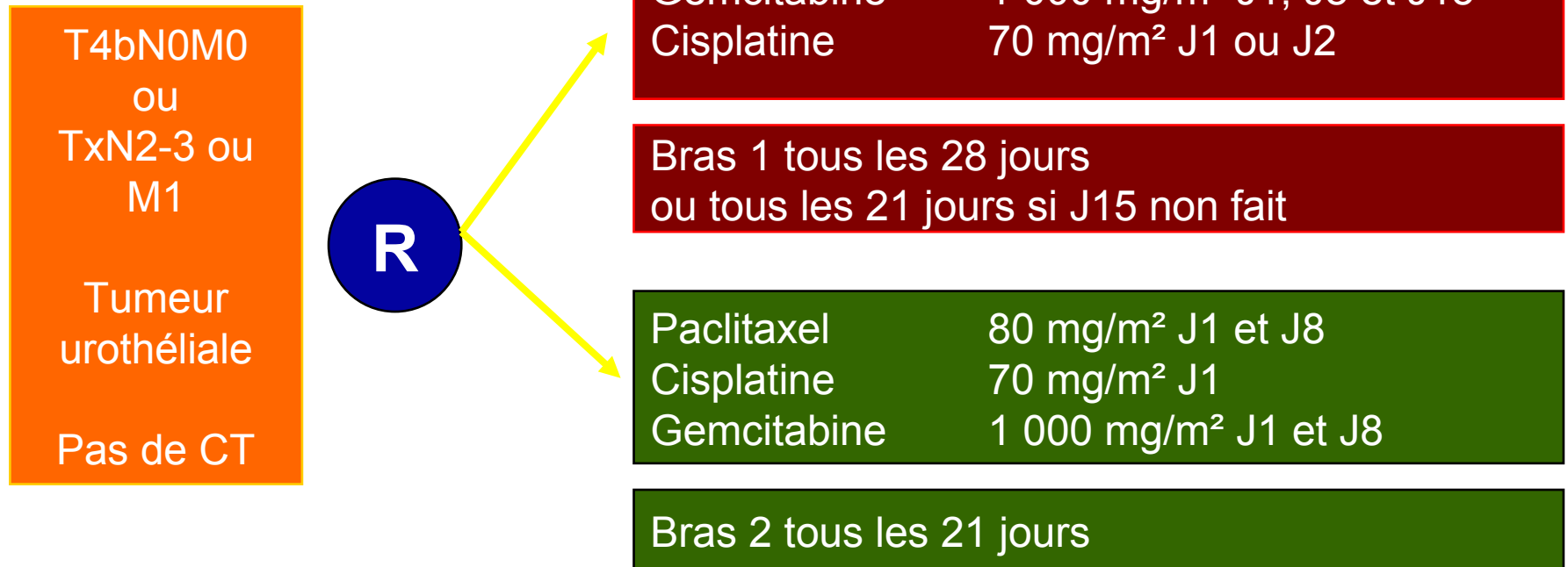
| | | | |
|--|-----------|----------|--|
| | | | |
| | 54.2 % | 37.4 % | |
| | 9.4 mois | 6.1 mois | |
| | 14.2 mois | 9.3 mois | |
| | | | |
| | | | |

Développement en première ligne

- **Essai de phase III cytotoxique**
 - GC vs GTC *Bellmunt ASCO 2007*
 - Pas de différence en survie et augmentation de la toxicité
 - GC vs Larotaxel + CDDP: essai en cours
 - 900 patients prévus
- **Thérapies ciblées: Surexpression de VEGF: mauvais pronostic**
 - Monothérapie (patient unfit): Sunitinib
 - En association au GC: Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib
 - En traitement de maintenance: Sunitinib
 - Pour les patients Her2Neu+: Trastuzumab en association avec la CT
....Gefitinib, Lapatinib, Cetuximab et inhibiteur HDAC

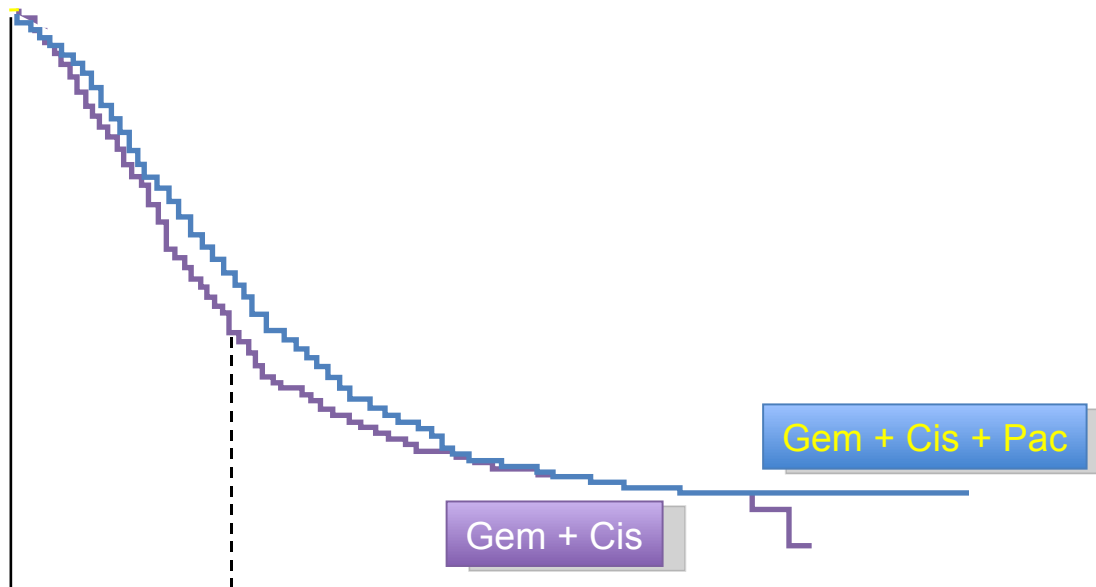
Étude de phase III EORTC/Intergroup 30987 comparant paclitaxel-gemcitabine-cisplatine à gemcitabine-cisplatine

Schéma de l'étude



Étude de phase III EORTC/Intergroup 30987 comparant paclitaxel-gemcitabine-cisplatine à gemcitabine-cisplatine

Survie globale



Facteurs de risque et survie dans les cancers de vessie métastatiques

| <u>Facteurs de risque (n)</u> (IK<80%, met viscérales) | <u>Médiane de survie</u> | |
|---|--------------------------|------------------|
| | M-VAC | TGC |
| 0 | 33 mois | 32.8 mois |
| 1 | 13.4 mois | 18 mois |
| 2 | 9.3 mois | 10.6 mois |

Cancers urothéliaux métastatiques

GC plus bevacizumab

Schéma de l'étude de phase II

Critère d'éligibilité

CU Métastatique (mCU)
ECOG PS 0-1
Cr < 1.5 mg/dl
Pas de CT pour mCU
Pas d'anticoagulant
Pas de méts Cérébrales

I
N
C
L
U
S
I
O
N

Traitement

Cisplatine:

70 mg/m IV J1

Gemcitabine*:

1250 mg/m IV J1 et J8

Bevacizumab

15 mg/kg IV J1

Reprise du cycle à J21

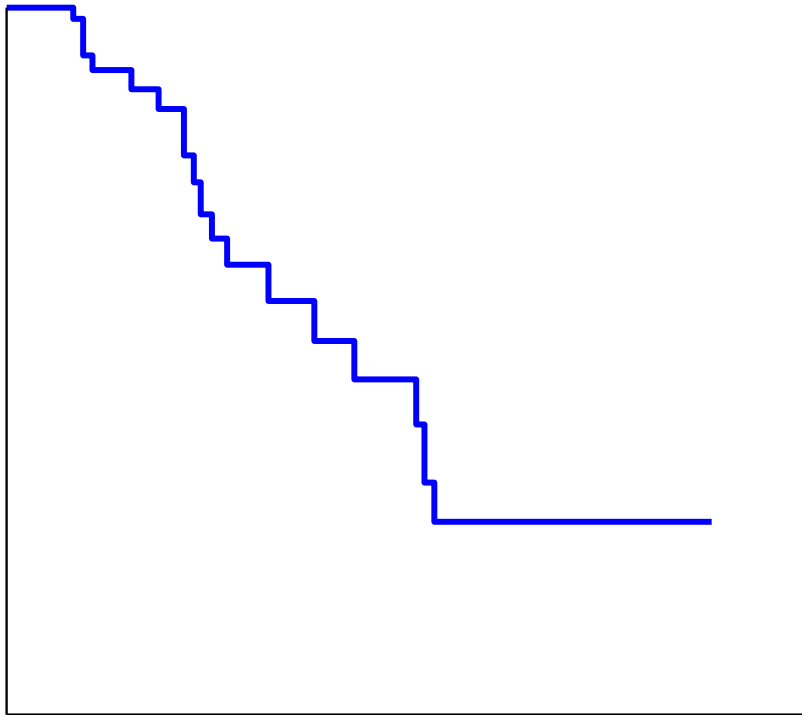
- Maximum de 8 cycles pour cisplatine et gemcitabine
- Maximum d'un an pour bevacizumab
- Gemcitabine réduite à 1000 mg/m² IV à J1 et J8 après les 17 premiers patients en raison de 7 évènements thrombo-emboliques

Cancers urothéliaux métastatiques

Association Bevacizumab, cisplatine, gemcitabine

Résultats

Courbe survie



- $n = 43$
- Taux élevé de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire avec le bevacizumab. Trois décès liés au traitement
- Taux de réponse = 56 %
- Survie sans progression = 8,2 mois n'excédant pas le but fixé > 11,25 mois
- Médiane de survie globale par contre à 19,1 mois...

**Cancer
Urothéliale
Avancé ou
Métastatique**

Patient

Statut du Patient

« Fit »

« Unfit »

1^{ère} ligne traitement

GC

M-VAC

CT sans CDDP

Association
avec CBDCA

monothérapie
ou BSC

(facteurs de mauvais pronostic)

Patients « unfit »

Un des problèmes majeurs pour l'évaluation des traitements dans ce groupe de pts est que les pts « unfit » ou à « poor-PS » sont souvent inclus mélangés à des pts âgés ou des pts présentant une altération de la fonction rénale

Patients avec insuffisance rénale

Substituer le CDDP par le carboplatine (CBDCA)



- ▶ CBDCA doit être limité aux patients « inéligibles »

Pas de standard pour les patients inéligibles au CDDP

Patients avec altération de l'état général

Monochimiothérapie: Gemcitabine hebdomadaire

-
-
-
-
-

PATIENTS « UNFIT »

Autres combinaisons étudiées

- Taux de réponse de **20.6 %** chez des patients insuffisants rénaux traités par une combinaison **paclitaxel/carboplatine** dans un essai de l'ECOG (Vaughn DJ, J Clin Oncol 1998;16:255-60)
- Taux de réponse de **44%** pour l'association **gemcitabine/ carboplatine** (Linardou, Urology 2004;64:479-84)
- Taux de réponse de **47.6 %** avec l'association **gemcitabine, vinorelbine** (Turkolmez K, Eur Urol 2003;44:682-86)

Patients « unfit »

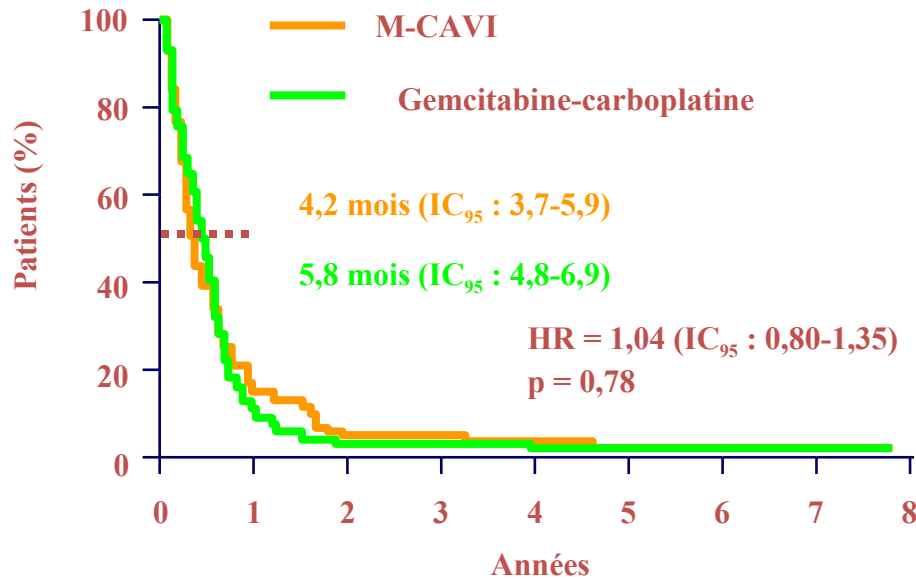
GEMOX . Etude de phase II espagnole en première ligne de cancer de vessie localement avancé ou métastatique,

- chez 47 patients « unfit » pour recevoir une chimiothérapie standard à base de cisplatine (la plupart en raison d'une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min)
- avec un traitement par **Gemcitabine 1200 mg/m² J1 et j8,**
Oxaliplatine 100 mg/m² à J1 toutes les 3 semaines
- **RO =62% sur les 24 premiers patients évaluable**

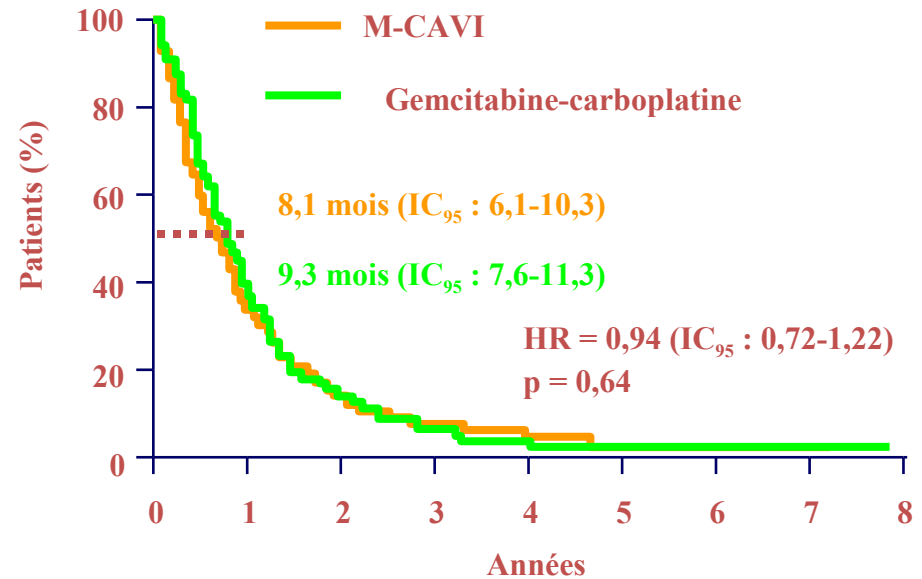
Cancer de la vessie métastatique *unfit*

Étude randomisée de phase II/III EORTC
comparant M-CAVI (Méthotrexate, carboplatine, vinblastine)
et gemcitabine-carboplatine

Survie sans progression



Survie globale



| O | N | Patients à risque (n) | | | | | | | | | O | N | Patients à risque (n) | | | | | | | | |
|-----|-----|-----------------------|---|---|---|---|---|---|---|-----|-----|-----|-----------------------|----|---|---|---|---|---|--|--|
| 113 | 119 | 20 | 5 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 108 | 119 | 37 | 13 | 7 | 3 | 1 | 1 | 1 | | |
| 115 | 119 | 15 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 110 | 119 | 44 | 15 | 5 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | | |

Cancer Urothéliale Avancé ou Métastatique

Patient

Statut du Patient

« Fit »

« Unfit »

1^{ère} ligne traitement

GC

M-VAC

CT sans CDDP
Association avec CBDCA

monothérapie
ou BSC

(facteurs de mauvais pronostic)

2^{ème} ligne traitement

?

Traitements de 2^{ème} ligne

Taxol hebdomadaire en deuxième ligne métastatique

Essai de phase II du GETUG

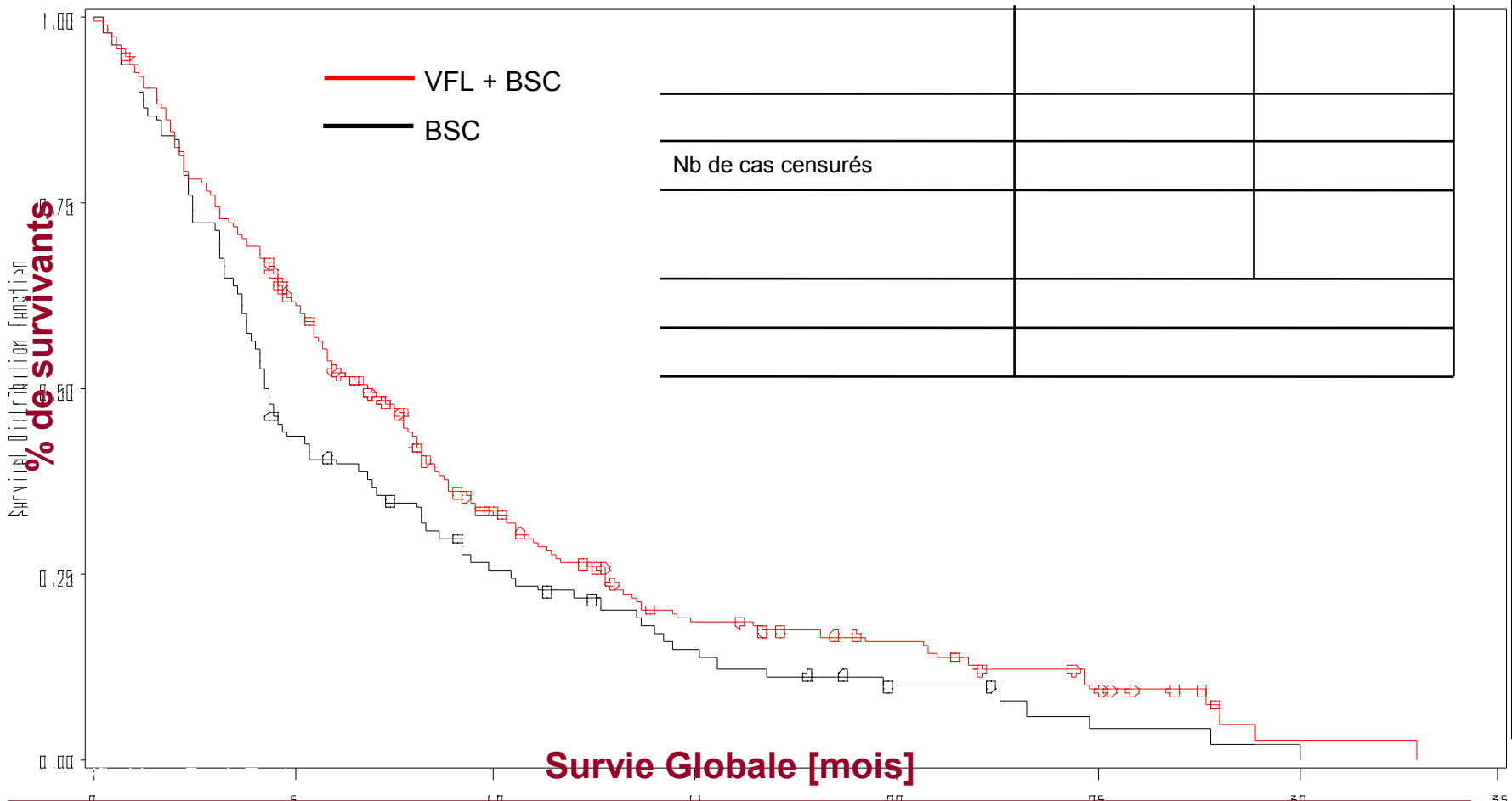
45 patients, paclitaxel (80 mg/m² en 1h J1J8 J15 / 28 jours)

37 évaluable, 2 RO

Médiane de TTP et survie: 3 mois et 6,5 mois

| | | Culine et al | Vaughn et al |
|---|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| Nombre de patients traités | n (%) | 51 (100) | 151 (100) |
| Dose initiale | (mg/m², q3s) | | |
| Taux de réponse objective (CIR) | n (%) [IC 95%] | (17.6 | (15,9) |
| Contrôle de la maladie (CIR) | n (%) [IC 95%] | (66.7) | (56,9) |
| Durée médiane de réponse (CIR) | mois [IC 95%] | | |
| PFS | mois [IC 95%] | | |
| Survie médiane | mois [IC 95%] | 6.6 | 8.2 |

Survie Globale – Population Eligible (N = 357; 96% ITT)



- Bénéfice statistiquement et cliniquement significatif sur le survie dans le bras VFL + BSC
- Une différence de 2.6 mois de survie médiane

VINFLUNINE en pratique

Posologie

- ▶ **320 mg/m²**
Perfusion I.V. de 20 minutes toutes les 3 semaines
- ▶ En cas de PS 1 ou de PS 0 avec antécédent d'irradiation pelvienne, le traitement doit être initié à la dose de 280 mg/m²; en l'absence de toxicité hématologique la posologie pourra être augmentée à 320 mg/m² toutes les 3 semaines pour les cycles suivants
- ▶ Adaptation de dose chez des patients en insuffisance hépatique et/ou rénale (*cf RCP*)
- ▶ Pas d'adaptation de dose particulière chez les patients âgés
- ▶ *cf RCP* pour les adaptations de doses en cas de toxicité

Surveillance et traitement concomittant

- ▶ Surveiller la Numération Formule Sanguine avant chaque cycle →
ajuster le traitement si nécessaire
- ▶ Traitement concomittant recommandé afin de prévenir de la constipation :
→ prise de laxatif et mise en place de mesure diététique
(*hydratation orale du jour 1 au jour 5 ou 7 de chaque cycle*)

Analyse des facteurs pronostiques sur la base de l'étude de phase III comparant la Vinflunine aux soins de support, en 2^{ème} ligne de tumeurs urothéliales avancées (Bellmunt *et al.* 2009)

| Variable at Baseline | Hazard Ratio | 95% CI | P | Reference Category |
|------------------------|--------------|--------------|--------|---------------------------|
| Liver involvement | 1.73 | 1.30 to 2.29 | .001 | No liver involved |
| No. of organs involved | 1.38 | 1.17 to 1.62 | .001 | Increment of one category |
| AST | 0.66 | 0.47 to 0.93 | .0179 | Abnormal |
| Alkaline phosphatase | 0.70 | 0.54 to 0.91 | .0082 | Abnormal |
| Hemoglobin | 0.44 | 0.32 to 0.60 | < .001 | < 10 g/dL |
| ECOG PS | 0.61 | 0.46 to 0.79 | < .001 | ≥ 1 |

Abbreviation: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

Strata:
 Risk - 0 Censored Risk - 0 Risk - 1 Censored Risk - 1
 Risk - 2 Censored Risk - 2 Risk - 3

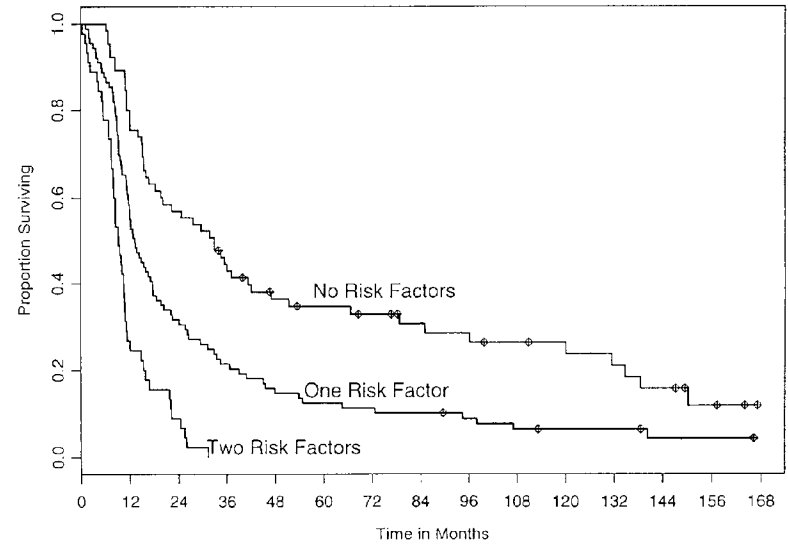
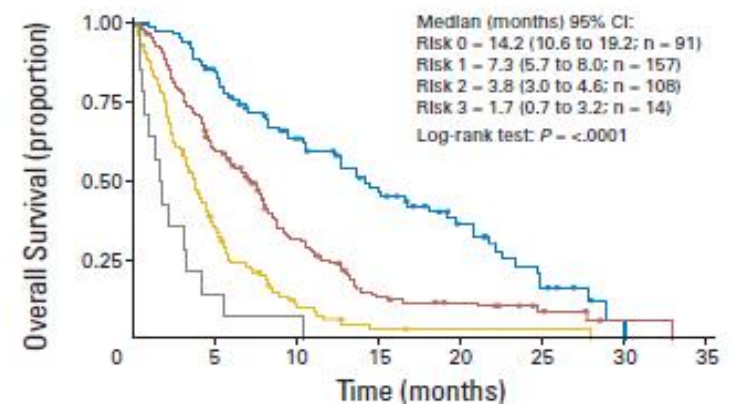


Figure 1 : Courbes de survie globale en fonction de 3 facteurs pronostiques indépendants (ECOG PS ; métastases hépatiques ; taux d'hémoglobine)

-
-
-
-

CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE

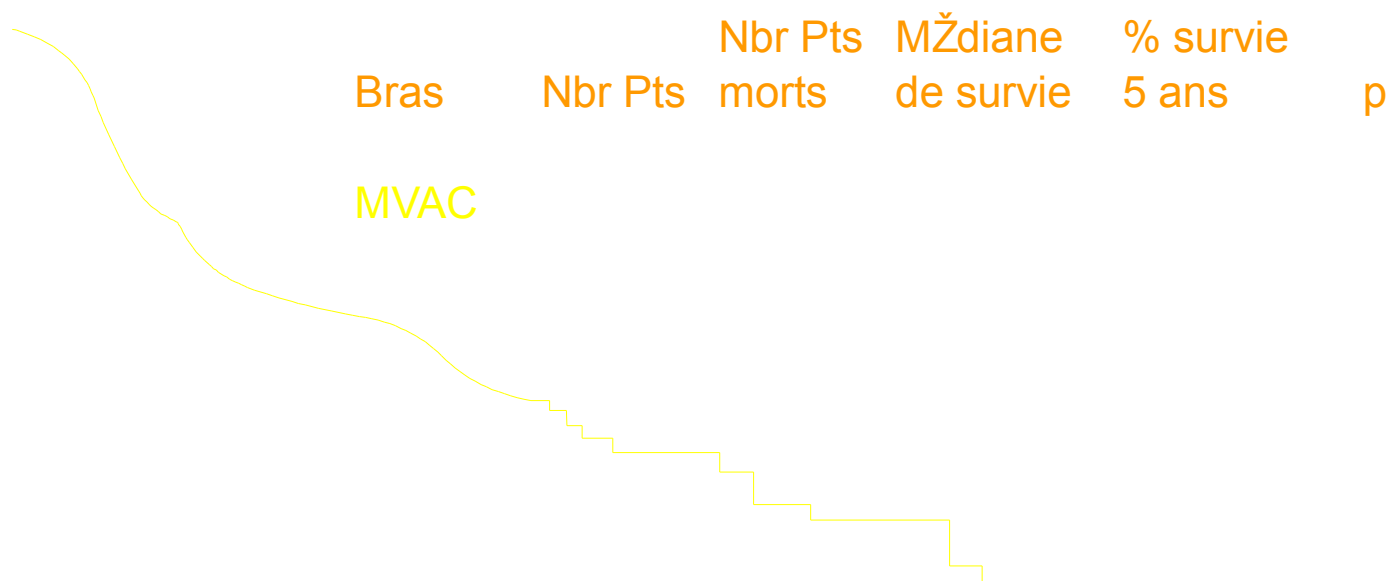
- **Buts** :
 - amélioration de la survie. Traitements des micrométastases
 - augmentation du contrôle local
 - onservation de vessie
- **Avantages** :
 - tester la chimiosensibilité
 - meilleure tolérance qu'en situation adjuvante
- **Inconvénient** :
 - retarder la cystectomie chez les non répondeurs

CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE

ESSAI PHASE III EORTC/MRC

- **Objectif : amélioration de 10% de la survie à 3 ans**
- 976 pts inclus, T2-4 No-x Mo
- Traités ou non par 3 cycles de CMV(+ Ac Fo) néoadjuvants avant TTT loco-régional par cystectomie ou radiothérapie
- **Avec 4 ans de follow-up, objectif non atteint: différence absolue entre les 2 bras = 5% (55% vs 50%), médiane de survie 44 mois vs 37.5 mois.**

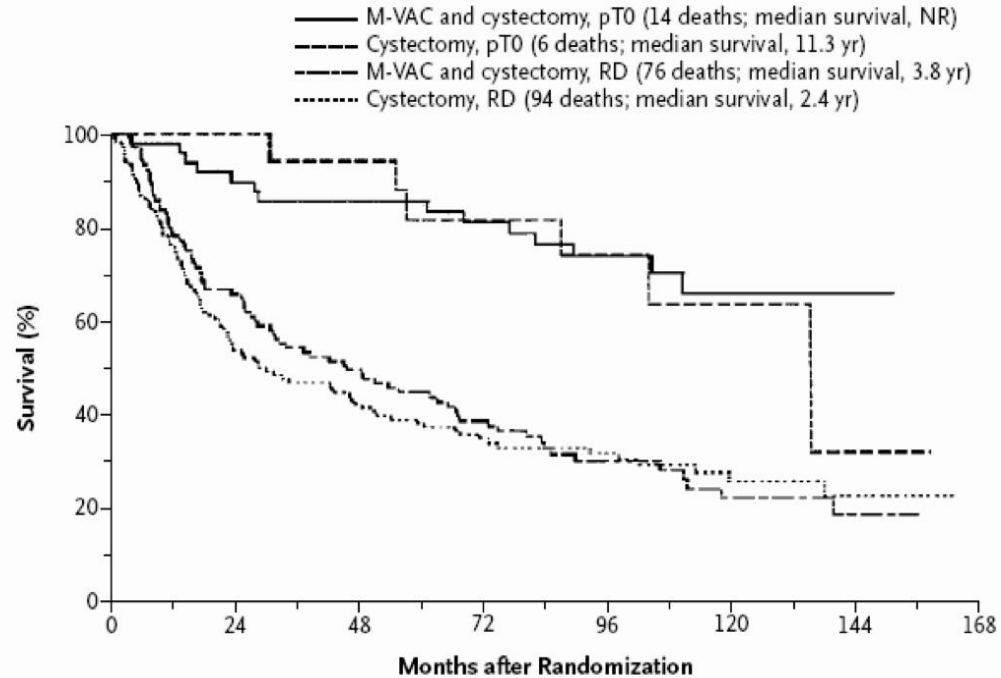
Etude de phase III SWOG 8710 (INT 0080) MVAC n'adjuvant dans le cancer de vessie localement avancé (2)



Etude du SWOG 8710 (INT 0080)

- Suivi de 8.7 ans
- En intention de traitement, médiane de survie: 46 mois (IC 95%: 25-60) pour le groupe cystectomie vs 77 mois (IC 95%: 55-104) pour le groupe combiné
- A 5 ans 57% des pts dans le groupe combiné vivants vs 43% dans le groupe cystectomie
(p=0.06) (test bilatéral)

Importance pronostique du pT0

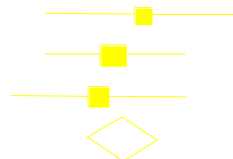


No. at Risk

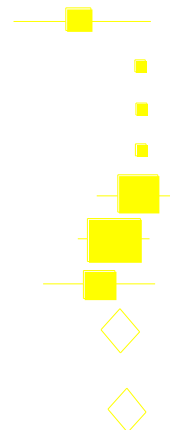
| | | | | | | | |
|---------------------------|-----|----|----|----|----|----|---|
| M-VAC and cystectomy, pT0 | 48 | 43 | 40 | 37 | 26 | 12 | 2 |
| Cystectomy, pT0 | 18 | 17 | 15 | 12 | 10 | 4 | 1 |
| M-VAC and cystectomy, RD | 105 | 69 | 52 | 38 | 20 | 11 | 4 |
| Cystectomy, RD | 136 | 71 | 52 | 37 | 27 | 14 | 6 |

Mortalité dans les études néoadjuvante avec CDDP chez les patients avec un cancer avancé de vessie. Méta-analyse de IORTC

(b) Neo-adjuvant, cisplatine seul

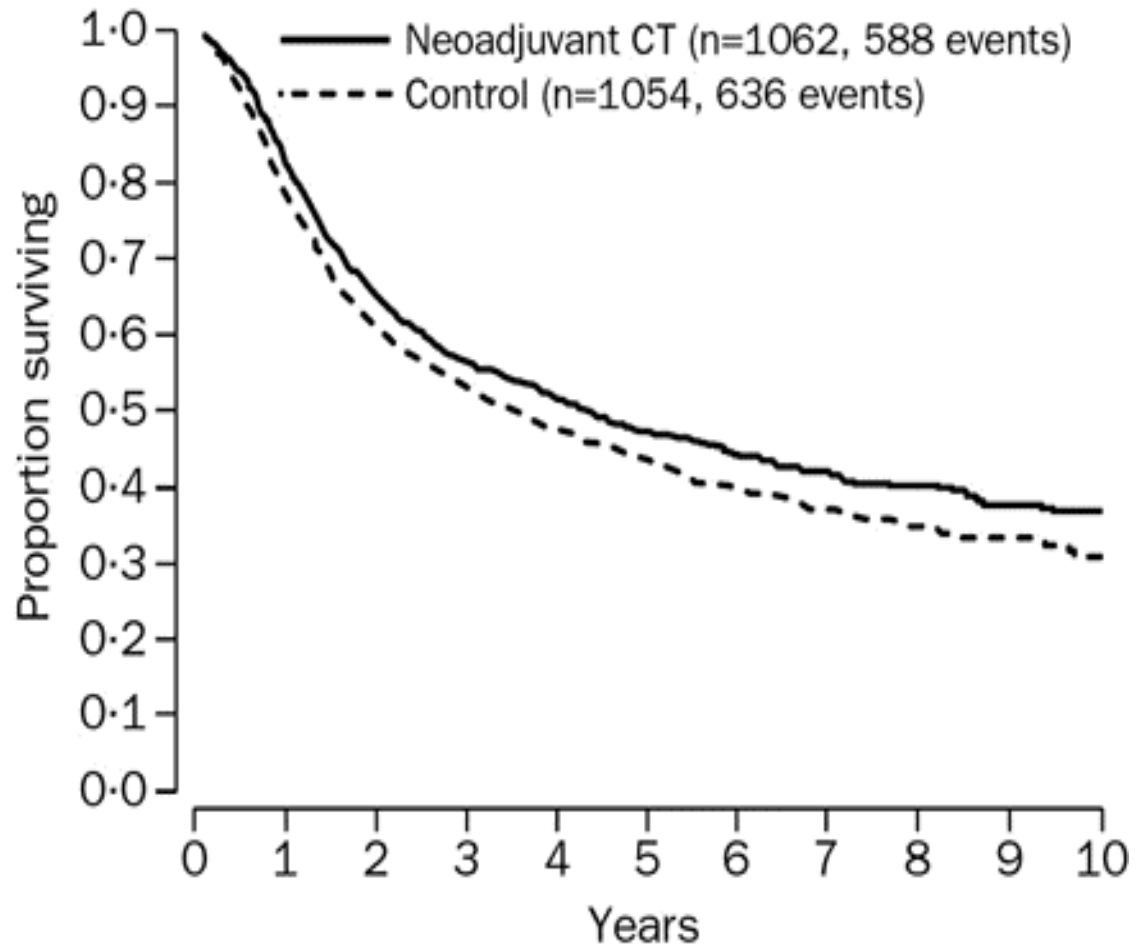


(b) Neo-adjuvant, combinaisons cisplatine



Meta-analyse des essais néoadjuvants des cancers de vessie

- **2688 patients**, données individuelles,
- 10 essais randomisés (mais pas SWOG)
- **Avantage en survie significatif (HR 0.87, IC 95%: 0.78-0.98, p=0.016)**
- **13% réduction risque de décès**
- **5% de bénéfice à 5 ans (de 45% à 50%)**
- **Quel que soit le type de traitement local, pas de variation selon sous-groupe**
- **Intérêt d'une combinaison avec platine mais pas d'une monothérapie par platine**



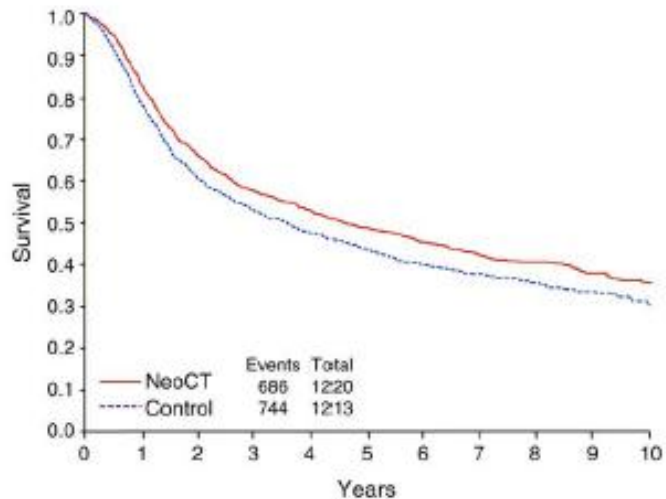
Patients at risk

| | | | | | | | | | | | |
|---------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Noadjuvant CT | 1062 | 838 | 655 | 558 | 489 | 420 | 321 | 214 | 139 | 89 | 53 |
| Control | 1054 | 797 | 614 | 527 | 452 | 381 | 277 | 188 | 122 | 78 | 46 |

Indication pour un traitement systémique



- Néo-adjuvant
 - ▶ *avant chirurgie*
 - ▶ *avant radiothérapie*



Recommandations européennes³:



CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE

- **Avantages** :

- décision sur la base d'une stadification précise
- maladie résiduelle minimale
- pas de retard à la chirurgie curatrice

- **Inconvénients** :

- retentissement lourd physique et psychique de la cystectomie
- tolérance difficile de la chimiothérapie
- retard à la mise en route du traitement systémique
- altération de la fonction rénale post-opératoire

Méta-analyse des essais adjuvants

Les résultats d'une méta-analyse des études adjuvantes a été publiée (Eur Urol 2005; 48(2): 189-199) insistant sur les **insuffisances des effectifs (analyses basées sur seulement 491 patients) pour pouvoir apporter des conclusions formelles**. Les résultats suggèrent une réduction relative de 25% du risque de décès (HR=0.75, IC 95% : 0.6-0.96, p=0.019).

Etude de phase III italienne comparant chimiothérapie adjuvante immédiate à chimiothérapie différée par cisplatine-gemcitabine

Etude de phase III interrompue prématurément du fait d'un recrutement insuffisant,

F Cognetti a présenté à l'ASCO 2008, les résultats de cette étude qui devait inclure 610 patients pour détecter une réduction de 10% de différence de survie globale à 5 ans (25% de réduction en HR).

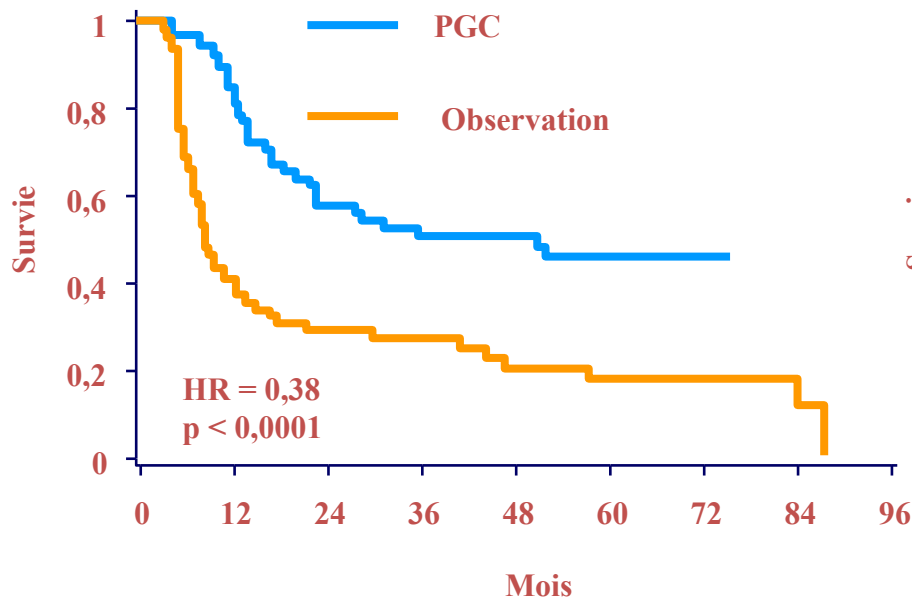
Cent quatre vingt quatorze patients ont finalement été randomisés. Avec un suivi médian de 27 mois il n'a pas été mis en évidence de différence en terme de survie sans récurrence (p=0.58) ou de survie globale (p=0.10).

En dépit des limites de cette étude, sans pouvoir statistique permettant de conclure, elle représente l'essai le plus important de chimiothérapie adjuvante.

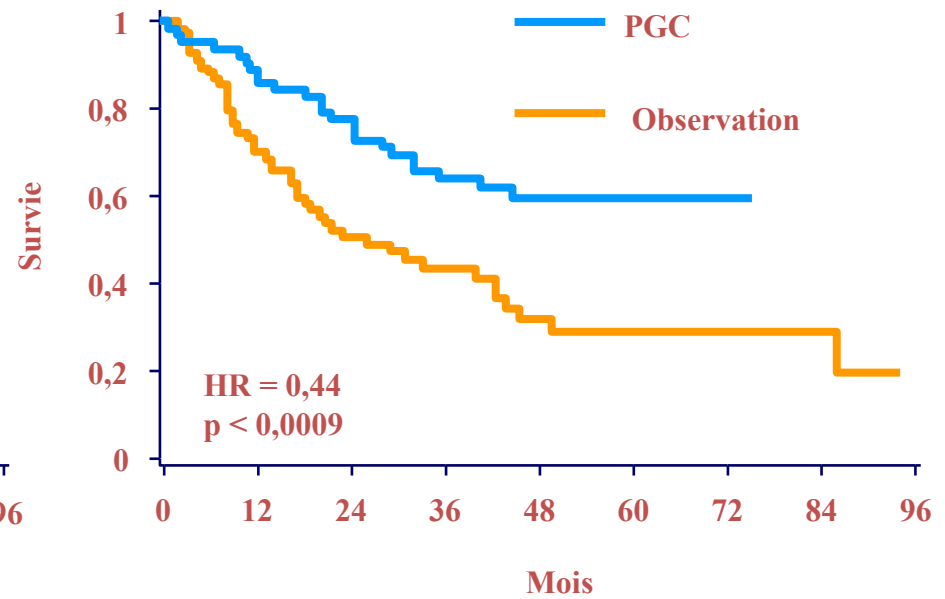
Cancer de la vessie

Étude de phase III SOGUG 99/01
comparant en situation adjuvante paclitaxel-gemcitabine-cisplatine (PGC)
à l'observation chez des patients opérés (142 pts sur les 340 prévus)

Survie sans progression



Survie globale



Chimiothérapie adjuvante

- Pas un standard mais une option
- Essai international comparant après cystectomie: 4 cycles de chimiothérapie adjuvante (GC, MVAC, MVAC renforcé) immédiat versus retardé activé également clos par manque de recrutement
- Préférence hors essai, 4 cycles GC en cas de facteurs de risque (N+, EV+, extension extra-vésicale, marges +)

(Tannock, Lancet Oncology 2002;3: 738-47)

Chimiothérapie néoadjuvante et conservation vésicale

PHRC pour étude conduite par N Mottet
en France

Après RTU maximale, 4 cycles MVAC
intensifié

Chimiothérapie des cancers de vessie.

Etudes en cours

- Traitement adjuvant international évaluant 4 cycles de gemcitabine-cisplatine
- Comparaison gemcitabine-cisplatine avec ou sans paclitaxel en première ligne métastatique
- Paclitaxel hebdomadaire en deuxième ligne métastatique
- Association GEMOX patients unfit
- Trastuzumab (Herceptin) plus chimiothérapie en première ligne métastatique des formes surexprimant HER2
- Inhibiteurs de tyrosine kinase EGF-R en deuxième ligne métastatique
- Formes histologiques particulières (neuro-endocrines, épidermoïdes et adénocarcinomes)

GETUG 19

Etude de phase II multicentrique évaluant l'efficacité du MVAC intensifié avec ou sans panitumumab en première ligne de cancer urothélial avancé sans mutation de H-ras ou K-ras

GETUG 19

Objectif primaire:

- Evaluation en terme d'efficacité en terme de PFS à 9 mois

Objectifs secondaires

- Toxicités
- Taux de RO
- Survie globale
- TTP
- Corrélation entre RO, TTP, SG et paramètres biologiques

GETUG 17

- Tumeur primitive urothéliale de vessie ou du haut appareil (sont acceptées les tumeurs avec inflexions épidermoïdes ou adénocarcinomateuses)
- Patients sans mutations de H-ras ou K-ras, OMS 0 ou 1
- T localement avancée ou métastatique avec cible mesurable (RECIST) en première ligne de chimiothérapie (GC adjuvant accepté si achevé depuis plus d'un an)
- Cl créatinine > 60 ml/mn, grade 0 pour ALAT, ASAT et PAL, Hb >11 g/dl, PN > 1500, pl > 100 000
- FEV > 50 %

GETUG 17

- N= 93 patients, inclusion 2 ans, FU décès ou 24 mois après fin TTT
- Randomisation 2:1 (62 avec panitumumab), Fleming design, 6 cycles I-MVAC + G-CSF, panitumumab jusqu'à progression
- Nbre déterminé avec la PFS estimée à 9 mois rapportée dans l'étude de phase III comparant I- MVAC à MVAC
- TTT considéré actif si au moins 37/62 patients sans progression à 9 mois
- TTT considéré comme insuffisamment actif si 26 ou plus sont en progression dans les 9 mois
- Etude de tolérance sur les 10 premiers pts du bras avec panitumumab

GETUG 19

I-MVAC +/- panitumumab

- MTX = 30 mg/m² J1
- VLB = 3 mg/m² J2
- Dox = 30 mg/m² J2
- CPPP = 70 mg/m² J2
- Panitumumab = 6 mg/kg J2 (seul fourni)
- G-CSF J 3 à J9
- Reprise à J15

Activités des protéines ras et leur régulation

- Les protéines ras ont différentes interactions avec les molécules effectrices de voies de signalisation
- Les Kras mutés activent préférentiellement Raf/ERK ½
- Les Hras mutés activent préférentiellement PI3K/AKT
- L'activation des protéines ras dépend de leur fixation sur GTP (activation) ou GDP (inactivation)
- Le contrôle de leur expression est tissu-spécifique
- Dans les cancers de vessie, environ 15 à 25 % de mutations H-ras ou K-ras?

GETUG 19

- A partir bloc
- Extraction DNA
- Mutations 12 et 13 de K-ras (Taqman assays)
- Mutations H-ras codons 12, 13, 61 (capillary sequencing of PCR products)
- Labo Dr Allory (Créteil)

GETUG 19

Etudes ancillaires

- IHC: EGFR, HER2, PTEN, phospho- EGFR et phospho-HER2
- mRNA expression (RT-QPCR): EGFR family (EGFR, HE2, HER3, HER4) et ligands (EGF, EREG, HBEGF, AREG)
- Mutations N-ras et PIK3K (capillary sequencing of PCR products)
- Amplifications EGFR et HER2 (FISH)

CANCERS DE VESSIE AVANCES. MONOCHIMIOTHERAPIES

| Drogue | Nbre pts | RO (IC 95%) |
|---------------|-----------------|--------------------|
| Cisplatine | 320 | 30 (25-35) |
| Carboplatine | 41 | 21 (6-40) |
| Méthotrexate | 236 | 29 (25-35) |
| Adriamycine | 248 | 17 (12-23) |
| Fluorouracile | 105 | 15 (12-19) |
| Vinblastine | 38 | 16 (4-28) |

Carboplatine dans le cancer de vessie métastatique

- Le carboplatine est largement utilisé car il peut s'utiliser chez des patients ambulatoires
- Son profil de toxicité est moindre que celui du cisplatine
- C'est le substitut du cisplatine en cas de fonction rénale altérée
- **Taux de RO = 12-14% dans les essais de phase II**

Oxaliplatine

En monothérapie, l'oxaliplatine a montré une activité minimale chez des patients préalablement traités

TAXANES et CANCER DE VESSIE METASTATIQUE

- Le paclitaxel et le docetaxel en monothérapie ont obtenu des taux de réponse objective compris entre respectivement 7-56% et 13-45%
- Contrairement à la gemcitabine, les taux de réponse en deuxième ligne sont nettement inférieurs (7 à 13% vs 31 à 56%)

Gemcitabine dans les cancers de vessie métastatiques

- **Première ligne :**
 - 1200 mg/m² (30 mn), 3 semaines/4
 - 39 pts, 36 évaluable
 - RO : 10/36 (28%), 4RC
- **Deuxième ligne après chimiothérapie par platine**
 - 1250 mg/m² (30mn), 3 semaines/4
 - 35 pts, 31 évaluable
 - RO : 22.5%

Les antifolates

Witte et al (Cancer
1994;73:688-91) ont reporté avec
le trimétrexate un taux de réponse
de 17% chez des patients
préalablement traités