



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/purol>



Immunothérapie par Bacille de Calmette-Guérin : quel protocole ?

Bacillus of Calmette-Guérin immunotherapy: which protocol?

D'après la communication de Fabien Saint

Service d'Urologie et transplantation, CHU d'Amiens, Amiens, France.

MOTS CLÉS

Tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle ;
TVNIM ;
BCG ;
Immunothérapie ;
Mitomycine C ;
Entretien ;
Tumeur superficielle de vessie

Résumé

Plusieurs méta-analyses ont fait le point sur l'efficacité de l'immunothérapie par Bacille de Calmette-Guérin (BCG) dans le traitement des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM). Tout d'abord, il a été montré que la BCG-thérapie était supérieure à la résection endoscopique seule pour la réduction du taux de progression tumorale, à condition d'utiliser un protocole d'entretien. En outre, le BCG paraît être supérieur à la Mitomycine C dans la prévention des récurrences. Le BCG a également prouvé sa supériorité sur la Mitomycine C en ce qui concerne le risque de progression tumorale, à la condition d'être utilisé avec un traitement d'entretien. Le traitement d'entretien par BCG semble donc être l'option de choix pour diminuer à la fois le risque de récurrence et de progression tumorale. Les modalités de ce traitement ne sont pas clairement définies. Divers protocoles ont été testés. Parce qu'il a fait la preuve de son efficacité sur une large cohorte et dans une analyse randomisée, le protocole du SWOG est actuellement le plus utilisé. Il consiste en 6 instillations hebdomadaires pour le traitement d'induction, suivies de 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois. Il a été montré que la toxicité de la BCG-thérapie était fréquemment responsable d'un arrêt du traitement d'entretien. Chez les patients ayant une mauvaise tolérance à la dose standard de BCG, une réduction de dose semble être une option intéressante pour améliorer la tolérance du BCG tout en préservant *a priori* son efficacité. Enfin, des travaux récents ont montré qu'il serait préférable d'adapter à chaque patient la dose et la fréquence des instillations d'entretien de BCG. Cette approche individualisée constitue probablement l'avenir de la BCG-thérapie. © 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Several meta-analyses have reviewed the efficacy of bacille Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy in treating nonmuscle-invasive bladder cancer (NMIBC). First, it was shown that BCG therapy was better than endoscopic resection alone in reducing the tumor

Correspondance

Adresse e-mail : fabiensaint@hotmail.com

KEYWORDS

Nonmuscle-invasive bladder cancer;
NMIBC;
Superficial bladder cancer;
BCG;
Immunotherapy;
Mitomycin C;
Maintenance

progression rate, as long as a maintenance protocol was used. Moreover, BCG seems to be superior to mitomycin C in preventing recurrence. BCG has also proven its superiority over mitomycin C in terms of the risk for tumor progression when maintenance treatment is used. BCG maintenance treatment therefore seems to be the choice option to reduce the risk of both recurrence and tumor progression. The modalities for this treatment have not been clearly defined. Several protocols have been tested. Since its efficacy has been proven on a large cohort with randomized analysis, the SWOG protocol is currently the most widely used. It comprises six weekly instillations for the induction treatment, followed by three weekly instillations at 3, 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months. It has been shown that BCG therapy toxicity was frequently the reason for interrupting maintenance therapy. In these patients with poor tolerance to the standard BCG dose, reducing the dose seems to be a useful option to improve BCG tolerance while preserving its efficacy. Finally, recent studies have shown that it would be preferable to adapt the dose and frequency of instillations of maintenance BCG to each patient. This individualized approach is undoubtedly BCG therapy's future.
© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Principes et mécanismes d'action de l'immunothérapie par Bacille de Calmette-Guérin (BCG)

Dans les années 1970, plusieurs principes de l'immunothérapie par le BCG étaient admis, parmi lesquels quatre conditions nécessaires à son efficacité : un faible volume tumoral, un contact direct entre le BCG et la cellule tumorale, un nombre suffisant de bacilles vivants, et la capacité du patient à développer une réponse immunitaire [1,2].

Dans les années 2000, de nouveaux principes sont apparus [3,4], conduisant à une approche thérapeutique individuelle. La capacité de l'hôte à développer une réponse immunitaire est plus que jamais nécessaire. La dose et le schéma d'instillation sont à adapter à l'immunisation par le BCG, c'est-à-dire à la réaction du patient. Enfin, les potentialités immunosuppressives de la tumeur doivent être prises en compte.

Un des principaux mécanismes d'action du BCG repose sur la production de cytokines [5-8]. Ces cytokines peuvent être liées à l'inflammation, c'est le cas des interleukines 1, 8 et 6, du $TNF\alpha$ et du GM-CSF. Elles peuvent aussi être liées à la réponse immunitaire des lymphocytes Th1. C'est le cas de l'interféron gamma et de l'interleukine 2 (IL2). Ces dernières provoquent une activation des lymphocytes cytotoxiques et ont une valeur pronostique dans la réponse au BCG. En effet, il a été montré que le niveau urinaire d'IL2 était significativement lié au risque de récurrence tumorale et de survie spécifique (Fig. 1) [9,10]. Enfin, les cytokines peuvent être liées à la réponse des lymphocytes Th2, comme par exemple les interleukines 10 et 4. Quatre étapes ont été identifiées au cours de la phase effectrice du BCG [11-13]. L'induction s'appuie sur des molécules d'adhésion et de co-stimulation (CD40, ICAM-1, B7), et sur les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (classe I et III). Sont alors activés des lymphocytes NK et T, gamma et delta. Le recrutement de lymphocytes T CD8+ et CD4+ précède la maturation des cellules dendritiques.

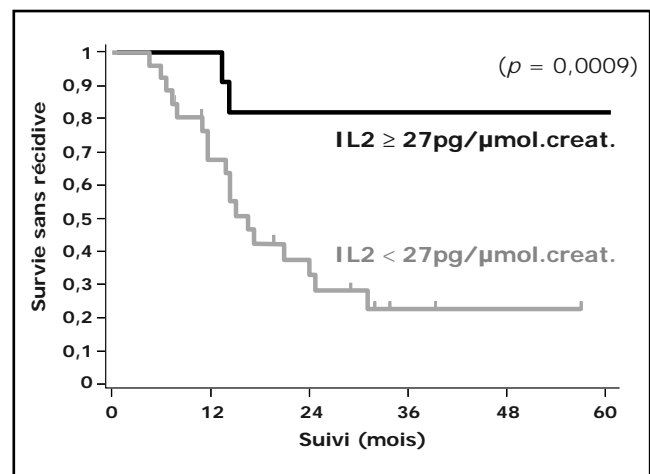


Figure 1. Comparaison des taux de survie sans récurrence des patients ayant un niveau d'interleukine 2 urinaire après instillation de BCG ≥ 27 pg/ μ mol.creat. versus < 27 pg/ μ mol.creat [9].

Au cours de cette phase effectrice, les lymphocytes Th1 ont une activité cytotoxique et les lymphocytes Th2 une activité suppressive.

Résection seule versus résection plus BCG sur le risque de progression

Sylvester et al. [14] ont publié en 2002 les résultats d'une méta-analyse faisant la synthèse de 24 essais comparant résection seule versus résection plus BCG ou un autre agent. Selon les conclusions de cette étude, les instillations endovésicales de BCG permettent de réduire de 37 % le risque de progression tumorale à la condition qu'un traitement d'entretien soit instauré. En effet, sur l'ensemble des séries incluant des patients traités uniquement par un premier cycle d'induction, la BCG-thérapie n'est pas statistiquement supérieure à la résection endoscopique seule pour la réduction du taux de progression tumorale.

BCG versus Mitomycine C sur le risque de progression et de récurrence

Dans une méta-analyse de 2003, Bohle et al. [15] ont analysé 11 études comparatives regroupant 1 421 patients ayant une tumeur n’infiltrant pas le muscle (TVNIM) traités par BCG et 1 328 traités par Mitomycine C. Les auteurs ont montré dans une analyse statistique globale que le BCG était supérieur à la Mitomycine C dans la prévention des récurrences. Ces résultats étaient d’autant plus marqués qu’un traitement d’entretien par BCG était utilisé. En outre, la toxicité du BCG était significativement supérieure à celle de la Mitomycine C, mais ne différait pas significativement entre les groupes avec ou sans traitement d’entretien par BCG.

Dans une autre méta-analyse réalisée par les mêmes auteurs, le BCG a prouvé sa supériorité sur la Mitomycine C en ce qui concerne le risque de progression tumorale, à la condition d’être utilisé avec un traitement d’entretien. En effet, dans l’analyse globale, la différence entre

BCG avec ou sans entretien et Mitomycine C n’était pas concluante sur le risque de progression. La différence était en revanche significative dans le sous-groupe ayant un reçu un traitement d’entretien par le BCG [16].

Durée du traitement d’entretien par BCG

Le traitement d’entretien par BCG semble donc être l’option de choix pour diminuer à la fois le risque de récurrence et de progression tumorale. Les modalités de ce traitement n’étaient pas clairement définies. Divers protocoles ont été testés (Tableau 1), mais aucun ne fait véritablement consensus. Dans une série de 93 patients publiée en 1987, Badalament et al. [17] ont comparé un protocole d’induction seule de 6 instillations hebdomadaires à un protocole avec entretien de 6 instillations hebdomadaires suivies d’une par mois pendant 24 mois. Les résultats n’étaient pas en faveur du traitement d’entretien. Comparant les mêmes

Tableau 1 Description de plusieurs protocoles d’entretien de BCG thérapie et de leurs résultats en terme de survie sans récurrence, de taux de progression et de survie spécifique (le traitement d’induction comportait pour tous 6 instillations hebdomadaires)

Auteur	Type et dose de BCG	Protocole	% SSR	% P	% SS
Badalament et al. (17)	A FRAPPIER 120 mg	Induction seule	80%	15%	
		Entretien : 1/ mois pendant 24 mois	74% (NS)	17% (NS)	
Akasa et al. (18)	TOKIO 80 mg	Induction seule	74.2%	-	
		Entretien : 1/mois pendant 24 mois	77.6% (NS)	-	
Lamm et al. (22)	CONNAUGHT 81 mg	Induction seule	41%	-	78%
		Entretien : 3 instillations hebdo. à 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 mois.	60% (p < 0.0001)	-	83%
Losa et al. (20)	PASTEUR F 75 mg	Entretien : 1/mois pendant 24 mois	71.4%	11.4%	
Saint et al. (23)	CONNAUGHT 81 mg	Entretien : 3 instillations hebdo. à 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 mois.	84.9%	2.6%	100%
Palou et al. (19)	CONNAUGHT 81 mg	Induction seule	73.8%		
		Entretien : 6 instillations hebdo. à 6, 12, 18, et 24 mois.	84.9%	3.2%	96.4%
Ojea et al. (21)	CONNAUGHT 27 mg	Entretien : 1/15jours pendant 12 semaines	73.2%	9.9%	97.9%

% SSR : taux de survie sans récurrence
 % P : taux de progression
 % SS : taux de survie spécifique
 hebdo : hebdomadaire
 NS : non significatif

protocoles, à la différence près que l'entretien n'était réalisé que sur 12 mois, Akasa et al. [18] ne sont pas parvenus non plus à montrer un avantage du traitement d'entretien en termes de survie sans récurrence. Palou et al [19] ont comparé dans une étude randomisée portant sur 131 patients un protocole simple de 6 instillations hebdomadaires à un protocole avec entretien associant 6 instillations hebdomadaires d'induction et 6 instillations hebdomadaires à 6, 12, 18, et 24 mois. Le taux de récurrence était de 15,1 % à 20 mois dans le groupe ayant reçu le traitement d'entretien contre 26,2 % à 24 mois dans le groupe avec induction seule. Bien que ces résultats soient en faveur du traitement d'entretien, la différence entre les taux de récurrence n'a pas été considérée comme significative ($p = 0,07$).

Losa et al. [20] ont rapporté les résultats d'un traitement d'entretien par une instillation par mois pendant 12 mois chez 65 patients ayant un carcinome *in situ* de vessie. Le taux de survie sans récurrence à 74 mois était de 71,4 %, et le taux de progression était de 11,4 %. Plus récemment, le CUETO (Club Urologique Espagnol de Traitement Oncologique) [21] a rapporté les résultats d'un traitement d'entretien qui consistait en 1 instillation de 27 mg de BCG tous les 15 jours pendant 12 semaines dans une étude portant sur 125 patients ayant une TVNIM de risque intermédiaire. Avec un suivi médian de 53 mois, le taux de récurrence était de 26,8 % et le taux de progression de 9,9 %.

La seule étude randomisée disponible ayant montré un avantage du traitement d'entretien en termes de survie sans récurrence et de progression tumorale a été réalisée par Lamm et al. [22] du SWOG (*South West Oncology Group*). Le protocole utilisé consistait en 6 instillations hebdomadaires pour le traitement d'induction, suivies ou non de 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois. Une différence significative ($p < 0,0001$) de survie sans récurrence

a été trouvée entre les bras avec ou sans traitement d'entretien, avec une médiane de 76,8 et 35,7 mois respectivement. Parce qu'il a fait la preuve de son efficacité sur une large cohorte ($n = 550$) et dans une analyse randomisée, ce protocole est actuellement le plus utilisé.

Saint et al. [23] ont rapporté les résultats du même traitement d'entretien chez 72 patients suivis pour une TVNIM à haut risque de récurrence et de progression. Après un suivi médian de 2 ans, les taux de récurrence et de progression étaient respectivement de 12,5 % et 2,6 %.

Tolérance du traitement d'entretien par BCG

La tolérance du traitement d'entretien par BCG selon le protocole décrit par Lamm et al. a été évaluée chez 72 patients avec un suivi moyen de 24 mois. Dans cette étude, seuls 19 % des patients ont effectué la totalité du traitement d'entretien prévu, soit 27 instillations de 81 mg de BCG sur 3 ans. La dose a été réduite chez 57 % des patients, et le traitement d'entretien a été interrompu chez 39 % des patients (Fig. 2). Le taux de survie sans récurrence était de 84,9 % et le taux de progression de 2,6 % [23].

Par ailleurs, comme l'ont décrit Bohle et al. dans leur méta-analyse [15], la toxicité du BCG ne semble pas différer significativement entre les patients ayant reçu un traitement d'entretien et ceux traités par induction seule de BCG.

Réduction de dose

La réduction de dose de BCG a été initialement étudiée par Morales et al. [24] sur 97 cas de TVNIM en 1992. Ces patients avaient reçu 6 instillations de BCG à la dose de

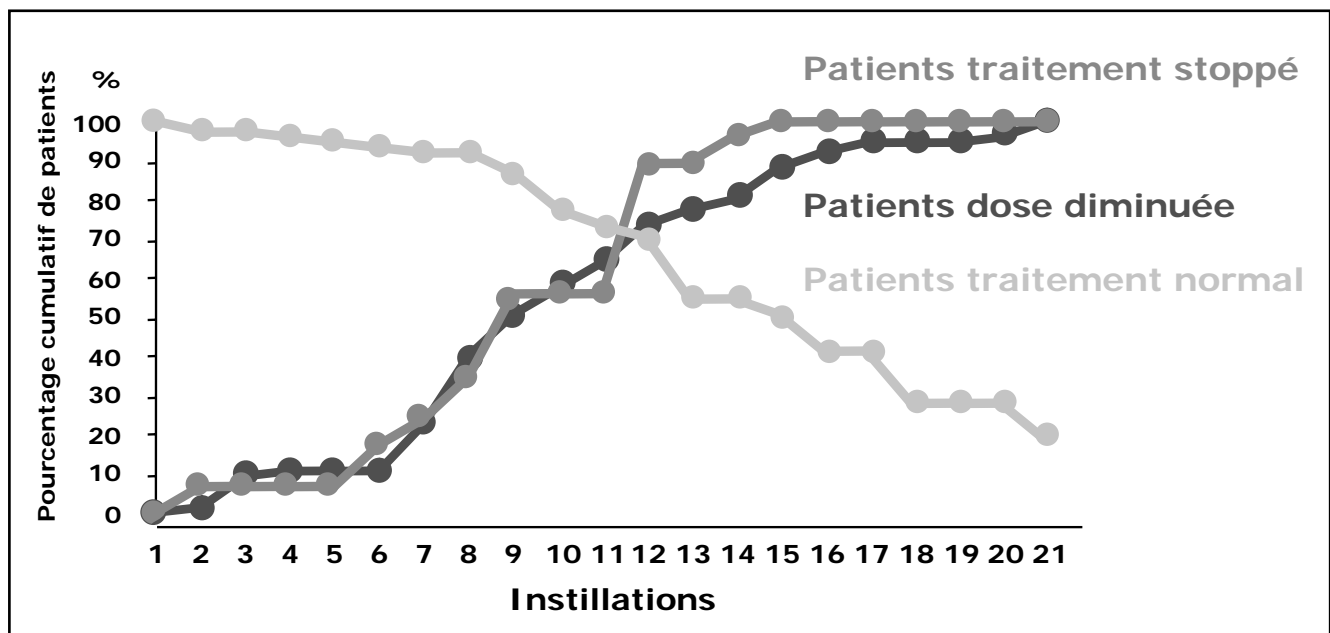


Figure 2. Taux de patients ayant effectué la totalité du protocole prévu, et ayant effectué une réduction de dose ou une interruption du traitement, sur une série de 72 cas de TVNIM traités par induction plus entretien par BCG (3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30, et 36 mois) [23].

60 mg ou 120 mg. Les taux de survie sans récurrence étaient de 37 % et 67 % respectivement avec la dose diminuée ou élevée. La tolérance était meilleure avec la dose diminuée.

En 1995, Pagano et al. [25] ont comparé chez 183 patients les doses de 75 mg et 150 mg. Un taux identique de 9 % de progression a été observé dans les deux groupes.

Martinez-Pinero et al. [26] ont rapporté en 2002 leurs résultats sur 500 patients ayant une TVNIM et suivis en moyenne pendant 69 mois. Deux cent cinquante-deux patients avaient reçu une dose standard de 81 mg de BCG et 247 patients une dose réduite de 27 mg par instillation. Les taux de survie sans récurrence étaient respectivement de 72 % et 69 % (*p* non significatif), et les taux de progression étaient respectivement de 11,5 % et 13,3 % (*p* non significatif) dans les groupes sans et avec réduction de dose. La toxicité était diminuée dans le groupe avec réduction de dose. Après analyse par sous-groupes, les auteurs recommandaient une dose standard pour les patients à haut risque ou ayant une tumeur multifocale, et une réduction de dose pour les patients ayant une tumeur de risque intermédiaire et pour le traitement d'entretien.

Plus récemment, Ojeda et al. ont comparé le BCG 27 mg, 13,5 mg et la Mitomycine C dans une étude randomisée portant sur 430 patients ayant une TVNIM de risque intermédiaire. Les auteurs concluaient que la dose de 27 mg était la dose minimale effective permettant d'être plus efficace que la Mitomycine C [21]. Au vu de ces différentes études, la réduction de dose semble être une option intéressante pour améliorer la tolérance du BCG tout en préservant *a priori* son efficacité. Cette méthode paraît particulièrement adaptée aux patients ayant une mauvaise tolérance à la dose standard de BCG et pour lesquels le praticien serait tenté d'interrompre le traitement.

Vers une approche individualisée

Il a été montré que le niveau de production de cytokines, en particulier l'interleukine 2, était associé à la réponse au BCG et à son efficacité [9]. En s'appuyant sur les mesures d'interleukine 2 dans les urines, il apparaît que le protocole d'entretien de BCG-thérapie basé sur 3 instillations hebdomadaires de BCG tel que décrit par Lamm et al. [21], n'est pas toujours le traitement optimal pour certains patients. Ainsi, il serait préférable d'adapter à chaque patient la dose, le nombre et la fréquence des instillations d'entretien de BCG. Cette approche individualisée constitue probablement l'avenir de la BCG-thérapie.

L'auteur de cet article n'a déclaré aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Zbar B. Tumor regression mediated by Mycobacterium bovis (strain BCG). Natl Cancer Inst Monogr 1972;35:341-4.
- [2] Bloomberg SD, Brosman SA, Hausman MS, Cohen A, Battenberg JD. The effects of BCG on the dog bladder. Invest Urol 1975;12:423-7.
- [3] Patard JJ, Muscatelli-Groux B, Saint F, Popov Z, Maille P, Abbou C, et al. Evaluation of local immune response after intravesical bacille Calmette-Guérin treatment for superficial bladder cancer. Br J Urol 1996;78:709-14.
- [4] de Reijke TM, de Boer EC, Kurth KH, Schamhart DH. Urinary cytokines during intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer: processing, stability and prognostic value. J Urol 1996;155:477-82.
- [5] Haanen JB, de Waal Malefijt R, Res PC, Kraakman EM, Ottenhoff TH, de Vries RR, et al. Selection of a human T helper type 1-like T cell subset by mycobacteria. J Exp Med 1991;174:583-92.
- [6] Hawkyard SJ, Jackson AM, Hawkins RA, James K, Smyth JF, Chisholm GD. Expression of interferon-gamma receptors on bladder cancer cells: does it correlate with biological response? Urol Res 1992;20:229-32.
- [7] Stavropoulos NE, Ioachim E, Pavlidis N, Pappa L, Kalomiris P, Agnantis NJ. Local immune response after intravesical interferon gamma in superficial bladder cancer. Br J Urol 1998;81:875-9.
- [8] Patard JJ, Saint F, Velotti F, Abbou CC, Chopin DK. Immune response following intravesical bacillus Calmette-Guérin instillations in superficial bladder cancer: a review. Urol Res 1998;26:155-9.
- [9] Saint F, Patard JJ, Maille P, Soyeux P, Hoznek A, Salomon L, et al. Prognostic value of a T helper 1 urinary cytokine response after intravesical bacillus Calmette-Guérin treatment for superficial bladder cancer. J Urol 2002;167:364-7.
- [10] Saint F, Kurth N, Maille P, Vordos D, Hoznek A, Soyeux P, et al. Urinary IL-2 assay for monitoring intravesical bacillus Calmette-Guérin response of superficial bladder cancer during induction course and maintenance therapy. Int J Cancer 2003;107:434-40.
- [11] Thurnher M, Ramoner R, Gastl G, Radmayr C, Böck G, Herold M, et al. Bacillus Calmette-Guérin mycobacteria stimulate human blood dendritic cells. Int J Cancer 1997;70:128-34.
- [12] Patard JJ, Muscatelli-Groux B, Saint F, Popov Z, Maille P, Abbou C, et al. Evaluation of local immune response after intravesical bacille Calmette-Guérin treatment for superficial bladder cancer. Br J Urol 1996;78:709-14.
- [13] Kramnik I, Radzioch D, Skamene E. T-helper 1-like subset selection in Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin-infected resistant and susceptible mice. Immunology 1994;81:618-25.
- [14] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2002;168:1964-70.
- [15] Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol 2003;169:90-5.
- [16] Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology 2004;63:682-6.
- [17] Badalament RA, Herr HW, Wong GY, Gnecco C, Pinsky CM, Whitmore WF Jr, et al. A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy of superficial bladder cancer. J Clin Oncol 1987;5:441-9.
- [18] Akaza H, Hinotsu S, Aso Y, Kakizoe T, Koiso K. Bacillus Calmette-Guérin treatment of existing papillary bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. Four-year results. The Bladder Cancer BCG Study Group. Cancer 1995;75:552-9.

- [19] Palou J, Laguna P, Millán-Rodríguez F, Hall RR, Salvador-Bayarri J, Vicente-Rodríguez J. Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ and/or high grade bladder tumors. *J Urol* 2001;165:1488-91.
- [20] Losa A, Hurle R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma *in situ* of the bladder: long-term results. *J Urol* 2000;163:68-71.
- [21] Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gómez JM, Molina JR, et al.; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007;52:1398-406.
- [22] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-9.
- [23] Saint F, Irani J, Patard JJ, Salomon L, Hoznek A, Zammattio S, et al. Tolerability of bacille Calmette-Guérin maintenance therapy for superficial bladder cancer. *Urology* 2001;57:883-8.
- [24] Morales A, Nickel JC, Wilson JW. Dose-response of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:1256-8.
- [25] Pagano F, Bassi P, Piazza N, Abatangelo G, Drago Ferrante GL, Milani C. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 1995;27(Suppl 1):19-22.
- [26] Martínez-Piñero JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastián JL, Pertusa C, et al.; for CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico). Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002;89:671-80.