



HAL
open science

Impact de la chimiothérapie néo adjuvante sur la morbidité péri opératoire de la cystectomie pour tumeur de vessie infiltrant le muscle

Constance Périnet-Marquet Michel

► To cite this version:

Constance Périnet-Marquet Michel. Impact de la chimiothérapie néo adjuvante sur la morbidité péri opératoire de la cystectomie pour tumeur de vessie infiltrant le muscle. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01893431

HAL Id: dumas-01893431

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01893431v1>

Submitted on 11 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 62

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact de la chimiothérapie néo adjuvante sur la morbidité
péri opératoire de la cystectomie pour tumeur de vessie
infiltrant le muscle

Présentée et soutenue publiquement
le 2 mai 2018

Par

Constance PERINET-MARQUET épouse MICHEL

Née le 6 juillet 1987 à Poitiers (86)

Dirigée par Mme Le Docteur Alexandra Masson-Lecomte, CCA

Jury :

M. Le Professeur Pierre Mongiat-Artus, PU-PH Président

M. Le Professeur Stéphane Oudard, PU-PH

M. Le Professeur Morgan Roupert, PU-PH

M. Le Professeur Hervé Baumert, PA

M. Le Docteur Dimitri Vordos, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Au professeur Pierre Mongiat-Artus :

Merci pour votre accueil dans votre service durant mon 8^e semestre. Je suis très honorée que vous présidiez ma thèse.

Au docteur Alexandra Masson-Lecomte :

Merci de m'avoir si bien encadré dans ce travail de longue haleine ! Ta spontanéité et ta rigueur sont pour moi source d'inspiration et de motivation.

Au professeur Hervé Baumert :

Merci pour la confiance que vous m'avez accordée et qui m'a permis de beaucoup progresser au sein de votre service. J'espère pouvoir toujours continuer à faire partie de votre équipe et je suis très heureuse de revenir comme Assistante dans votre service.

Au professeur Stéphane Oudard : Merci de votre accueil et de votre patience lors de mon semestre dans votre service, Vous m'avez rendu l'oncologie passionnante.

Au professeur Morgan Rouprêt :

Merci pour votre contribution à ma soutenance de thèse. Je suis très touchée d'avoir la chance de bénéficier de votre expertise sur les tumeurs de vessie.

Au docteur Dimitri Vordos :

Merci du soutien que vous m'accordez en ce jour, et merci d'avoir accepté de représenter l'hôpital Mondor sans lequel ce travail n'aurait pas pu avoir lieu.

A l'équipe d'Urologie de l'Hôpital Saint Joseph dont le soutien m'a portée au cours de l'organisation de cette thèse : Dr Christophe Gaudillat, Dr Jérôme Rizk, Dr Julie Rode, Dr Martin Mouton, Dr Romain Regnault, Dr Allan Lipsker, Dr Mohammed Fennouri, Dr Ali Bourgi, Dr Shahed Borojeni, Dr Haithem Fourati, Valérie Belin et toute l'équipe para médicale.

A mes co internes d'oncologie de l'HEGP : Elise Nassif et Emilie Boissier pour leur aide lors de mon semestre de médecine, et leurs conseils continus à toutes mes questions en oncologie.

A Edouard Auclin, merci pour ta présence motivante avant et pendant l'internat. Sans ton exemple et ton soutien infaillible, je n'aurais probablement pas été urologue.

A Constance Thibault, pour ton accueil dans le service d'oncologie de l'HEGP. Tu as été la première source d'inspiration pour ce sujet de thèse!

A mes amis qui m'avez accompagnés lors de mes études et qui avez toujours su vous adapter à mon emploi du temps compliqué de chirurgien : Aurélia de Larrard, Alexandra Corbett, Nicolas Delanoy, Olivier Guerrier, Marie-Liesse Capelle, Louis Journeau, Laure Chabay.

A Mathias, sans toi je n'aurais jamais survécu à un internat de chirurgie. Merci pour ton écoute et ta compréhension, qui m'ont soutenue dans les pires moments de doute

A ma famille :

Mes parents, toujours présents pour moi ... Merci pour votre éducation qui m'a permis de me construire en tant que femme et médecin, dans le sens du travail accompli.

A Mathilde et Astrid, mes sœurs toujours présentes dans les moments difficiles et pour partager rires et émotions

A mes grands parents, pour leur soutien infailible et la relecture de ma thèse

A mes filles, Ariane et Léonore, pour la joie qu'elles apportent dans ma vie... et pour m'avoir laissée travailler cette thèse tranquille !

Et enfin, à ceux que j'aurais oubliés par mégarde... J'espère que vous ne m'en voudrez pas !

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	p.6
1.1 Epidémiologie des tumeurs de vessie.....	p.6
1.2 Pronostic des tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM).....	p.7
1.2.1 Critères pronostiques cliniques.....	p.7
1.2.2 Critères pronostiques histo-pathologiques.....	p.7
1.2.3 Nouveaux marqueurs et sous-types moléculaires	p.8
1.3 Bilan d'extension des TVIM.....	p.9
1.4 Traitement des TVIM.....	p.9
1.4.1 Prise en charge chirurgicale des TVIM.....	p.9
1.4.1.1 Techniques chirurgicales	
1.4.1.2 Voies d'abord	
1.4.1.3 Lymphadénectomie	
1.4.1.4 Dérivations urinaires	
1.4.2 Chimiothérapie péri opératoire.....	p.11
1.4.2.1. Chimiothérapie néo adjuvante	
1.4.2.2. Chimiothérapie adjuvante	
1.4.2.3. Freins à l'utilisation de la chimiothérapie néo adjuvante	
1.5 Complications péri opératoires de la cystectomie radicale.....	p.15
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	p.17
III. PATIENTS ET METHODES.....	p.18
3.1. Population.....	p.18
3.2. Recueil des données et critères de jugement.....	p.19
3.3. Suivi des patients.....	p.20
3.4. Analyses statistiques.....	p.20
IV. RESULTATS.....	p.22
4.1. Caractéristiques de la population étudiée.....	p.22
4.2. Morbidité péri-opératoire	p.24
4.3. Résultats oncologiques.....	p.26
V. DISCUSSION.....	p.27
5.1. Complications après cystectomie radicale.....	p.27
5.2. Optimisation péri opératoire.....	p.29
5.3. Résultats oncologiques.....	p.30
5.4. Limites de cette étude.....	p.31
VI. CONCLUSION.....	p.32
REFERENCES.....	p.33
ANNEXES.....	p.43

ABREVIATIONS

ASA	American Society of Anesthesiologists
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
CNA	Chimiothérapie Néo Adjuvante
CR	Cystectomie Radicale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society of Medical Oncology
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ET	Ecart-Type
GC	Gemcitabine – Cisplatine
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
IMC	Indice de Masse Corporelle
MVAC	Méthotrexate – Vinblastine -Adriamycine – Cisplatine
MVACdd	Méthotrexate – Vinblastine -Adriamycine – Cisplatine dose dense
PS	Performance Status
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
TVIM	Tumeur de Vessie Infiltrant le Muscle
TVNIM	Tumeur de Vessie Non Infiltrant le Muscle
WHO	World Health Organization

I. INTRODUCTION

1.1 Epidémiologie des tumeurs de vessie

Le cancer de vessie est le 9^e cancer le plus fréquemment diagnostiqué au monde, et la 13^e cause de mortalité par cancer (1). Bien que son incidence soit plus fréquente chez l'homme (2), les formes les plus agressives sont retrouvées chez la femme, avec une prédominance des tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM) dans la population féminine (3). De plus, selon une méta analyse de 2015 ayant inclus 27 912 patients (4), cette sous-population serait susceptible d'avoir un moins bon pronostic à l'issue de la cystectomie.

Les facteurs de risque de cancer de vessie sont essentiellement environnementaux : le tabagisme passif ou actif, ainsi que l'exposition professionnelle aux carcinogènes urothéliaux (5). Ainsi une méta analyse du JAMA de 2011 a montré que le risque de développer un cancer de vessie chez le fumeur actif versus chez le patient n'ayant jamais fumé était multiplié par 2,9 (6) avec une nette corrélation entre la durée du tabagisme et le nombre de cigarettes par jour (7). De même l'exposition professionnelle aux amines aromatiques et aux polycycliques aromatiques hydrocarbonés augmente le risque de cancer de vessie (8) et amène à réaliser une surveillance rapprochée dans ces professions à risque: dans des populations utilisant des teintures à base d'amines aromatiques (coiffure, textile...), ce risque est multiplié par 2.8 après 10 ans d'exposition (9), et par 1,3 et 1,4 pour l'exposition aux polycycliques aromatiques hydrocarbonés, respectivement dans les industries d'aluminium et les fonderies de fer et d'étain (10).

De plus, le régime alimentaire et la sédentarité semblent jouer un rôle important dans la carcinogenèse vésicale, les patients présentant un syndrome métabolique ont un risque 2 fois plus élevé de développer une tumeur de vessie. Ce risque est majoré en cas de diabète ou

d'obésité abdominale (11). En revanche, la pratique d'une activité physique régulière semblerait jouer un rôle protecteur dans la carcinogenèse vésicale (12).

D'autres facteurs de risques ont été mis en évidence : les antécédents d'irradiation pelvienne et, en particulier, prostatique (13, 14), les infections et inflammations vésicales chroniques telles que décrites dans les schistosomiasis urinaires comme la Bilharziose (15) et l'exposition domestique à l'arsenic (16).

Enfin, des études récentes ont suggéré l'implication de facteurs génétiques dans la carcinogenèse urothéliale (17) avec une susceptibilité allélique probable au cancer de vessie (18).

1.2. Pronostic des TVIM

Dans 20% des cas, les tumeurs de vessie se présentent au stade d'emblée invasif du muscle (19) et 45% des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle, à haut risque, progresseront vers un stade infiltrant après 5 ans de suivi, selon les nomogrammes de l'EORTC 2006 (20). Ce risque est diminué à 19,3% après 1 à 3 ans de BCG thérapie intra vésicale d'entretien (21).

1.2.1. Critères pronostiques cliniques

L'âge et le sexe féminin sont des facteurs de mauvais pronostic des TVIM (22) . Ainsi, les femmes présentent une moins bonne survie sans récurrence après cystectomie radicale (4). Le pronostic des TVIM est également altéré chez les patients de plus de 75 ans (23, 24).

1.2.2. Critères pronostiques histo-pathologiques

Le pronostic d'une TVIM dépend principalement de son caractère localisé et de facteurs histo pathologiques.

Les carcinomes urothéliaux représentent 92,3% des tumeurs de vessie. Les formes non urothéliales (carcinomes à différenciation squameuse ou glandulaire, adénocarcinomes, tumeurs neuro endocrines...) sont de moins bon pronostic (25). Parmi les carcinomes urothéliaux, certains sous-types ont un pronostic péjoratif (26) : Pour les tumeurs présentant un important contingent micro papillaire (> 30%), on constate une moins bonne survie sans progression (SSP) que pour les carcinomes urothéliaux purs (27, 28). De même, il existe une tendance accrue à développer des métastases ganglionnaire en cas de sous type plasmocytoïde (29).

Le stade T, le statut ganglionnaire (densité des métastases ganglionnaires, rupture capsulaire) et l'invasion lympho vasculaire sont des facteurs pronostiques indépendants de SSP (30-34). La présence de métastases ganglionnaires occultes, non vues en examen pathologique standard, aurait aussi un impact péjoratif sur la SSP (35).

Il a également été suggéré que les patients présentant une tumeur du trigone vésical étaient plus à risque de métastases ganglionnaires (36).

1.2.3. Nouveaux marqueurs et sous-types moléculaires

Il n'existe à ce jour aucun marqueur moléculaire prédictif de progression, utilisable en routine, en raison de problèmes techniques de reproductibilité (37, 38).

L'intérêt histo pronostique des grades de malignité selon la classification WHO 2016 n'a pas été démontré pour les TVIM (31).

En revanche, depuis 2012, plusieurs études tendent à classer les TVIM selon des sous-types moléculaires (39). Un consensus a été trouvé récemment autour de 5 sous-types (40): le sous-type basal (à différenciation squameuse), de moins bon pronostic car souvent métastatique d'emblée ; le sous-type luminal papillaire (avec mutation de *FGFR-3*) ; le sous-type luminal p53-like, qui semblerait résistant aux chimiothérapies conventionnelles, et notamment à la chimiothérapie néo adjuvante (CNA) à base de cisplatine (41) ; le sous-type infiltré (forte

expression de la réponse immunitaire) ; et le sous-type neuro endocrine. Cette classification est encore, en pratique, peu utilisée mais présente un intérêt thérapeutique à l'heure de l'émergence des thérapies ciblées.

1.3. Bilan d'extension des TVIM

Le diagnostic initial de TVIM se fait lors d'une résection vésicale endoscopique. Selon les recommandations ESMO 2014 (42), le bilan d'extension doit comporter un scanner thoraco-abdomino-pelvien (43) couplé à un temps urographique pour rechercher une tumeur synchrone du haut appareil urinaire (44). L'IRM pelvienne est un bon complément pour déterminer l'invasion locale de la tumeur (stade T) et sa résécabilité (45-47). Certains auteurs ont également suggéré l'utilisation de l'IRM de diffusion pour mettre en évidence une invasion ganglionnaire infra centimétrique (48). Le recours au PET scanner au 18 fluorodeoxyglucose n'a, pour l'heure, pas sa place dans la stadification initiale des TVIM (49, 50).

1.4. Traitement des TVIM

1.4.1. Prise en charge chirurgicale des TVIM

Le traitement de référence des TVIM non métastatiques est la cystectomie radicale (CR) avec dérivation urinaire et lymphadénectomie pelvienne et iliaque (19) : il s'agit d'une intervention lourde et morbide, en particulier dans les populations vieillissantes.

1.4.1.1. Techniques chirurgicales

Chez la femme, il est recommandé de réaliser une pelvectomie antérieure, emportant non seulement la vessie, mais également les ovaires et l'utérus. Cette pratique est néanmoins controversée, notamment chez la femme non ménopausée, car il existe un faible risque de récurrence génitale des TVIM ou de développement d'un cancer génital primitif dans cette sous-population de patientes (51).

Chez l'homme, la chirurgie de référence reste la cysto-prostatectomie, mais il semble que la cystectomie radicale avec conservation prostatique soit une alternative carcinologique acceptable dans une population de patients bien sélectionnée (52), avec de meilleurs résultats fonctionnels sur la continence (en cas d'entérocystoplastie) et la fonction érectile (53, 54).

1.4.1.2. Voies d'abord

Les données récemment publiées n'ont pas permis de mettre en évidence une voie d'abord optimale pour la réalisation de la CR et de la dérivation urinaire. La voie laparoscopique serait une bonne alternative à la laparotomie, avec une tendance à une récupération post opératoire plus rapide (55). La laparoscopie robot-assistée ne semble pas diminuer le taux de complications post opératoires de la CR (56-58), mais cette voie d'abord diminuerait les pertes sanguines per opératoires et le recours à la transfusion (59).

1.4.1.3. Lymphadénectomie

La lymphadénectomie standard est un curage ganglionnaire proximal incluant les territoires ilio-obturbateurs et iliaques externes jusqu'à la partie supérieure de la division de l'artère iliaque commune (60). La présence de métastases ganglionnaires en dehors des territoires de curage pelvien standard, est retrouvée chez 41% des patients (61). Dans le cancer de vessie, le curage ganglionnaire étendu aux vaisseaux iliaques augmente donc la survie (60, 62,

63). Il a été montré une grande variabilité dans le nombre de ganglions retirés dans une même aire anatomique selon les patients (64). Les modalités du curage ganglionnaire ne doivent donc pas s'intéresser au nombre de ganglions retirés, mais à la technique de curage et aux zones ganglionnaires évidées (61). Ainsi le curage ganglionnaire étendu au dessus des bifurcations iliaques et à la région pré sacré est devenu la technique de référence dans la prise en charge chirurgicale des TVIM (65). En revanche, il n'y a pas d'intérêt à étendre la lymphadénectomie au dessus de la bifurcation aortique, au risque d'une morbidité accrue (66).

1.4.1.4. Dérivations urinaires

Le choix du type de dérivation urinaire doit prendre en compte la globalité du patient et nécessite son adhérence au projet thérapeutique (67). Lorsque cela est possible, il est recommandé de privilégier une entéro cystoplastie orthotopique : chez des patients bien sélectionnés, elle améliore significativement la qualité de vie (68). Les dérivations urinaires non continentes, comme l'urétérostomie cutanée trans iléale de type Bricker, restent une bonne alternative en terme de morbidité péri opératoire et de qualité de vie (69). Dans les populations gériatriques, ou en cas de lourdes comorbidités, il est suggéré de proposer plutôt une dérivation urinaire de type urétérostomies cutanées (70) et si possible, extériorisées par un seul orifice stomial (71).

1.4.2. Chimiothérapie péri opératoire

1.4.2.1. Chimiothérapie néo adjuvante

Malgré la cystectomie, la progression métastatique est fréquente, et survient pour plus de la moitié des patients dans les 2 ans après l'intervention (72). La CNA augmente la survie des patients ayant une TVIM localisée.

De nombreuses études et méta analyses ont permis de montrer que l'administration d'une CNA avant la CR permettait un allongement significatif de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP) par rapport aux patients bénéficiant d'une CR seule (73-75), avec un bénéfice absolu à 5 ans de 5% en SG (76, 77) et de 9% en SSP (77, 78). Ainsi la CNA, utilisant une combinaison à base de sels de platine, augmente la SG de 31 mois (79).

Ce bénéfice est d'autant plus important chez les patients ayant un stade pT3 et plus, dont le potentiel micro métastatique est jugé plus important (80). La CNA permettrait de limiter la dissémination de cellules tumorales circulantes lors de la CR et d'éradiquer d'éventuelles micro métastases (72, 81)

La CNA favorise également une diminution du stade histologique T de la tumeur initiale (augmentation du taux de pT0 pré opératoire) (82, 83). Hors, une réponse histologique complète permet une augmentation significative de la survie après CR (84). Grâce à la CNA, une réponse histologique complète peut être obtenue chez près 30% des patients (85), permettant ainsi une réduction absolue du risque de récurrence post CR de 31,1% (80).

En conséquence, le traitement combiné CNA, à base de cisplatine, suivie d'une CR est devenu le traitement de référence des TVIM localisées.

La CNA recommandée actuellement est une combinaison de chimiothérapies à base de cisplatine (76, 81). Il n'a pas été démontré d'efficacité avec les monothérapies à base de sels de platine ou de gemcitabine (73). Le protocole aujourd'hui validé associe du méthotrexate, de la vinblastine, de l'adriamycine et du cisplatine (MVAC) (60).

Les principaux effets indésirables de cette combinaison sont d'ordre hématologiques (les grades 3 ou 4 étant relativement fréquents) et rénaux. Au final, 25% des patients recevant une CNA nécessiteront une réduction de dose ou une interruption du protocole du fait de ces toxicités (60).

Afin d'obtenir de meilleurs résultats de survie et une diminution des toxicités liées à ce protocole, d'autres schémas thérapeutiques ont été étudiés (86) : le protocole gemcitabine-cisplatine (GC), bien que couramment utilisé en pratique clinique, n'a encore jamais démontré son efficacité dans un essai de phase III (60, 87). Il semblerait que cette combinaison soit équivalente au MVAC en terme de réponse histologique et de survie, avec une toxicité équivalente ou moindre (88-90). D'autres associations, utilisant notamment du carboplatine, moins néphro-toxique, n'ont pas réussi à démontrer leur efficacité (86).

Des études récentes se sont aussi intéressées au schéma d'administration du MVAC (91). Le protocole MVAC dose-dense (MVACdd) semble prometteur car il permet de délivrer deux fois la dose de cisplatine et d'adriamycine du protocole standard, en deux fois moins de temps, et avec moins de toxicité (92). De plus, ce protocole aurait tendance à améliorer la SSP et la SG, sans qu'on puisse relever une différence statistiquement significative par rapport au protocole MVAC standard (93).

Enfin il a été montré que la réalisation d'une CNA sub optimale (moins de 3 cycles reçus, utilisation de carboplatine ou réduction de dose) était associée à un pronostic péjoratif, proche des chiffres de survie des patients bénéficiant d'une CR seule (56). Il n'est donc pas licite de proposer une CNA aux patients ne pouvant pas recevoir une combinaison à base de cisplatine (94).

En revanche, chez les patients pouvant recevoir cette combinaison (MVAC), la CNA améliore la survie mais également la qualité de vie après CR, sans entraîner de sur-coût pour la société (95).

1.4.2.2. Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante est, pour l'instant, non recommandée sauf dans des cas très particuliers. En effet, aucune étude de phase III ou méta analyse n'a pu mettre en évidence un

bénéfice évident en terme de SG (96-98). Néanmoins, plusieurs auteurs ont pu montrer une augmentation significative de la SSP à 5 ans (96, 99).

Il est actuellement recommandé de réaliser une chimiothérapie adjuvante chez des patients n'ayant pas eu de CNA et présentant une tumeur à haut risque de récurrence (pT3-4, N+, marges chirurgicales positives) sur l'analyse histologique de la pièce de CR (97, 100, 101). Dans cette population, la chimiothérapie adjuvante permettrait une réduction relative du risque de décès par cancer de 25% (102). Plusieurs protocoles de chimiothérapie, à base de sels de platine, ont été étudiés, mais aucun n'a démontré sa supériorité : cisplatine-gemcitabine, carboplatine-gemcitabine, cisplatine en monothérapie... (98, 103, 104).

Bien que le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante ne soit pas évident, il a été montré que la SSP était significativement améliorée chez les patients recevant une chimiothérapie adjuvante en comparaison aux patients ayant une chimiothérapie différée au moment de la rechute (86, 96).

1.4.2.3. Freins à l'utilisation de la chimiothérapie néo adjuvante

Actuellement, la pratique de la CNA avant CR, pour les patients éligibles à la CNA, varie entre 8,8% et 40,7% (105-107) selon les centres, avec une grande disparité de pratique entre les centres universitaires et les structures locales (108)

Les raisons principalement évoquées, dans le milieu urologique, à l'encontre de la pratique de la CNA sont un risque accru de complications péri opératoires lors d'une intervention déjà, en elle-même, morbide.

En effet, il est souvent redouté que les toxicités de la CNA n'engendrent une altération de l'état général du patient et une dégradation de la fonction rénale pré opératoire compromettant la chirurgie (82) et la récupération post opératoire (106).

De plus, il a été montré, qu'un délai de plus de 12 semaines entre le diagnostic de TVIM et la CR augmentait le risque de progression vers un stade plus avancé de la maladie (109) et avait un impact péjoratif sur la SSP et la SG (110, 111). Ainsi la CNA fait craindre un allongement de ce délai et un retard de prise en charge chez les patients non répondeurs à la chimiothérapie.

Enfin, il a été montré que chez près de 40% des patients initialement éligibles à une CR, cette dernière n'avait pas pu être réalisée en raison de l'altération clinique du patient en fin de CNA, de la survenue d'une progression métastatique ou du refus du patient (95).

1.5. Complications péri opératoires de la cystectomie radicale

Quels que soient la voie d'abord et le mode de dérivation urinaire, la cystectomie radicale reste une intervention avec une importante morbidité, surtout du fait de la complexité de la chirurgie (112). Le taux de complications péri opératoire est élevé, de l'ordre de 48 à 66% (56, 105, 106, 113).

Les complications per opératoires de la CR surviennent chez 5% des patients et sont essentiellement d'ordre hémorragiques et anesthésiques (désaturation, arythmie cardiaque, hypotension) (57, 71). Les complications post opératoires sont variées et nécessitent souvent une prise en charge initiale en unité de soins continus (71, 113) :

- complications infectieuses : pyélonéphrite, pneumopathie, péritonite, fistule urinaire, abcès pelvien.
- complications digestives : iléus, fistule digestive, ulcère gastro duodénal
- complications hémorragiques : hématome pelvien, saignement de l'anastomose digestive
- complications pariétales : abcès de paroi, éviscération, déhiscence de la cicatrice.

- complications du décubitus : phlébite, embolie pulmonaire, désorientation, perte d'autonomie

En moyenne 25,5% des patients subiront une complication post opératoire grave et 8% auront une ré-intervention dans les suites immédiates (114). Le taux de mortalité dans les 30 jours post opératoire est de 2.7% (57, 115). La plupart des complications, et notamment celles liées à un problème de dérivation urinaire, sont en relation avec un score ASA de comorbidités élevé (114, 116).

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

2.1. Objectif principal :

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la CNA sur la morbidité péri opératoire de la CR, en comparant des patients ayant une TVIM traitée par CNA puis CR ou par CR seule.

2.2. Objectifs secondaires :

Nous avons également évalué la réponse à la chimiothérapie et comparé la survie des patients dans les 2 groupes.

III. PATIENTS ET METHODES

3.1. Population

Nous avons inclus rétrospectivement tous les patients consécutifs ayant bénéficié d'une CR avec ou sans CNA préalable entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2015, dans deux centres français. Les indications de CR étaient les mêmes dans les 2 centres : TVIM localement avancée non métastatique (T2 à T4a, N0-X, M0) ou tumeur de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) à haut risque de progression (TVNIM de haut grade histo pathologique, pT1 récidivante, carcinome in situ). Le diagnostic et le stade histo pathologique de la tumeur de vessie avaient été établis par résection endoscopique de vessie. Pour chaque patient, un scanner thoraco abdomino pelvien injecté a été réalisé afin de s'assurer de l'absence d'extension extra vésicale, locorégionale ou à distance.

Dans le groupe CNA-CR, après vérifications des critères d'éligibilité au traitement (Performance Status (PS) selon la classification ECOG-PS ≤ 1 , clairance de la créatininémie ≥ 60 mL/min), tous les patients ont reçu 1 à 6 cycles de CNA en intra veineux selon l'un des protocoles suivant :

- Méthotrexate-Vinblastine-Doxorubicine-Cisplatine (MVAC) : Methotrexate 30 mg/m² à J1-J15- J22 , Vinblastine 3 mg/m², à J2- J15- J22, Doxorubicine 30 mg/m² à J2 et Cisplatine 70 mg/m² à J2, un cycle tous les 28 jours pour un total de 3 à 6 cycles
- MVAC dose-dense (MVACdd) : Methotrexate 30mg/m² à J1, Vinblastine 3 mg/m² à J2, Doxorubicine 30 mg/m² à J2 et Cisplatine 70 mg/m² à J2 sous couvert de G-CSF, 1 cycle tous les 14 jours, pour un total de 6 cycles au plus
- Gemcitabine-Cisplatine (GC) : Gemcitabine 1000 mg/m² à J1, J8, et J15 plus Cisplatine 70 mg/m² à J1 et J2, un cycle tous les 21 jours pour un total de 4 cycles.

Le choix du protocole de chimiothérapie était laissé à la discrétion de l'oncologue référent. Les soins de support spécifiques à chaque protocole ont été conduits en accord avec les recommandations (anti émétiques, facteurs de croissance hématopoïétiques, anti diarrhéiques, prévention des mucites)

Dans les 2 groupes, la cystectomie a été réalisée soit par laparotomie médiane, soit par coelioscopie, ou par laparoscopie robot-assistée. Le choix de la dérivation urinaire était décidé en accord avec le patient. La lymphadénectomie pelvienne étendue était réalisée et incluait les régions obturatrices, iliaques externes, iliaques internes et iliaques primitives jusqu'au croisement urétéral, selon les recommandations.

3.2. Recueil des données et critères de jugement

Les données suivantes ont été recueillies et comparées entre les deux groupes :

- données relatives au patient : âge au diagnostic, sexe, indice de masse corporel (IMC), comorbidités selon le score de Charlson (annexe 1), consommation tabagique en paquets-année.
- données anatomopathologiques : type et sous type histologique de la tumeur, grade histopathologique selon la classification WHO 2004 et pT et pN selon la classification TNM 2010 des tumeurs de vessie (annexe 2), marges histologiques, embolies vasculaires.
- données relatives au protocole de chimiothérapie : nombre de cycles total administré, principales toxicités et grades de sévérité cliniques selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 (annexe 3).
- données péri opératoires et opératoires: paramètres clinico biologiques pré CR, délai entre la fin de la CNA et la CR, voie d'abord de la CR, type de dérivation urinaire, durée de l'intervention (en minutes), pertes sanguines per opératoires (mL), nécessité de transfusion sanguine per opératoire et nombre de culots globulaires transfusés, présence et type complications per

opératoire (plaie digestive, rectale ou vasculaire), En post opératoire, nous avons noté la durée du séjour hospitalier (en jours (j)), la nécessité de transfusion post opératoire, le type de complications selon Clavien-Dindo (annexe 4) à 30 jours, et la survenue de complications tardives au cours du suivi (90 jours).

3.3. Suivi des patients

Les patients ont été suivis selon les recommandations ESMO 2014 par cytologie urinaire, bilan hépatique et mesure de la fonction rénale tous les 3 mois pendant 2 ans. Un scanner thoracique et abdominopelvien avec temps excrétoire tardif a été réalisé tous les 6 mois pendant 2 ans pour rechercher une récurrence loco régionale, une dissémination sur les voies urinaires supérieures ou une progression métastatique. Nous avons recueilli les données oncologiques de survie : survenue d'une première progression (récurrence locale ou évolution métastatique) et sa localisation, délai entre la CR et la survenue de la progression, modalités de traitement de la progression (nombre de ligne de chimiothérapie de sauvetage, chirurgie ou radiothérapie de sauvetage), OS et PFS, statut du patient aux dernières nouvelles.

3.4. Analyses statistiques

Nous avons comparé les variables continues, décrites en moyennes (avec sa écart-type (ET)), par un test de Wilcoxon, et les variables catégorielles (en pourcentage (%)) par un test du χ^2 . Nous avons réalisé une régression logistique pour étudier l'association entre les critères clinico-pathologiques des patients et le risque de complication post opératoire. Les courbes de survie ont été modélisées par la méthode de Kaplan Meier et comparées par un test du log-rank.

Toute valeur de $p < 0.05$ était considérée statistiquement significative. Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.2.2.

IV. RESULTATS

4.1. Caractéristiques de la population de l'étude

Nous avons inclus 199 patients: 48 dans le groupe CNA-CR et 151 dans le groupe CR (figure 1). Les caractéristiques initiales des patients étaient comparables dans les 2 groupes, en ce qui concerne l'âge lors de la CR, le sexe, l'IMC et les comorbidités selon le score de Charlson (Tableau 1). L'histologie de la dernière résection avant CR retrouvait une différence significative dans le stade histo pathologique de la tumeur de vessie, avec 95,8% de tumeurs pT2 dans le groupe CNA-CR alors que le groupe CR incluait 27% de tumeurs pT1 ($p = 0,001$).

Figure 1 : Diagramme de flux

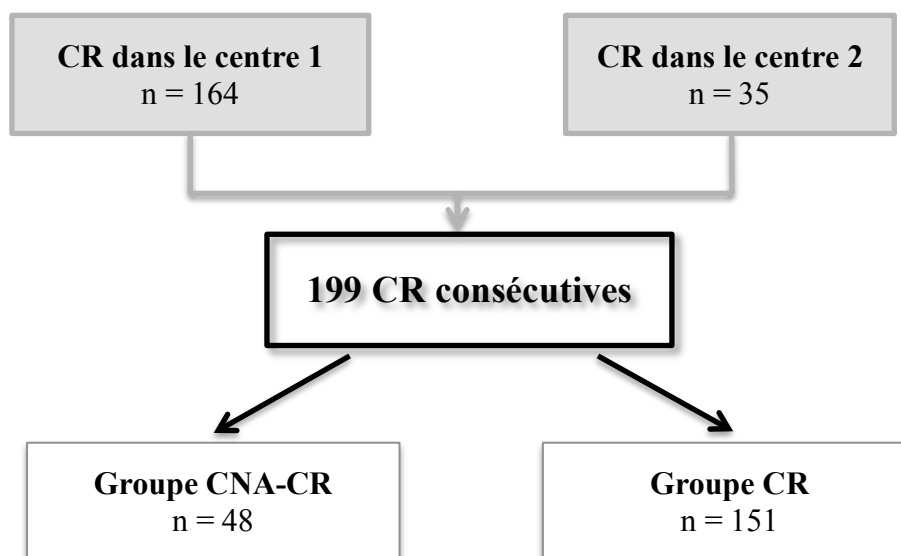


Tableau 1 : caractéristiques des patients

	CNA-CR (n = 48)	CR (n = 151)	p
Age lors de la CR (moyenne en années (ET))	66.31 (10.14)	69.42 (10.02)	p = 0.06
Score de Charlson (moyenne (ET))	4.26 (1.99)	4.39 (5.56)	p = 0.87
IMC (moyenne (ET))	25.05 (4.94)	26.5 (4.72)	p = 0.10
Sexe (%)			p = 0.48
Masculin	39 (81.2)	131 (86.8)	
Féminin	9 (18.8)	20 (13.2)	
Histologie de la dernière résection avant CR (%)			p = 0.001
pT0	0 (0.0)	3 (2.2)	
pTaG3	0 (0.0)	5 (3.6)	
pTisG3	0 (0.0)	1 (0.7)	
pTisG3	1 (2.1)	37 (27.0)	
pT1G3	0 (0.0)	5 (3.6)	
pT2G2	46 (95.8)	82 (59.9)	
pT2G3	1 (2.1)	4 (2.9)	
pT4G3			
Anomalies radiologiques au diagnostic (%)			p = 0.02
Pas d'anomalie	20 (41.7)	101 (66.9)	
Hydronéphrose	13 (27.1)	24 (15.9)	
Envahissement de la graisse péri vésicale	3 (6.2)	8 (5.3)	
Adénopathies pelviennes	9 (18.8)	11 (7.3)	
Métastases	1 (2.1)	2 (1.3)	
Envahissement des organes de voisinage	0 (0.0)	4 (2.6)	
Localisation au haut appareil urinaire	2 (4.2)	1 (0.7)	
Données relatives à la CNA			
Nombre de cycles (moyenne (ET))	4,74 (1.31)	-	
Type de CNA (%)			
MVACdd	40 (83.3)	-	
MVAC	4 (8.3)	-	
GC	4 (8.3)	-	
Patients ayant eu une réduction de dose (%)	26 (54.2)	-	
Toxicités grade 3-4 CTCAE 4.0 (%)			
Neutropénies	12 (25.0)	-	
Thrombopénies	9 (18.8)	-	
Anémies	10 (20)	-	
Nausées-vomissements	5 (10.4)	-	
Diarrhées	1 (2.0)	-	
Mucites	6 (12.5)	-	
Neuropathies	0 (0.0)	-	
Hypoacusies	0 (0.0)	-	

4.2. Morbidité péri-opératoire

Le taux de complications dans les 30 jours post opératoire (tableau 2), tous Clavien confondus, était de 73,9% dans le groupe CNA-CR versus 73,8% dans le groupe CR ($p = 1,0$), avec une majorité de complications de stade Clavien II dans le groupe CNA-CR (52,2%) alors que 21% des complications du groupe CR étaient de stade supérieur à Clavien IIIb ($p = 0,31$). Il n'y avait pas de différence significative dans la durée moyenne d'hospitalisation entre les 2 groupes ($p = 0,5$). Par régression logistique nous avons testé l'association entre la survenue de complications post opératoires et le score de Charlson, l'âge, le sexe du patient, l'IMC et la réalisation d'une CNA. En analyse uni variée (tableau 3), la réalisation d'une CNA avant CR n'était pas associée à un risque accru de complications post opératoires ($p = 0,98$). Seules les comorbidités du patient, reflétées par le score de Charlson, prédisaient une sur morbidité péri opératoire lors de la CR ($p = 0,05$). N'ayant pu identifier qu'un seul facteur prédictif de complications post CR, nous n'avons pas transposé nos résultats dans un modèle multivarié.

Le type de complications était globalement comparable dans les 2 groupes avec une prédominance des complications de type infectieuses (infections urinaires et pneumopathies), digestive (iléus réflexe) et de l'anémie post opératoire

Tableau 2 : Complications post opératoires en fonction de la réalisation d'une CNA avant la CR et résultats histologiques

	CNA-CR (n = 48)	CR (n = 151)	p
Incidence des complications post opératoires (%)	34 (73.9)	104 (73.8)	p = 1.0
Complications selon le score de Clavien-Dindo (%)			p = 0.31
Clavien I	5 (10.9)	18 (12.2)	
Clavien II	24 (52.2)	50 (33.8)	
Clavien IIIa	2 (4.3)	3 (2.0)	
Clavien IIIb	3 (6.5)	16 (10.8)	
Clavien IVa	1 (2.2)	6 (4.1)	
Clavien IVb	0 (0.0)	2 (1.4)	
Clavien V	0 (0.0)	7 (4.7)	
Durée d'hospitalisation (moyenne en jours (SD))	19.3 (7.10)	20.5 (11.86)	p = 0.50
Histologie pT de la CR (%)			p < 0.001
pT0	24 (50.0)	12 (7.9)	
pT1	1 (2.1)	38 (25.2)	
pT2	7 (14.6)	23 (15.2)	
pT3	11 (22.9)	55 (36.4)	
pT4	5 (10.4)	23 (15.2)	
Adénopathies lors de la CR (pN +) (%)	10 (20.8)	43 (31.2)	p = 0.24
Invasion lympho vasculaire lors de la CR (%)	10 (20.8)	42 (30.2)	p = 0.29
Marges vésicales positives lors de la CR (%)	5 (10.4)	22 (14.7)	p = 0.61

Tableau 3 : Variables associées à la survenue de complications périés opératoires en analyse univariée par régression logistique

	OR (97,5% CI)	p
Score de Charlson	1,19 (1,09-1,44)	p = 0.05
Age lors de la CR	1,01 (0,97 - 1,04)	p = 0.52
Sexe	0,75 (0,32 - 1,86)	p = 0.52
IMC	1,03 (0,95 - 1,12)	p = 0.42
Chimiothérapie néo adjuvante	0,99 (0,45 - 2,07)	p = 0.98

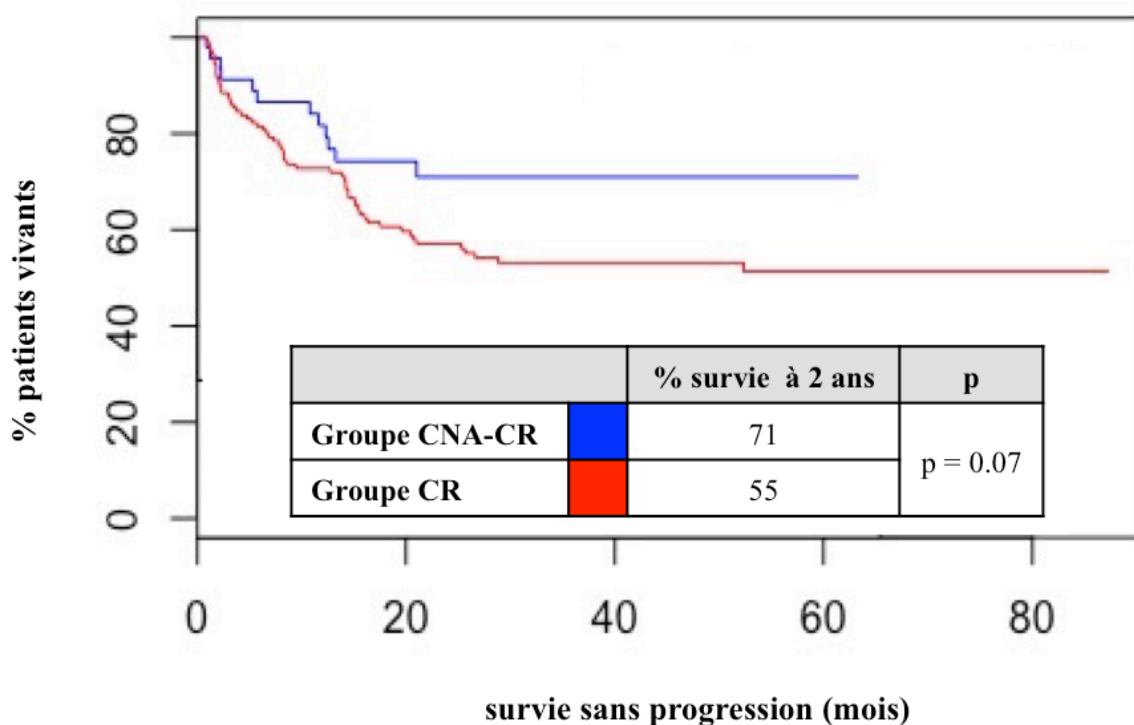
4.3. Résultats oncologiques

Le temps de suivi médian de la cohorte était de 24,9 mois sans différence significative entre les deux groupes ($p=0,55$).

L'analyse histologique de la pièce de cystectomie radicale (tableau 2) retrouvait 50% de tumeurs pT0 dans le groupe CNA-CR contre seulement 7,9% dans le groupe CR ($p < 0.001$), sans différence significative sur l'envahissement ganglionnaire, l'invasion lympho vasculaire ou les marges histologiques.

Dans notre cohorte, nous n'avons pas montré de différence significative en terme de SSP (figure 2), en revanche nous avons noté une forte tendance en faveur de la CNA, avec une survie à 2 ans de 71% dans le groupe CNA-CR versus 55% dans le groupe CR ($p = 0.07$).

Figure 2: Courbes de Kaplan Meier pour la survie sans progression en fonction de l'administration ou non d'une CNA



V. DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons montré que le taux de complications après CR n'était pas significativement différent entre les patients ayant bénéficié une CNA et les patients n'en ayant pas reçu. Bien que recommandée, le faible taux de recours à la chimiothérapie néo adjuvante avant cystectomie radicale conduit donc à s'interroger sur les causes de réticence de la part de la communauté urologique. En effet, dans une étude récente, seuls 17% des patients éligibles à une CNA l'ont reçue (117) . En conséquence, les taux de mortalité après cystectomie radicale sont stables depuis 30 ans, alors que la prise en charge du cancer en général progresse fortement dans d'autres organes (22).

5.1. Complications après cystectomie radicale

Dans notre étude, le taux de complications après CNA n'était pas supérieur aux patients opérés d'emblée. Nous avons retrouvé un taux moyen de complications à 90 jours post CR de 73%, proche des résultats antérieurement publiés sur les complications de la CR pour TVIM (105-107).

Plusieurs études ont montré que, chez les patients bénéficiant d'une CR seule, les comorbidités pré opératoires du patient étaient les principaux facteurs de risque de complications post opératoires (118, 119). Ainsi l'insuffisance rénale, les conduites addictives (consommation alcool tabagique) et les score ASA et Charlson pré opératoire sont à prendre en compte pour prévoir les suites post opératoires de la CR (120, 121). Hors, dans la prise en charge des TVIM, l'urologue est constamment confronté à une population de patients vieillissants avec de nombreux antécédents : 24% des patients éligibles à une CR présentent un score de Charlson supérieur ou égal à 2 (122), et entre 10 et 13% de ces patients sont âgés de plus de 75 ans (115,

123). L'indice de Charlson ajusté à l'âge devient donc l'outil préférentiel d'évaluation des patients avant CR (124, 125). De plus, il a été constaté que le taux de mortalité à 90 jours post opératoire (toute cause confondue) est proche de 13% dans cette population de patients de plus de 75 ans, et que ce taux augmentait avec l'âge et l'état de dénutrition pré opératoire, reflété par le taux d'albumine sérique (124, 126).

Il n'est donc pas surprenant de constater que, dans notre étude, seules les comorbidités du patient étaient associées à la survenue de complications. A l'instar de nos confrères, notre étude n'a pas mis en évidence de majoration significative de la morbidité péri-opératoire chez les patients ayant eu une CNA avant CR (56, 105-107). La CNA n'était pas un facteur de risque indépendant d'allongement de la durée d'intervention ou du séjour hospitalier, ni d'augmentation des complications locales (désunion de cicatrice, infection du site opératoire) (105, 106). Néanmoins, certaines études ont montré que, chez les patients ayant eu une CNA, il y avait un risque accru de transfusion en per opératoire et de lésions nerveuses périphériques du fait de l'adhérence des tissus au cours de l'intervention (106, 107).

Le taux de complications post opératoires dans notre étude était de 73% dans les deux groupes, ce qui est élevé en comparaison à la plupart des données pré existantes (de l'ordre de 52% à 66% (106, 107)). Ceci s'explique possiblement par la collection des données de complications dans les 90 jours post opératoires et la prise en compte de toutes les variations du cours normal du suivi post opératoire (notamment les complications Clavien 1, représentant plus de 10% du taux global). Ainsi une étude récente a obtenu des résultats similaires avec un taux de complications à 30 jours de 66% et à 90 jours de 72.5% (105).

5.2. Optimisation péri opératoire

Bien que la CNA n'ait pas d'impact sur le taux de complications après CR, ce dernier est particulièrement élevé dans les deux cohortes. Des études récentes ont permis de montrer que les patients bénéficiant d'un protocole de réhabilitation post opératoire précoce de type ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) avaient des suites plus simples (127, 128). Cette prise en charge permettait une diminution significative des événements thrombo emboliques post opératoires, des infections, des éviscérations et de la consommation d'opioïdes en post opératoires, entraînant une réduction de la durée de séjour en unité de soins intensifs et en hospitalisation traditionnelle (128, 129). Deux études ont également suggéré que l'administration post opératoire d'un antagoniste des récepteurs aux opioïdes μ , l'alvimopan, favoriserait la reprise du transit intestinal et diminuerait le risque de complications digestives après CR (130, 131). Enfin, la supplémentation péri opératoire par une immuno nutrition assure une meilleure cicatrisation post opératoire et diminue le taux de complications infectieuses post opératoires, notamment à 90 jours (132).

Dans notre étude, le risque de complications post opératoires est majoré chez les patients présentant de lourdes comorbidités. Il semble donc légitime de s'interroger sur le bénéfice du traitement combiné CNA-CR chez ces patients, risquant de recevoir un protocole de chimiothérapie sub optimal et de voir leurs suites opératoires grevées par un taux majoré de complications (56) De plus, dans notre étude, la durée d'hospitalisation moyenne est relativement longue (19 jours) ce qui représente un coût important et contribue à désautonomiser les patients les plus fragiles. Il faudrait donc proposer systématiquement une optimisation péri opératoire dans cette population (23). Il y a également un intérêt à réaliser en pré opératoire une évaluation onco-gériatrique chez les patients âgés, permettant une meilleure gestion des suites post opératoires, notamment sur le plan cognitif (133, 134).

5.3. Résultats oncologiques

Dans notre étude, nous avons atteint un taux réponse histologique complète après CNA de 50%, bien supérieur aux taux retrouvés dans des études similaires utilisant des CNA à base de sels de platine (17 à 31%) (87-90). Ce résultat peut s'expliquer par le faible taux de patients ayant bénéficié d'une CNA sub optimale (plus de 50% de nos patients ont eu au moins 4 cycles de CNA). En effet, avec un taux médian de 3 cycles de chimiothérapie par MVAC ou CG, 2 études ont rapporté une plus faible réponse histologique complète, de l'ordre de 30% à 40% (89, 135). L'étude d'Hinata et al. (56) corrobore notre hypothèse puisque les auteurs ont obtenu un taux de réponse histologique complète comparable au nôtre (48%) après administration d'une CNA optimale (au moins 3 cycles de MVAC ou CG sans réduction de dose). Nos résultats peuvent également s'expliquer par le délai relativement court que nous avons entre le dernier cycle de CNA et la CR (5 semaines en moyenne). Plusieurs études s'accordent sur un délai maximal de 12 semaines entre le diagnostic de TVIM et la CR (109, 110), au delà duquel le pronostic est péjoratif. Il est donc primordial de programmer la CR dès le début de la CNA pour éviter un retard de prise en charge de ces patients.

Bien que non significatif dans notre étude ($p=0,07$) l'obtention d'un taux élevé de réponse complète semble associé à une amélioration de la survie spécifique des patients. Ces résultats sont concordants avec ceux des précédentes études où la SSG à 5 ans double avec l'administration d'une CNA (79, 80, 136). Notre étude n'a malheureusement pas le recul nécessaire ni la puissance suffisante pour mettre en évidence un bénéfice oncologique significatif de la CNA par rapport à la CR seule.

Enfin, compte tenu de la morbidité importante de la CR et du taux élevé de pT0 sur la pièce opératoire, on est exposé à un risque de sur-traitement chirurgical. Il semble alors licite de

réévaluer la possibilité d'un traitement multimodal conservateur avec préservation vésicale (137-139).

5.4. Limites de cette étude

Notre étude présente des limites : son caractère rétrospectif source ce biais, le faible effectif limitant la puissance et expliquant probablement certains résultats non significatifs. De plus, en faisant le choix d'inclure les patients de 2 centres différents, nous nous sommes exposés au risque d'avoir des groupes inhomogènes du fait de disparités de prise en charge des TVNIM à haut risque et des TVIM. En effet, nous avons observé une tendance plus importante à réaliser une cystectomie pour TVNIM à très haut risque dans un des centres, ce qui explique le taux significativement plus élevé de pT1 dans le groupe CR. De manière générale, le caractère rétrospectif des différentes études sur la combinaison CNA-CR, et l'hétérogénéité de prise en charge dans les différents centres rend les analyses statistiques hasardeuses et limite la puissance méthodologique. Il n'y a, à ce jour, pas d'essai contrôlé randomisé ayant étudié spécifiquement le taux de complications après CNA-CR. Compte tenu du bénéfice prouvé de la CNA, un essai de ce type ne semble pas envisageable sur le plan éthique. En voulant étudier en prospectif l'innocuité de la CNA, on risque de s'exposer à un biais de sélection avec, d'un côté, des patients éligibles à la CNA et recevant le traitement de référence CNA-CR, et de l'autre, un groupe contrôle où les patients bénéficiant d'une CR seule soient, en fait, non éligibles à la CNA. Néanmoins les différentes études rétrospectives publiées récemment sur le sujet tendent toutes à corroborer nos résultats (56, 105-107, 117) et nous permettent de conclure que la CNA n'a pas d'impact sur les complications après CR.

VI. CONCLUSION

Notre étude a permis de montrer que la CNA avant CR chez les patients atteints de TVIM n'augmente pas la morbidité post-opératoire. Seules les comorbidités du patient étaient associées à un risque plus important de complications post opératoires. La cystectomie reste toutefois une intervention très morbide nécessitant une sélection soigneuse des patients éligibles à une prise en charge CNA-CR et une réhabilitation péri opératoire des patients les plus à risque.

REFERENCES

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *European urology*. 2017;71(1):96-108.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(6):1374-403.
3. Patafio FM, Robert Siemens D, Wei X, Booth CM. Is there a gender effect in bladder cancer? A population-based study of practice and outcomes. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2015;9(7-8):269-74.
4. Liu S, Yang T, Na R, Hu M, Zhang L, Fu Y, et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. *International urology and nephrology*. 2015;47(6):951-8.
5. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nature clinical practice Urology*. 2006;3(6):327-40.
6. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *Jama*. 2011;306(7):737-45.
7. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2008;122(1):155-64.
8. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *European urology*. 2013;63(2):234-41.
9. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, Dulon M, Nienhaus A. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occupational and environmental medicine*. 2010;67(5):351-8.
10. Rota M, Bosetti C, Boccia S, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review and a meta-analysis to 2014. *Archives of toxicology*. 2014;88(8):1479-90.
11. Montella M, Di Maso M, Crispo A, Grimaldi M, Bosetti C, Turati F, et al. Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder: a case-control study. *BMC cancer*. 2015;15:720.
12. Keimling M, Behrens G, Schmid D, Jochem C, Leitzmann MF. The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *British journal of cancer*. 2014;110(7):1862-70.
13. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2005;174(1):107-10; discussion 10-1.
14. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, Dauer LT, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(3):953-9.

15. Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, El-Bolkainy T, El-Bolkainy NM. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2007;19(2):158-62.
16. Christoforidou EP, Riza E, Kales SN, Hadjistavrou K, Stoltidi M, Kastania AN, et al. Bladder cancer and arsenic through drinking water: a systematic review of epidemiologic evidence. *Journal of environmental science and health Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering*. 2013;48(14):1764-75.
17. Murta-Nascimento C, Silverman DT, Kogevinas M, Garcia-Closas M, Rothman N, Tardon A, et al. Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk? *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007;16(8):1595-600.
18. Figueroa JD, Ye Y, Siddiq A, Garcia-Closas M, Chatterjee N, Prokunina-Olsson L, et al. Genome-wide association study identifies multiple loci associated with bladder cancer risk. *Human molecular genetics*. 2014;23(5):1387-98.
19. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(3):666-75.
20. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *European urology*. 2006;49(3):466-5; discussion 75-7.
21. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G, et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. *European urology*. 2016;69(1):60-9.
22. Abdollah F, Gandaglia G, Thuret R, Schmitges J, Tian Z, Jeldres C, et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. *Cancer epidemiology*. 2013;37(3):219-25.
23. Bolenz C, Ho R, Nuss GR, Ortiz N, Raj GV, Sagalowsky AI, et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. *BJU international*. 2010;106(9):1324-9.
24. Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urologic oncology*. 2004;22(2):86-92.
25. Ploeg M, Aben KK, Hulsbergen-van de Kaa CA, Schoenberg MP, Witjes JA, Kiemeny LA. Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analysis of the Netherlands Cancer Registry. *The Journal of urology*. 2010;183(3):915-20.
26. Hsieh MC, Sung MT, Chiang PH, Huang CH, Tang Y, Su YL. The Prognostic Impact of Histopathological Variants in Patients with Advanced Urothelial Carcinoma. *PloS one*. 2015;10(6):e0129268.
27. Bertz S, Wach S, Taubert H, Merten R, Krause FS, Schick S, et al. Micropapillary morphology is an indicator of poor prognosis in patients with urothelial carcinoma treated with transurethral resection and radiochemotherapy. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2016;469(3):339-44.

28. Keck B, Wach S, Stoehr R, Kunath F, Bertz S, Lehmann J, et al. Plasmacytoid variant of bladder cancer defines patients with poor prognosis if treated with cystectomy and adjuvant cisplatin-based chemotherapy. *BMC cancer*. 2013;13:71.
29. Rice KR, Koch MO, Kao CS, Pedrosa JA, Kaimakliotis HZ, Masterson TA, et al. Lymph node metastases in patients with urothelial carcinoma variants: influence of the specific variant on nodal histology. *Urologic oncology*. 2015;33(1):20.e3-.e9.
30. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thuroff JW, Franzaring L, Fisch M, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *The Journal of urology*. 2004;171(1):139-44.
31. Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, Tiguert R, Sakr W, Wood DP, Jr., et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(7):980-7.
32. Dalbagni G. The management of superficial bladder cancer. *Nature clinical practice Urology*. 2007;4(5):254-60.
33. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *The Journal of urology*. 2001;165(4):1111-6.
34. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2358-65.
35. Jensen JB, Hoyer S, Jensen KM. Incidence of occult lymph-node metastasis missed by standard pathological examination in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2011;45(6):419-24.
36. Svatek RS, Clinton TN, Wilson CA, Kamat AM, Grossman HB, Dinney CP, et al. Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy. *Urology*. 2014;84(5):1147-51.
37. van Rhijn BW, Catto JW, Goebell PJ, Knuchel R, Shariat SF, van der Poel HG, et al. Molecular markers for urothelial bladder cancer prognosis: toward implementation in clinical practice. *Urologic oncology*. 2014;32(7):1078-87.
38. Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38(8):e20-34.
39. Sjodahl G, Lauss M, Lovgren K, Chebil G, Gudjonsson S, Veerla S, et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(12):3377-86.
40. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*. 2017;171(3):540-56.e25.
41. Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer cell*. 2014;25(2):152-65.
42. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25 Suppl 3:iii40-8.

43. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2000;163(6):1693-6.
44. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CC, Takahashi S, Cohan RH. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *European radiology*. 2008;18(1):4-17.
45. Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. *European radiology*. 1996;6(2):129-33.
46. Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, Mulcahy KA, Bankart MJ. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clinical radiology*. 2011;66(12):1140-5.
47. Mallampati GK, Siegelman ES. MR imaging of the bladder. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2004;12(3):545-55, vii.
48. Thoeny HC, Froehlich JM, Triantafyllou M, Huesler J, Bains LJ, Vermathen P, et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2014;273(1):125-35.
49. Lu YY, Chen JH, Liang JA, Wang HY, Lin CC, Lin WY, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *European journal of radiology*. 2012;81(9):2411-6.
50. Yang Z, Cheng J, Pan L, Hu S, Xu J, Zhang Y, et al. Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration-voiding-refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer? *Annals of nuclear medicine*. 2012;26(7):571-7.
51. Ali-El-Dein B, Abdel-Latif M, Mosbah A, Eraky I, Shaaban AA, Taha NM, et al. Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women: is it mandatory to remove these organs routinely? *The Journal of urology*. 2004;172(3):885-7.
52. Mertens LS, Meijer RP, de Vries RR, Nieuwenhuijzen JA, van der Poel HG, Bex A, et al. Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. *The Journal of urology*. 2014;191(5):1250-5.
53. Muto G, Collura D, Rosso R, Giacobbe A, Muto GL, Castelli E. Seminal-sparing cystectomy: technical evolution and results over a 20-year period. *Urology*. 2014;83(4):856-61.
54. Stein JP, Hautmann RE, Penson D, Skinner DG. Prostate-sparing cystectomy: a review of the oncologic and functional outcomes. Contraindicated in patients with bladder cancer. *Urologic oncology*. 2009;27(5):466-72.
55. Tang K, Li H, Xia D, Hu Z, Zhuang Q, Liu J, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PloS one*. 2014;9(5):e95667.
56. Hinata N, Hussein AA, George S, Trump DL, Levine EG, Omar K, et al. Impact of suboptimal neoadjuvant chemotherapy on peri-operative outcomes and survival after robot-assisted radical cystectomy: a multicentre multinational study. *BJU international*. 2017;119(4):605-11.
57. Bochner BH, Sjoberg DD, Laudone VP. A randomized trial of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. *The New England journal of medicine*. 2014;371(4):389-90.

58. Fahmy O, Asri K, Schwentner C, Stenzl A, Gakis G. Current status of robotic assisted radical cystectomy with intracorporeal ileal neobladder for bladder cancer. *Journal of surgical oncology*. 2015;112(4):427-9.
59. Wilson TG, Guru K, Rosen RC, Wiklund P, Annerstedt M, Bochner BH, et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *European urology*. 2015;67(3):363-75.
60. Chou R, Selph SS, Buckley DI, Gustafson KS, Griffin JC, Grusing SE, et al. Treatment of muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. *Cancer*. 2016;122(6):842-51.
61. Dorin RP, Daneshmand S, Eisenberg MS, Chandrasoma S, Cai J, Miranda G, et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. *European urology*. 2011;60(5):946-52.
62. Larre S, Quintens H, Houede N, Comperat E, Roy C, Pignot G, et al. [Benefit of bladder and upper urinary tract urothelial tumors lymph node dissection: review from the Bladder Cancer Committee of the French National Association of Urology ("CC-AFU Vessie")]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2012;22(7):380-7.
63. Bruins HM, Veskimae E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *European urology*. 2014;66(6):1065-77.
64. Davies JD, Simons CM, Ruhotina N, Barocas DA, Clark PE, Morgan TM. Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. *Urology*. 2013;81(2):358-63.
65. Simone G, Papalia R, Ferriero M, Guaglianone S, Castelli E, Collura D, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2013;20(4):390-7.
66. Jensen JB, Ulhoi BP, Jensen KM. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2012;19(1):39-47.
67. Ahmadi H, Skinner EC, Simma-Chiang V, Miranda G, Cai J, Penson DF, et al. Urinary functional outcome following radical cystoprostatectomy and ileal neobladder reconstruction in male patients. *The Journal of urology*. 2013;189(5):1782-8.
68. Leuret T, Herve JM, Yonneau L, Molinie V, Barre P, Lugagne PM, et al. After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? *European urology*. 2002;42(4):344-9; discussion 9.
69. Stenzl A. Bladder substitution. *Current opinion in urology*. 1999;9(3):241-5.
70. Berger I, Wehrberger C, Ponholzer A, Wolfgang M, Martini T, Breinl E, et al. Impact of the use of bowel for urinary diversion on perioperative complications and 90-day mortality in patients aged 75 years or older. *Urologia internationalis*. 2015;94(4):394-400.
71. Longo N, Imbimbo C, Fusco F, Ficarra V, Mangiapia F, Di Lorenzo G, et al. Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy. *BJU international*. 2016;118(4):521-6.
72. Kageyama Y, Kihara K. [Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2001;28(12):1838-44.

73. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9373):1927-34.
74. Neoadjuvant cisplatin for advanced bladder cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):Cd001426.
75. WITHDRAWN: Neoadjuvant cisplatin for advanced bladder cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(6):Cd001426.
76. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(2):Cd005246.
77. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *European urology*. 2005;48(2):202-5; discussion 5-6.
78. Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer -- Nordic cystectomy trial 2. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2002;36(6):419-25.
79. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;349(9):859-66.
80. Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, Wahlqvist R, Ullen A, Nilsson S, et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. *European urology*. 2012;61(6):1229-38.
81. Alfred Witjes J, Lebret T, Comperat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *European urology*. 2017;71(3):462-75.
82. Narayan V, Vaughn D. Pharmacokinetic and toxicity considerations in the use of neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2015;11(5):731-42.
83. Kitamura H, Tsukamoto T, Shibata T, Masumori N, Fujimoto H, Hirao Y, et al. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0209. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(6):1192-8.
84. Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, Clarke NW, Daneshmand S, Galsky MD, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *European urology*. 2012;62(3):523-33.
85. Scattoni V, Bolognesi A, Cozzarini C, Francesca F, Grasso M, Galli L, et al. Neoadjuvant CMV chemotherapy plus radical cystectomy in locally advanced bladder cancer: the impact of pathologic response on long-term results. *Tumori*. 1996;82(5):463-9.
86. von der Maase H. Current and future perspectives in advanced bladder cancer: is there a new standard? *Seminars in oncology*. 2002;29(1 Suppl 3):3-14.
87. Yeshchina O, Badalato GM, Wosnitzer MS, Hrubby G, RoyChoudhury A, Benson MC, et al. Relative efficacy of perioperative gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin in the management of locally advanced urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*. 2012;79(2):384-90.
88. Fairey AS, Daneshmand S, Quinn D, Dorff T, Dorin R, Lieskovsky G, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs. methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin for muscle-invasive urothelial carcinoma

of the bladder: a retrospective analysis from the University of Southern California. *Urologic oncology*. 2013;31(8):1737-43.

89. Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, Harshman LC, Crabb SJ, Wong YN, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*. 2015;121(15):2586-93.
90. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, Mertens LS, Dinney CP, Mir MC, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *European urology*. 2015;67(2):241-9.
91. Blick C, Hall P, Pwint T, Al-Terkait F, Crew J, Powles T, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (AMVAC) as neoadjuvant chemotherapy for patients with muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*. 2012;118(16):3920-7.
92. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(10):2638-46.
93. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006;42(1):50-4.
94. Murasawa H, Koie T, Ohyama C, Yamamoto H, Imai A, Hatakeyama S, et al. The utility of neoadjuvant gemcitabine plus carboplatin followed by immediate radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer who are ineligible for cisplatin-based chemotherapy. *International journal of clinical oncology*. 2017;22(1):159-65.
95. Stevenson SM, Danzig MR, Ghandour RA, Deibert CM, Decastro GJ, Benson MC, et al. Cost-effectiveness of neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Urologic oncology*. 2014;32(8):1172-7.
96. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(1):76-86.
97. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2000;11(7):851-6.
98. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(3):695-700.
99. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *European urology*. 2014;66(1):42-54.

100. Cohen SM, Goel A, Phillips J, Ennis RD, Grossbard ML. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *The oncologist*. 2006;11(6):630-40.
101. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, Sfakianos JP, McBride RB, Tsao CK, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(8):825-32.
102. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *European urology*. 2005;48(2):189-99; discussion 99-201.
103. Lehmann J, Retz M, Wiemers C, Beck J, Thuroff J, Weining C, et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(22):4963-74.
104. Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, Climent MA, Gonzalez-Larriba JL, Carles J, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer*. 2002;95(4):751-7.
105. Gandaglia G, Popa I, Abdollah F, Schiffmann J, Shariat SF, Briganti A, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on perioperative outcomes in patients who have bladder cancer treated with radical cystectomy: a population-based study. *European urology*. 2014;66(3):561-8.
106. Johnson DC, Nielsen ME, Matthews J, Woods ME, Wallen EM, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer does not increase risk of perioperative morbidity. *BJU international*. 2014;114(2):221-8.
107. Tyson MD, 2nd, Bryce AH, Ho TH, Carballido EM, Castle EP. Perioperative complications after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for bladder cancer. *The Canadian journal of urology*. 2014;21(3):7259-65.
108. Rose TL, Deal AM, Basch E, Godley PA, Rathmell WK, Kim WY, et al. Neoadjuvant chemotherapy administration and time to cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: An evaluation of transitions between academic and community settings. *Urologic oncology*. 2015;33(9):386.e1-6.
109. Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *The Journal of urology*. 2003;169(1):110-5; discussion 5.
110. Gore JL, Lai J, Setodji CM, Litwin MS, Saigal CS. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer*. 2009;115(5):988-96.
111. Nielsen ME, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Lotan Y, Bastian PJ, Lerner SP, et al. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU international*. 2007;100(5):1015-20.
112. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, Lerner SP, Mansson W, Sagalowsky A, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *European urology*. 2010;57(6):983-1001.
113. Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, Ahmed K, Agarwal P, Balbay MD, et al. Complications after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *European urology*. 2013;64(1):52-7.

114. Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M, Rischmann P, Sarramon J, Schulman C. Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. *European urology*. 2001;39(1):79-84.
115. May M, Fuhrer S, Braun KP, Brookman-Amissah S, Richter W, Hoschke B, et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2007;33(6):764-73; discussion 74-6.
116. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *European urology*. 2008;53(4):834-42; discussion 42-4.
117. Krabbe LM, Westerman ME, Margulis V, Raj GV, Sagalowsky AI, Courtney K, et al. Changing trends in utilization of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *The Canadian journal of urology*. 2015;22(4):7865-75.
118. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
119. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Thuret R, Djahangirian O, Jeldres C, et al. Development and validation of a reference table for prediction of postoperative mortality rate in patients treated with radical cystectomy: a population-based study. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(1):309-17.
120. Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Pycha A, Comploj E, et al. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU international*. 2012;110(6 Pt B):E222-7.
121. Djaladat H, Bruins HM, Miranda G, Cai J, Skinner EC, Daneshmand S. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. *BJU international*. 2014;113(6):887-93.
122. Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2003;169(1):105-9.
123. Game X, Soulie M, Seguin P, Vazzoler N, Tollon C, Pontonnier F, et al. Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. *European urology*. 2001;39(5):525-9.
124. Garg T, Chen LY, Kim PH, Zhao PT, Herr HW, Donat SM. Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy. *BJU international*. 2014;113(6):918-23.
125. Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Donat SM, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer*. 2008;112(11):2384-92.
126. Morgan TM, Keegan KA, Barocas DA, Ruhotina N, Phillips SE, Chang SS, et al. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2011;186(3):829-34.
127. Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) society recommendations. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2013;32(6):879-87.

128. Karl A, Buchner A, Becker A, Staehler M, Seitz M, Khoder W, et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *The Journal of urology*. 2014;191(2):335-40.
129. Xu W, Daneshmand S, Bazargani ST, Cai J, Miranda G, Schuckman AK, et al. Postoperative Pain Management after Radical Cystectomy: Comparing Traditional versus Enhanced Recovery Protocol Pathway. *The Journal of urology*. 2015;194(5):1209-13.
130. Lee CT, Chang SS, Kamat AM, Amiel G, Beard TL, Fergany A, et al. Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *European urology*. 2014;66(2):265-72.
131. Kauf TL, Svatek RS, Amiel G, Beard TL, Chang SS, Fergany A, et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor antagonist, is associated with reduced costs after radical cystectomy: economic analysis of a phase 4 randomized, controlled trial. *The Journal of urology*. 2014;191(6):1721-7.
132. Hamilton-Reeves JM, Bechtel MD, Hand LK, Schleper A, Yankee TM, Chalise P, et al. Effects of Immunonutrition for Cystectomy on Immune Response and Infection Rates: A Pilot Randomized Controlled Clinical Trial. *European urology*. 2016;69(3):389-92.
133. Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M, Carnes M, Hamdy RC, Hsieh F, et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. *The New England journal of medicine*. 2002;346(12):905-12.
134. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS one*. 2014;9(12):e115060.
135. Pokuri VK, Syed JR, Yang Z, Field EP, Cyriac S, Pili R, et al. Predictors of Complete Pathologic Response (pT0) to Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Carcinoma. *Clinical genitourinary cancer*. 2016;14(1):e59-65.
136. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Vavassori I, Barni S. Correlation of pathologic complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer treated with cystectomy: a meta-analysis. *European urology*. 2014;65(2):350-7.
137. de la Rosa F, Garcia-Carbonero R, Passas J, Rosino A, Lianes P, Paz-Ares L. Primary cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy with selective bladder preservation for muscle invasive carcinoma of the bladder: long-term followup of a prospective study. *The Journal of urology*. 2002;167(6):2413-8.
138. George L, Bladou F, Bardou VJ, Gravis G, Tallet A, Alzieu C, et al. Clinical outcome in patients with locally advanced bladder carcinoma treated with conservative multimodality therapy. *Urology*. 2004;64(3):488-93.
139. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, Schnetzer S, Giannarelli D, Emiliozzi P, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer*. 2003;97(7):1644-52.

ANNEXES

Annexe 1 : score de comorbidité de Charlson

Items	Pondération
Infarctus du myocarde	1 point
Insuffisance cardiaque congestive	1 point
Maladies vasculaires périphériques	1 point
Maladies cérébro-vasculaires (sauf hémiplegie)	1 point
Démence	1 point
Maladies pulmonaires chroniques	1 point
Maladies du tissu conjonctif	1 point
Ulcères oeso-gastro-duodénaux	1 point
Diabète sans complication	1 point
Maladies hépatiques légères	1 point
Hémiplegie	2 points
Maladies rénales modérées ou sévères	2 points
Diabète avec atteinte d'organe cible	2 points
Cancer	2 points
Leucémie	2 points
Lymphome	2 points
Myélome Multiple	2 points
Maladie hépatique modérée ou sévère	3 points
Tumeur métastasée	6 points
SIDA	6 points

From : Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83

Annexe 2 : classification TNM 2010 des tumeurs de vessie

Stade	Description
pT	Tumeur primitive
T0	Absence de tumeur primitive
Ta	Tumeur papillaire non invasive
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : tumeur plane
T1	Tumeur envahissant le chorion
T2	Tumeur envahissant la musculature
T2a	Tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne)
T2b	Tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)
T3	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical
T3a	Envahissement microscopique
T3b	Envahissement macroscopique (masse extravésicale)
T4	Envahissement d'un organe périvésical ou de la paroi
T4a	Prostate / Utérus / Vagin
T4b	Paroi pelvienne / Paroi abdominale
N	Extension régionale ganglionnaire clinique et radiologique
N0	Pas d'extension ganglionnaire régionale
N1	1 seul ganglion atteint (Atteinte des ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou pré-sacrés)
N2	Plusieurs ganglions atteints (Atteinte des ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou pré-sacrés)
N3	1 ou plusieurs ganglions (Atteinte des ganglions de l'iliaque commune)
M	Extension métastatique à distance
M0	Absence de métastase distante
M1	Métastase à distance

Annexe 3 : Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 (US Department of Health and Human Services)

<p>Definitions</p> <p>A brief definition is provided to clarify the meaning of each AE term.</p> <p>Grades</p> <p>Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:</p> <p>Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.</p> <p>Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.</p> <p>Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.</p> <p>Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.</p> <p>Grade 5 Death related to AE.</p> <p>A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.</p> <p>A single dash (-) indicates a grade is not available.</p>	<p>Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.</p> <p>Grade 5</p> <p>Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.</p> <p>Activities of Daily Living (ADL)</p> <p>*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.</p> <p>**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.</p>
---	--

Annexe 4 : Score de complications de Clavien Dindo

Grade	Définition	Exemples
Grade I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
IIIa	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
IIIb	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
IVa	Défaillance d'un organe	Dialyse
IVb	Défaillance multi-viscérale	
Grade V	Décès	
Suffixe d	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

Impact de la chimiothérapie néo adjuvante sur la morbidité péri opératoire de la cystectomie pour tumeur de vessie infiltrant le muscle.

Introduction : La chimiothérapie néo adjuvante (CNA) est le traitement de référence avant cystectomie radicale (CR) pour tumeurs infiltrantes de vessie (TVIM). Nous avons comparé la morbidité péri-opératoire entre les patients ayant reçu une CNA avant CR et les patients traités par CR seule.

Patients et Méthodes : Tous les patients consécutifs ayant eu une CR pour TVIM dans deux centres entre le 1^{er} janvier 2008 et 31 décembre 2015 ont été inclus rétrospectivement. Les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et péri-opératoires des patients traités par CNA (groupe CNA-CR) ont été comparées au groupe CR seule (groupe CR). Les patients du groupe CNA-CR ont reçu entre 1 et 6 cycles de chimiothérapie par MVAC, MVAC dose dense ou gemcitabine-cisplatine. Nous avons identifié les facteurs associés à la survenue de complications péri opératoires par régression logistique.

Résultats : 199 patients ont été inclus : 48 dans le groupe CNA-CR et 151 dans le groupe CR. Le taux de complications tous Clavien confondus était de 73.9% dans le groupe CNA-CR et 73.8% dans le groupe CR ($p=1.0$). Il n'existait pas de différence sur la durée moyenne d'hospitalisation (19.26 ± 7.10 jours dans le groupe CNA-CR contre 20.49 ± 11.86 jours ($p = 0.5$)). En analyse multivariée, seul le score de Charlson était associé à la morbidité péri opératoire ($p = 0.05$), contrairement à la réalisation d'une CNA ($p = 0.98$). Le taux de tumeurs pT0 était significativement supérieur dans le groupe CNA (50% vs 7%, $p < 0.001$).

Conclusion : La CNA n'entraîne pas de sur morbidité lors de la CR. Seules les comorbidités du patient sont associées à un risque accru de complications péri opératoires.

MOTS CLES : Chimiothérapie néo adjuvante, cancer de vessie, cystectomie

Impact of neo adjuvant chemotherapy on the peri operative morbidity of radical cystectomy for non invasive bladder cancer

Introduction: Platinum-based neo adjuvant chemotherapy (NAC) before radical cystectomy (RC) is the gold standard in the treatment of muscle invasive bladder cancer (MIBC). We aimed to compare the peri operative morbidity in patients treated by NAC then RC and patients having RC alone.

Methods: Between 1st January 2008 and 31st December 2015, we retrospectively included consecutive patients performing RC for MIBC in 2 centres. We collected clinical, pathological and peri operative data (30-day post operative complications according to the Clavien-Dindo score, delayed complications, pathological results). Patients treated by NAC (NAC-RC group) before RC were compared to patients performing RC alone. The NAC-RC group received 1 to 6 cycle of high-dose MVAC, MVAC or gemcitabine-cisplatine chemotherapy. Logistic regression identified independent factors of peri operative complications.

Results: We included 199 patients : 48 in the NAC-RC group and 151 in the RC group. Complications rate was 73.9% in the NAC-RC group versus 73.8% in the RC group ($p = 1.0$). In multivariate analyses, only the Charlson score was associated with an increased risk of peri operative complications ($p= 0.05$). pT0 tumour rate was significantly higher in the NAC-RC group (50% vs 7%, $p < 0.001$).

Conclusion: NAC does not increase the peri operative morbidity of the RC.

Patients' pre operative comorbidities is the main risk factor for peri operative complications.

KEY WORDS: neo adjuvant chemotherapy, cystectomy, bladder cancer

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06