HAL
open science

Impact de la sarcopénie sur la fonction rénale au cours de la chimiothérapie néoadjuvante et sur les complications post cystectomie des patients pris en charge pour une tumeur de la vessie infiltrant le muscle vésical localisée

Pierre Régnier

To cite this version:

Pierre Régnier. Impact de la sarcopénie sur la fonction rénale au cours de la chimiothérapie néoadjuvante et sur les complications post cystectomie des patients pris en charge pour une tumeur de la vessie infiltrant le muscle vésical localisée. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02317062

HAL Id: dumas-02317062

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02317062v1

Submitted on 15 Oct 2019

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.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

Pierre REGNIER

Né le 25 Janvier 1988 à Toulon

Interne des Hôpitaux

D.E.S. Chirurgie Générale

D.E.S.C. Urologie

IMPACT DE LA SARCOPENIE SUR LA FONCTION RENALE AU COURS DE LA CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE ET SUR LES COMPLICATIONS POST CYSTECTOMIE DES PATIENTS PRIS EN CHARGE POUR UNE TUMEUR DE LA VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE VESICAL LOCALISEE

**SOUTENUE ET PRESENTEE PUBLIQUEMENT A
LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE
LE 21 SEPTEMBRE 2018**

Monsieur le Professeur Jean AMIEL	Président du Jury
Monsieur le Professeur Daniel CHEVALLIER	Assesseur
Monsieur le Professeur Jacques TOUBOL	Assesseur
Monsieur le Professeur Patrick BAQUÉ	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Michel HANNOUN-LEVI	Assesseur
Madame le Docteur Géraldine PIGNOT	Directeur de Thèse

« L'art de la médecine consiste à distraire le malade pendant que la nature le guérit. »

Voltaire

TABLE DES MATIERES

Remerciements 4

Liste des enseignants à la Faculté de Médecine de Nice 5

CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LES TUMEURS DE LA VESSIE ET SUR LA SARCOPENIE ... 12

I- Généralités sur les tumeurs de la vessie 13

I.1- Epidemiologie 13

I.1.1- Incidence et prévalence 13

I.1.2- Histoire naturelle des tumeurs de la vessie 14

I.1.3- Mortalité 15

I.2- Facteurs de risque et prevention 16

I.3- Diagnostic et prise en charge initiale 17

I.3.1- Signes cliniques 17

I.3.2- Bilan diagnostic 17

I.3.4- Résection Trans-Urétrale de Vessie initiale (RTUV) 18

I.3.5- Instillation post-opératoire précoce (IPOP) de Mitomycine C 19

I.3.6- Résection Trans-Urétrale de Vessie second look 19

I.4- Classification TNM 2009 des carcinomes urothéliaux de la vessie 20

I.5- Types histologiques 21

I.6- Prise en charge thérapeutique des tumeurs de la vessie infiltrant le muscle 21

I.6.1- Chimiothérapie néo-adjuvante 21

I.6.2- Cystectomie totale 23

II- Généralités sur la sarcopénie 27

II.1- Définition 27

II.2- Physiopathologie 27

II.3- Modalités d'évaluation de la sarcopénie 28

II.4- Prévalence de la sarcopénie chez les patients atteints de cancers 30

II.5- Impact de la sarcopénie sur la toxicité des traitements 30

II.6- Sarcopénie et tumeurs de la vessie 31

CHAPITRE 2: ARTICLE EN SOUMISSION **40**

Abstract **42**

I- Introduction **44**

II- Materials and methods **45**

II.1- Patients and samples 45

II.2- Skeletal Muscle Index score 45

II.3- Kidney failure evaluation 46

II.4- Complications evaluation 46

II.5- Statistical analysis 46

III- Results **47**

III.1- Population characteristics 47

III.2- Inter-observer reproducibility of Skeletal Muscle Index score 49

III.3- Variation of sarcopenia comparing before and after NAC 49

III.4- Impact of sarcopenia on kidney function variation during NAC 49

III.5- Impact of sarcopenia on postoperative complications 50

III.6- Oncological outcomes 52

IV- Discussion **55**

V- Conclusion **57**

Serment d'Hippocrate **61**

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean AMIEL,

Vous m'avez fait l'honneur de présider cette thèse. Merci de votre accueil dans votre service il y a 5 ans. Votre bienveillance et votre rigueur font de vous un exemple.

A Monsieur le Professeur Daniel CHEVALLIER,

Merci de m'avoir fait confiance durant ces années passées à vos côtés. La pédagogie avec vous devient un art.

A Monsieur le Professeur Jacques TOUBOL,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous ai connu bien avant mon entrée en Urologie et en médecine même. Je ne pouvais passer cette étape sans vous à mes côtés.

A Monsieur le Professeur Patrick BAQUÉ,

Merci de votre accueil dans votre service au début de mon internat. Vous m'aviez alors expliqué que l'internat sert à se trouver des modèles. Vous en êtes clairement un.

A Monsieur le Professeur Jean-Michel HANNOUN-LEVI,

Merci de m'avoir accueilli au sein de votre équipe ces 6 derniers mois. Vos connaissances et vos qualités humaines forcent mon admiration.

A Madame le Docteur Géraldine PIGNOT,

Un grand merci à la meilleure directrice de thèse que l'on puisse espérer. Je suis fier d'avoir étudié ce sujet avec toi et j'espère qu'il fera un beau papier. Merci de ton accueil à Marseille pendant 6 mois, ta disponibilité et la confiance que tu m'as accordé.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

DOYEN	Pr. BAQUÉ Patrick
VICES DOYENS	
Pédagogie	Pr. ALUNNI Véronique
Recherche	Pr DELLAMONICA jean
Chargé de mission projet Campus	Pr. PAQUIS Philippe
Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël
	M. RAMPAL Patrick
	M. BENCHIMOL Daniel

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme	SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M. ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme HURST Samia	Thérapeutique (48.04)
M. PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François	Médecine Interne
M. BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M. JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M. ODIN Guillaume	Chirurgie Maxilo-faciale
M. PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M. PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

PROFESSEURS HONORAIRES

M ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude
M. DOLISI Claude
M . FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. HARTER Michel
M. JOURDAN Jacques
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONNE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. HONORAIRES

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

CHAPITRE 1

GENERALITES SUR LES TUMEURS DE LA VESSIE ET SUR LA SARCOPENIE

I- GENERALITES SUR LES TUMEURS DE LA VESSIE

I.1- EPIDEMIOLOGIE

I.1.1- Incidence et prévalence

Le cancer de la vessie est une pathologie fréquente représentant le second cancer urologique après le cancer de la prostate. Son incidence en France en 2017 selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) était de 13338 nouveaux cas. Le cancer de la vessie est plus fréquent chez l'homme avec en France 10684 nouveaux cas chez les hommes contre 2654 nouveau cas chez les femmes en 2017. Il se place donc au quatrième rang des cancers chez l'homme en incidence et au douzième rang chez la femme. [1]

Le taux d'incidence a baissé de 0,4% entre par an entre 1984 et 2012 pour les deux sexes. Sur la période récente, entre 2005 et 2012, on retrouve une majoration de la baisse de l'incidence chez l'homme de l'ordre de 1,4% par an. Cependant chez la femme on observe une augmentation de l'incidence de l'ordre de 0,9% par an. [2]

L'incidence du cancer de la vessie chez la femme présente des variations entre les départements français mais celles-ci sont difficiles à interpréter en raison notamment de problèmes de définition de ce cancer qui peuvent avoir un impact sur sa notification dans les bases de données administratives. Chez l'homme, la modélisation départementale n'est pas valide. [3]

Parmi les pays de l'Union européenne, la France présente le 22e taux d'incidence le plus élevé chez l'homme et le 26e chez la femme. [1]
Dans le monde, 430 000 nouveaux cas sont observés en 2012. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Europe et en Amérique du Nord pour les deux sexes et les taux les plus faibles en Asie pour les deux sexes.

La prévalence totale est estimée en 2008 à 92 172 personnes, dont 78 441 hommes et 13 731 femmes. Elle correspond au nombre de personnes atteintes ou ayant été atteintes d'une pathologie cancéreuse et vivantes à une date donnée, quelle que soit l'antériorité du diagnostic.

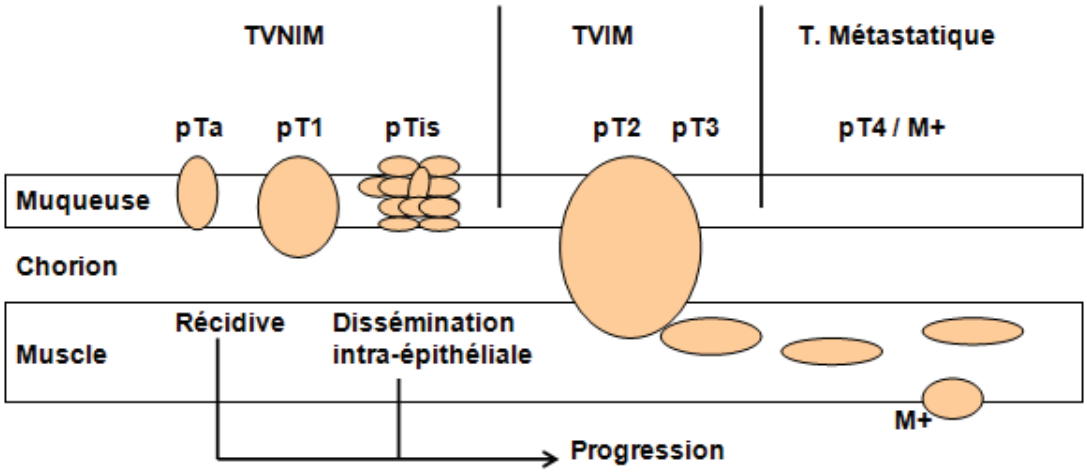
I.1.2- Histoire naturelle des tumeurs de la vessie

Les tumeurs de vessie sont hétérogènes, elles sont classées en deux catégories : les tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) et les tumeurs vésicales infiltrant le muscle (TVIM). Il est généralement admis que 60 à 70% des nouveaux cas de tumeur de vessie sont diagnostiqués au stade non infiltrant (50% pTa, 20% pT1).

Les tumeurs n'infiltrant pas le muscle ont deux principaux risques : la récidive et la progression.
La majorité des TVNIM est bien différenciée, de bas grade, et accessible à un traitement conservateur. Le pronostic est alors favorable avec un risque de décès spécifique à 10 ans de l'ordre de 5 à 12%.
Les tumeurs de haut grade et de stade élevé (pT1), ou le carcinome in situ (pTis), sont de plus mauvais pronostic. Le risque de progression à 5 ans est alors de 40% et le risque de décès spécifique à 10 ans de 36%. [4]

Les tumeurs infiltrantes de vessie (30 % des cas) peuvent résulter de l'évolution vers l'infiltration d'une tumeur non infiltrante, mais, le plus souvent, il s'agit de tumeurs d'emblée infiltrantes.
La survie à 5 ans est de l'ordre de 80% si la tumeur ne dépasse pas le plan musculaire (≤ pT2b). Elle est de 30% en cas d'atteinte de la graisse péri-vésicale (pT3) et à environ 5% lorsqu'il existe des métastases (N+, M+). [5]

Enfin, certaines tumeurs sont métastatiques au moment du diagnostic et les traitements ne peuvent être que palliatifs.



<u>Figure 1</u> : Modes de présentation des tumeurs de la vessie.

I.1.3- Mortalité

Les cancers de vessie sont responsables de 5 013 décès estimés en France, en 2017, le cancer de la vessie se situe au 5e rang des décès par cancer chez l'homme et au 10e rang chez la femme.
Plus de 8 décès sur 10 (83 % chez l'homme, et 89 % chez la femme), surviennent chez des personnes âgées de 65 ans ou plus. La moitié des décès surviennent chez des personnes âgées de 80 ans et plus.

Le taux de mortalité du cancer de vessie est de 4,9 décès pour 100 000 personnes chez les hommes et de 1,0 décès pour 100 000 personnes chez les femmes en 2012.

Entre 1980 et 2012, la mortalité a diminué de 1,1% chez l'homme et 1% chez la femme.

Sur la période récente entre 2005 et 2012 on retrouve une accentuation de la baisse de mortalité chez l'homme avec 2,4%. Chez la femme la baisse de mortalité est stable.

Les taux de mortalité sur la période 2012-2014 varient selon les départements. Les taux sont globalement plus élevés dans la moitié est de la France.

Parmi les pays de l'Union européenne, la France présente le 15e taux de mortalité le plus élevé chez l'homme et le 19e chez la femme.

Dans le monde, 165 000 décès par cancer de la vessie sont estimés en 2012. Les taux de mortalité varient énormément, les plus élevés pour les deux sexes sont en Asie de l'ouest, au Moyen Orient et en Afrique du nord. Mais les comparaisons internationales sont délicates en raison des problèmes de définition de ce cancer. [6]

Chez l'homme, la survie à 5 ans est de 55 %, elle est en légère baisse entre les périodes 1989-1993 et 2005-2010.
Chez la femme, la survie à 5 ans est de 49 %, en légère baisse entre les périodes 1989-1993 et 2005-2010.

I.2- FACTEURS DE RISQUE ET PREVENTION

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) répertorie plusieurs carcinogènes avérées dont principalement le tabagisme actif (multipliant par 3 le risque de cancer de la vessie) devant les radiations ionisantes (X et gamma), l'arsenic et ses composés inorganiques, les infections à Schistosoma haematobium, certains traitements médicaux (cyclophosphamide, par exemple) et certains procédés industriels (peinture, industries chimiques, de la métallurgie ou du caoutchouc). Il existe d'autres carcinogènes probables : les gaz d'échappements des moteurs diesel, des suies et de certains processus industriels (industries chimique, textile, pétrochimique, l'imprimerie, le nettoyage à sec, la coiffure).

La découverte d'une tumeur de vessie doit faire évoquer systématiquement une exposition professionnelle.

Il n'existe pas de dépistage organisé pour le cancer de la vessie.
La prévention repose sur la lutte contre l'intoxication tabagique [7,8]. Par ailleurs la sédentarité et le syndrome métabolique sont associés à une augmentation du risque de cancer de la vessie [9,10].

Au sein d'une population à risque de cancer de la vessie en raison d'une exposition professionnelle antérieure, un dépistage ciblé peut être réalisé. Les recommandations de la Société française de médecine du travail, de la Société française du cancer et l'Association française d'urologie (AFU) proposent de mettre en place les examens de dépistage 20 ans après le début de l'exposition au carcinogène.

I.3- DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE INITIALE

I.3.1- Signes cliniques

L'hématurie macroscopique est présente dans la très grande majorité des cas (80 %). Ainsi, toute hématurie macroscopique doit faire rechercher une tumeur de la vessie.

Par ailleurs des signes irritatifs vésicaux, moins fréquents (20 %), doivent également faire évoquer le diagnostic après avoir éliminé une infection urinaire (ECBU). [11,12]
Il faut aussi rechercher des signes d'extension loco-régionale : douleurs pelviennes, douleurs lombaires (liées à une hydronéphrose sur l'obstruction du méat urétéral par la tumeur), une altération de l'état général et des signes évocateurs de métastases à distance (principalement douleurs osseuses).

I.3.2- Bilan diagnostic

Une cystoscopie est réalisée en cas de suspicion de tumeur vésicale, lorsque l'échographie est négative [13]. Elle permet de préciser le nombre, la taille, la localisation, l'aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale.
L'échographie des voies urinaires a une sensibilité de 72 à 95 % pour les tumeurs de type polypoïde ≥ 5 mm, contre 20 % pour les tumeurs < 5 mm [14]. Cet examen doit être réalisé à vessie pleine et a une moins bonne sensibilité chez le patient obèse.

La cytologie urinaire a une sensibilité élevée pour la détection des cellules tumorales de haut grade : plus de 90 % dans la détection du CIS mais a une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade [13].

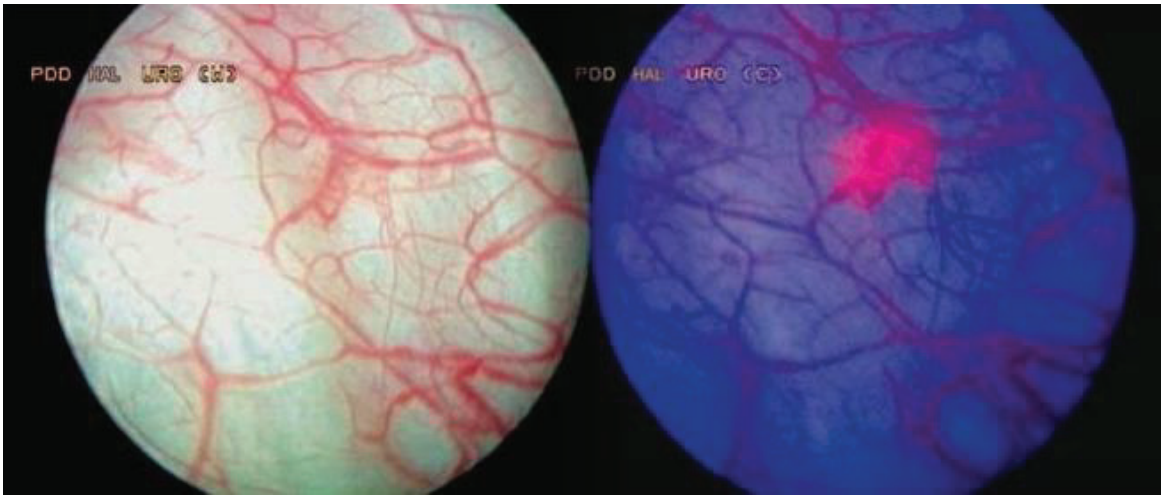
I.3.3- Bilan d'extension

L'uro-TDM est l'examen de référence. Il évalue l'étendue des lésions sur le haut appareil, l'atteinte de la graisse périvésicale ou des organes adjacents, et l'extension ganglionnaire. [14]
Le bilan d'extension des tumeurs infiltrant le muscle (TVIM) comprend un scanner thoracique à la recherche de localisations secondaires pulmonaires, ainsi qu'une scintigraphie osseuse si le patient présente des douleurs osseuses, voire un scanner cérébral en cas de trouble du comportement ou d'anomalie de l'examen neurologique.

I.3.4- Résection Trans-Urétrale de Vessie initiale (RTUV)

Elle va permettre de réaliser une cartographie des lésions afin de préciser le nombre de tumeurs, leur topographie par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille et leur aspect (pédiculé ou sessile).

La résection doit être complète et profonde (présence de muscle). L'absence de muscle sur les copeaux de résection est associée à un risque significativement plus élevé de maladie résiduelle et de récidive précoce en cas de tumeur pT1 et/ou de haut grade [13].
Cette résection est désormais réalisée sous luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate, dès la première résection si la technologie est disponible, afin d'améliorer la détection des tumeurs, notamment en cas de lésions de Cis. [15]



<u>Figure 2</u> : Détection de CIS sous luminofluorescence.

I.3.5- Instillation post-opératoire précoce (IPOP) de Mitomycine C

Elle peut être réalisée, en l'absence d'hématurie macroscopique ou de perforation vésicale, dans les 24 heures qui suivent la RTUV, en cas de tumeur unique de plus de 3 cm a priori pTa/pT1 de bas grade ou si moins de 7 tumeurs, de taille inférieure à 3 cm a priori pTa/pT1 de bas grade. Elle diminuerait le risque de récidive tumorale à 1 an de 35% et à 5 ans 14 %. [16]

I.3.6- Résection Trans-Urétrale de Vessie second look

Une résection de réévaluation (re-RTUV) est recommandée par le CCAFU, dans un délai de 2 à 6 semaines suivant la primo-résection, pour les tumeurs de stade pT1 et/ou de grade élevé, les tumeurs volumineuses et/ou multifocales (risque de résection incomplète) et/ou en l'absence de muscle identifié sur la pièce de résection initiale. [11]

Les recommandations de l'EAU préconise cette re-RTUV pour les tumeurs pT1 de haut grade à la première résection. [17]
Les objectifs de cette réévaluation endoscopique et histologique est de permettre une stadification plus précise de la tumeur, d'améliorer la sélection (et donc la réponse) des patients au traitement endo-vésical adjuvant, de réduire la fréquence des récidives et de diminuer le risque de progression de la tumeur. [18]

En effet, les données de la littérature suggèrent un taux de tumeur résiduelle sur la re-RTUV variant de 17% à 67% pour des tumeurs de stade Ta et 20 à 71% pour des tumeurs de stade T1. [19]

I.4- CLASSIFICATION TNM 2009 DES CARCINOMES UROTHELIAUX DE LA VESSIE [20]

T – Tumeur primitive

Tx	Tumeur primitive non évaluable (renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive)
T0	Tumeur primitive non retrouvée
Ta	Carcinome papillaire non infiltrant
Tis	Carcinome *in situ* : “flat tumour”
T1	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial (chorion)
T2	Tumeur envahissant la musculeuse
T2a	Tumeur envahissant la musculeuse superficielle (moitié interne)
T2b	Tumeur envahissant la musculeuse profonde (moitié externe)
T3	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical
T3a	Atteinte microscopique
T3b	Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)
T4	Tumeur envahissant l’une ou l’autre des structures suivantes : prostate, utérus, vagin, paroi pelvienne et paroi abdominale
T4a	Prostate, utérus ou vagin
T4b	Paroi pelvienne ou paroi abdominale

N – Adénopathies régionales

Nx	Ganglions non évaluables (renseignements insuffisants pour classer l’atteinte des ganglions lymphatiques régionaux)
N0	Pas d’atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Atteinte d’un seul ganglion lymphatique dans le pelvis (territoire hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré)
N2	Atteinte ganglionnaire multiple dans le pelvis (territoire hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré)
N3	Atteinte ganglionnaire au niveau de l’iliaque commune

M – Métastases à distance

Mx	Métastases non évaluables (renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance)
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance

I.5- TYPES HISTOLOGIQUES

Le carcinome urothélial est la forme histologique la plus fréquente des cancers de la vessie. Le pronostic dépend principalement du stade et du degré de différenciation de ces tumeurs. [11]
Les tumeurs peuvent être bas grade se caractérisant par une discrète désorganisation architecturale avec peu d'anomalies cytologiques, ou de haut grade avec une désorganisation architecturale associées à d'importantes atypies cytonucléaires selon la classification de la conférence de consensus de 1998 (anciennement G1, G2, G3 de l'OMS 1973). [21]

Certains types histologiques ont un pronostic défavorable :

- Carcinomes urothéliaux micropapillaires, microkystiques, à différentiation trophoblastique.
- Carcinomes épidermoïdes ou adénocarcinomes purs ou majoritaires.
- Formes en nids, plasmocytoïde, sarcomatoïde, rhabdoïde, lymphoépithéliomatoïde, à grandes cellules, indifférenciées.
- Carcinomes neuroendocrines, à petites cellules, carcinoïdes.

I.6- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES TUMEURS DE LA VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE

I.6.1- Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante est recommandée en cas de tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) localisée, quel que soit le stade T, dès lors que la fonction rénale et l'état général du patient permettent l'administration d'une combinaison à base de sels de platine (clairance de la créatinine supérieure à 60 ml/min) et Performans Status < 2) [11,22].

Les objectifs de la chimiothérapie néo-adjuvante à base de sels de platine sont [22,23] :
• de traiter les micrométastases
• de réduire la taille de la tumeur afin d'optimiser le geste chirurgical
• de prolonger la survie du patient.

En effet, une méta-analyse portant sur 11 essais et 3005 patients a montré un bénéfice significatif en survie globale de l'ordre de 5% à 5 ans, réactualisé à 6% à 8 ans de la chimiothérapie néo-adjuvante versus cystectomie d'emblée (HR=0,86, IC [0,77-0,95], p=0,003), quel que soit le stade de la tumeur. [24]

Mettre en place une chimiothérapie néo-adjuvante a plusieurs avantages : la toxicité est souvent moins marquée qu'en situation métastatique, chez des patients en meilleur état général, et surtout elle permet de tester in vivo la chimiosensibilité de la tumeur.

Les deux protocoles validés sont le MVAC en trois à quatre cycles et le MVAC HD (intensifié) en quatre à six cycles. Le protocole GC est à l'étude dans le protocole national VESPER.

Les principales toxicités des substances utilisées sont :
- Cisplatine : rénale, digestive, hématologique et ototoxicité.
- Vincristine : neurologique et hématologique.
- Adriamycine : cardiaque, cutanée cancers secondaires.
- Méthotrexate : hématologique, rénale, cutanéomuqueux, pulmonaire.
- Gemcitabine : pas de toxicité spécifique.

L'existence d'une réponse complète à la chimiothérapie néo-adjuvante, définie par l'absence de résidu tumoral décelable sur la pièce de cystectomie (ypT0N0) est significativement associée une meilleure survie sans récidive et survie globale [25,26]. La survie sans récidive dans ce sous-groupe de patients est estimée à 80-85% à 5 ans, ce qui est nettement supérieur à la survie sans récidive des patients ayant un résidu tumoral.

La réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante dépend de la présence de variants histologiques, ainsi les carcinomes urothéliaux purs semblent avoir un taux de ypT0N0 sur pièce de cystectomie supérieur à celui des variants histologiques [27].
Cependant, le bénéfice de la chimiothérapie néo-adjuvante en termes de réponse pathologique semble également exister chez les patients présentant des histologies mixtes (avec un taux de ypT0N0 significativement supérieur à celui des patients non traités par chimiothérapie néo-adjuvante) [28]. Ceci est particulièrement vrai pour les variants micropapillaires [29].

Il existe certaines réticences à la réalisation de chimiothérapie néo-adjuvante incluant la crainte, d'une part, de détériorer l'état préopératoire du patient en raison de la toxicité engendrée par la CNA, d'autre part, de laisser évoluer la maladie, avec un risque de progression sous chimiothérapie rendant l'intervention chirurgicale inutile.
Des essais randomisés n'ont cependant pas retrouvé de différence significative dans la faisabilité de la cystectomie ni de majoration du risque de complications postopératoires [30,31].

Dans le cas de patients dits « unfit » pour une chimiothérapie néo-adjuvante optimale, soit du fait d'une fonction rénale altérée, soit du fait d'un mauvais état général ou d'un âge ne permettant pas l'utilisation d'un protocole optimal, la cystectomie seule est indiquée.

I.6.2- Cystectomie totale

Elle est la pierre angulaire du traitement et doit être envisagée à la fin de la chimiothérapie néo-adjuvante après une imagerie de réévaluation.

Il est important de prévenir le patient de la possibilité de ne pas mettre en évidence de tumeur sur la pièce opératoire après chimiothérapie néoadjuvante (on parle de lésion classée ypT0 en anatomopathologie), ce qui ne signifie pas que l'intervention a été réalisée à tort, mais simplement que la chimiothérapie a été très efficace, il s'agit d'un facteur de bon pronostic.

L'intervention peut être réalisée en chirurgie ouverte, coelioscopique ou robot-assistée en fonction du stade tumoral et de l'expérience du chirurgien.

Chez l'homme le geste comprend une cystoprostatectomie totale avec exérèse des vésicules séminales.

Chez la femme, il s'agit d'une pelvectomie antérieure avec exérèse de l'utérus et des ovaires chez la femme ménopausée. Une cystectomie seule, avec préservation des organes génitaux internes peut être envisagée chez la femme non ménopausée.

Il est recommandé de réaliser un curage ganglionnaire pelvien étendu, comprenant les régions obturatrices, iliaques externes, iliaques internes et iliaques primitives distales en remontant jusqu'au croisement des uretères.

Concernant la dérivation urinaire, l'entérocystoplastie est à privilégier en absence de contre-indication. [17]

Les contre-indications à l'entérocystoplastie sont :
- un envahissement de l'urètre (ou du col vésical chez la femme)
- une altération des fonctions cognitives et des troubles psychiatriques
- une pathologie inflammatoire de l'intestin
- des antécédents d'irradiation pelvienne à fortes doses
- une insuffisance rénale (clairance < 50 ml/min)
- une espérance de vie limitée du patient.

Dans ces cas, il conviendra de réaliser une dérivation des urines continente si le patient est capable de s'autosonder, ou non continente par urétérostomie cutanée trans-iléale de type Bricker.

La cystectomie est une intervention chirurgicale associée à une morbi-mortalité élevée, ce d'autant que les patients présentent souvent des comorbidités associées. Leur fréquence est comprise entre 25 et 35 % selon les études. [32]

Les principales complications per et post-opératoires sont : [32]
- saignement.
- plaie rectale.
- urinome et fistule urinaire.
- iléus et fistule digestive.
- infection.
- lymphocèle.
- complications du décubitus (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire notamment).
- abcès de paroi.

Les complications post-opératoires sont répertoriées et gradées selon la classification de Clavien–Dindo. [33]

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)	

Les facteurs de risque de complications connus sont :

- le score ASA. [34]
- La nécessité de transfusion de culots globulaires. [35]

La mise en place de protocole de Récupération Améliorée Après Chirurgie (RAAC) a pour but de diminuer la morbi-mortalité et de réduire la durée d'hospitalisation. [36]

Les principales mesures mises en place dans le cadre de ces protocoles RAAC incluent :
- une mobilisation précoce.
- l'optimisation du traitement antalgique en privilégiant les drogues non morphiniques.

- le retrait précoce de la sonde nasogastrique.
- la stimulation gastro-intestinale avec reprise progressive de l'alimentation avant la reprise du transit, utilisation du chewing-gum. [37]

Les données de la littérature confirment un impact significatif de la RAAC avec une durée médiane d'hospitalisation significativement réduite et un moindre taux de ré-hospitalisation. Les pertes sanguines per-opératoires étaient également moins importantes et le taux de transfusion significativement diminué. [38-39]

II- GENERALITES SUR LA SARCOPENIE

II.1- DEFINITION

La sarcopénie se définit par un déficit de masse musculaire par rapport aux normes rapportées au sexe, à l'âge et à la corpulence.
Au cours de la sarcopénie, la réduction de masse musculaire s'accompagne d'une myostéatose, c'est-à-dire d'une involution graisseuse du muscle. [40]

II.2- PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes impliqués dans la physiopathologique de la sarcopénie chez les patients atteints de cancers sont proches des mécanismes de la dénutrition : ils dépendent de facteurs liés au cancer (diminution des apports énergétiques) et de facteurs liés aux traitements (augmentation des besoins énergétiques). [41]

De nombreux mécanismes sont impliqués dans la diminution des apports énergétiques :
- Les troubles de l'appétit : anorexie induite par le cancer, les troubles du goût et de l'odorat.
- La polymédication.
- Les régimes restrictifs.
- Les troubles de l'ingestion, obstacles digestifs, malabsorption.

Chez le sujet sain, de multiples voies contribuent à moduler les voies régulatrices de l'appétit, dont le centre effecteur est situé dans l'hypothalamus.

Au cours du cancer, les voies inhibitrices sont activées en permanence, ce qui est à l'origine de l'anorexie et donc de la diminution des apports énergétiques.

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans l'augmentation des besoins énergétiques des patients atteints de cancers :
- Facteurs liés au cancer : augmentation de la protéolyse musculaire due à l'hypercatabolisme et l'immobilité.

- Facteurs liés aux traitements : diminution de la synthèse protéique (effets indésirables, carence d'apport, inactivité physique).

L'immobilité occupe un rôle considérable dans la sarcopénie : elle entraîne une diminution de la synthèse musculaire (donc de la synthèse protéique) et possède un effet pro-inflammatoire augmentant la protéolyse musculaire.

Par ailleurs certaines voies de signalisation impliquées dans la protéolyse musculaire ou la synthèse protéique sont également empruntées par certains traitements anticancéreux (par exemple la voie mTOR).

II.3- MODALITES D'EVALUATION DE LA SARCOPENIE

La sarcopénie se définit par des critères qualitatifs (performance physique et force musculaire) et des critères quantitatifs (masse musculaire). [42]

La performance physique peut être évaluée par :

- Le Short Physical Performance Battery (SPPB)
- La vitesse de marche habituelle
- Le "Get up and go" test
- Le test de montée d'escaliers

La force musculaire peut être évaluée par :

- La force de préhension mesurée au dynanomètre
- Le débit expiratoire maximal
- La flexion/extension du genou

Enfin, la masse musculaire peut être évaluée par :

- Des mesures anthropométriques : périmètre brachial, circonférence de cuisse
- Impédancemétrie (BIA)
- Absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DEXA)
- Tomodensitométrie (TDM)

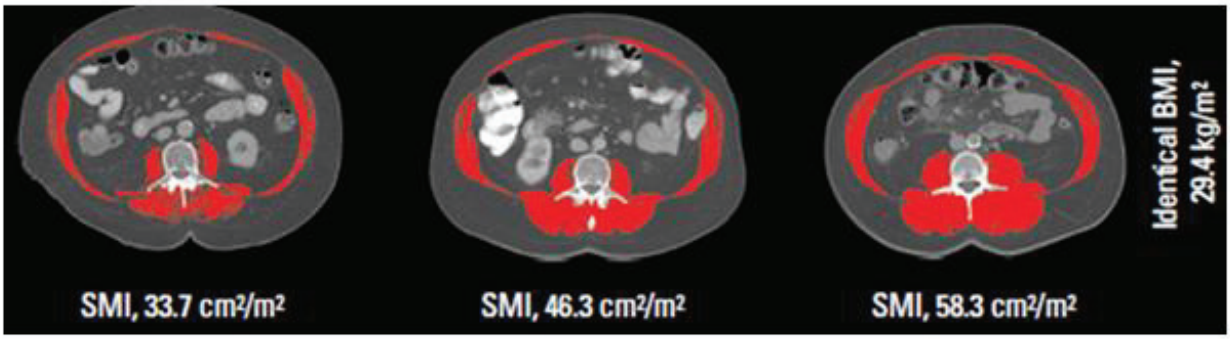
- Imagerie à résonance magnétique (IRM)
- Mesures biologiques : rapport Créatinine/Cystatine C, score pronostique de Glasgow (utilisant l'Albuminémie et la CRP), Potassium partiel ou total dans les tissus mous non-graisseux

Parmi les mesures de masse musculaire, le gold standard est l'Absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DEXA). Cependant cet examen reste d'un accès limité. [43]

L'évaluation de la masse musculaire par tomodensitométrie (TDM) est par contre beaucoup plus accessible. L'atténuation des faisceaux de rayon X d'énergie est différente en fonction des tissus et peut donc permettre de déterminer la composition corporelle. Un traitement informatique permet ensuite de reconstruire des images 2D ou 3D.

La zone viscérale située à 5 cm au-dessus de L4-L5 est celle qui corrèle le mieux avec le volume musculaire squelettique total du corps entier. Cette zone se situe donc au niveau de L3. [44]

L'Index Musculo Squelettique (IMS) est défini par le rapport de la mesure de l'aire musculaire squelettique sur une coupe TDM en L3 (cm^2) divisée par la taille au carré (m^2). [43]



<u>Figure 3</u> : Exemples de mesures de l'IMS pour un même BMI

Il existe une corrélation entre l'IMS mesuré par TDM et l'IMS mesuré par DEXA (Gold Standard). [45]

Les seuils habituellement retenus pour une sarcopénie en TDM sont < 55 cm^2/ m^2 pour les hommes et < 39 cm^2/ m^2 pour les femmes.

Il est possible de réaliser un suivi de la sarcopénie au cours des traitements des cancers. Il suffit de disposer des plusieurs TDM pour évaluer l'évolution de l'IMS afin d'évaluer la perte de masse squelettique. [43,46]

II.4- PREVALENCE DE LA SARCOPENIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS

Une revue systématique de 32 publications entre 2008 et 2016 comprenant 7 essais randomisés et 26 cohortes prospectives observationnelles a retrouvé une prévalence de sarcopénie de 38,6 % (IC95% [37,4%-39,8%]) chez 6505 patients atteints de cancers avant instauration d'un traitement. [47]
Concernant les cancers de la vessie, la prévalence de la sarcopénie en pré-thérapeutique est en moyenne de 60% (elle varie de 38 à 70% selon les études). [48]

II.5- IMPACT DE LA SARCOPENIE SUR LA TOXICITE DES TRAITEMENTS

Certaines voies de signalisation impliquées dans la protéolyse musculaire ou la synthèse protéique sont également empruntées par certains traitements anticancéreux (par exemple la voie mTOR).
La perte musculaire est augmentée par la chimiothérapie ce qui est cohérent avec le rôle des kinases dans la régulation de la masse musculaire.

Une sarcopénie pré-thérapeutique est associée à une plus forte toxicité des traitements concernant les cancers du côlon, les cancers œsogastriques, les cancers du sein et les cancers du rein. [48]
Cependant, cet impact a été peu évalué dans les cadres des tumeurs de vessie infiltrant le muscle.

De même il existe un lien important entre la perte de masse musculaire et la toxicité liée à la chimiothérapie. [49]

II.6- SARCOPENIE ET TUMEURS DE LA VESSIE

Des études ont évalué l'impact de la sarcopénie chez les patients traités par cystectomie pour des tumeurs infiltrantes de la vessie, suggérant que la sarcopénie est facteur de risque indépendant de complications post-opératoires. [50-56]
Cependant les populations étaient hétérogènes avec peu de patients ayant bénéficié de chimiothérapie néo-adjuvante.

Aucune étude n'a évalué l'impact de la sarcopénie dans une population homogène traitée par chimiothérapie néo-adjuvante puis cystectomie pour des tumeurs infiltrantes de la vessie.

Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer les variations de sarcopénie en cours de prise en charge et l'impact de la sarcopénie en termes de survenue de complications (sous chimiothérapie et post-opératoires) dans une population de 82 patients traités par chimiothérapie néo-adjuvante puis cystectomie entre le 01/01/2012 et le 31/12/2017.

REFERENCES

[1] Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Remontet L, Uhry Z, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 80 p.

[2] Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L, et al. The French network of cancer registries (Francim). Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period:solid tumors. Rev Epidemiol Sante Publique. 2014;62:95-108.

[3] Colonna M, Chatignoux E, Remontet L, Mitton N, Belot A, Bossard N, Grosclaude P, Uhry Z, et al. Estimations de l'incidence départementale des cancers en France métropolitaine 2008-2010. Étude à partir des données des registres des cancers du réseau Francim et des bases de données médico-administratives. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 50 p.

[4] Chopin DK, Gattegno B et al. Superficial bladder tumors. Eur Urol. 2002 Dec;42(6):533-41.

[5] Bouchot O, Zerbib M et al. Treatments in invasive bladder cancer. Prog Urol. 2003 Dec;13(6):1415-27.

[6] Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66:7-30.

[7] Rota M, Bosetti C, Boccia S, Boffetta P, La Vecchia C, et al. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review and a meta-analysis to 2014. Arch Toxicol 2014;88:1479-90.

[8] Underwood JM, Richards TB, Henley SJ, Momin B, Houston K, Rolle I, et al. Decreasing trend in tobacco-related cancer incidence, United States 2005-2009. J Community Health 2015;40:414-8.

[9] Keimling M, Behrens G, Schmid D, Jochem C, Leitzmann MF, et al. The nassociation between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer 2014;110:1862-70.

[10] 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.

[11] Rouprêt M, Neuzillet Y, Masson-Lecomte A, Colin P, Compérat E, Dubosq F, Houédé N, Larré S, Pignot G, Puech P, Roumiguié M, Xylinas E, Méjean A, et al. CCAFU french national guidelines 2016-2018 on bladder cancer. Prog Urol. 2016 Nov;27 Suppl 1:S67-S91.

[12] Dobbs RW, Hugar LA, Revenig LM, Al-Qassab S, Petros JA, Ritenour CW, et al. Incidence and clinical characteristics of lower urinary tract symptoms as a presenting symptom for patients with newly diagnosed bladder cancer. Int Braz J Urol 2014;40:198-203.

[13] Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol 2013;23:S105-25.

[14] Hafeez S, Huddart R et al. Advances in bladder cancer imaging. BMC Med 2013;11:104.

[15] Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscleinvasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. Eur Urol 2013;64:846-54.

[16] Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? Eur Urol 2016;69:231-44.

[17] Alfred Witjes J, Lebret T, Comperat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscleinvasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol 2016.

[18] Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F et al. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. Eur Urol. August 2010;58(2):185‑90.

[19] Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. Eur Urol. March 2018.

[20] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C et al. TNM classification of malignant tumors. International Union Against Cancer. 7th ed. Wiley-Blackwell, Oxford, UK: 2009, p. 262–5.

[21] Molinié V. Classification of bladder tumors in 2006. Prog Urol FMC, 2006, p.16:7–10.

[22] Alfred Witjes J, Lebret T, Comperat EM, Cowan NC, De Santis, M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscleinvasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol. 2017;71(3):462-475.

[23] Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. Oncologist 2016;21:708-15.

[24] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. 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. Eur Urol. 2005 Aug;48(2):202-5; discussion 205-6.

[25] Lavery HJ, Stensland KD, Niegisch G, Albers P, Droller MJ. Pathological T0 following radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy: a useful surrogate. J Urol. 2014;191(4):898-906.

[26] Sondpave G, Goldman BH, Speights VO, Lerner SP, Wood DP, Vogelzang NJ, et al. Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy. Cancer 2009;115(18):4104-9.

[27] 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. Clin Genitourin Cancer. 2016;14(1):e59-65.

[28] Lin J, Whalen M, Holder D, Hruby G, Decastro GJ, McKiernan J, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of muscle invasive bladder cancer with mixed histology. Can J Urol 2013;20(2):6690-5.

[29] Meeks JJ, Taylor JM, Matsushita K, Herr HW, Donat SM, Bochner BH, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive micropapillary bladder cancer. BJU Int 2013;111(8):E325-30.

[30] Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, VogelzangNJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003;349(9):859—66.

[31] Malmstrom P-U, Rintala E, Wahlqvist R, Hellstrom P, HellstenS, Hannisdal E et al. Five-year follow-up of a prospective trial ofradical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: nordic cys-tectomy trial 1. J Urol 1996;155(6):1903—6.

[32] Stein J. P, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng A. C, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner D, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol, 2001, 19: 666-675.

[33] Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 240(2):205–213.

[34] Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M, Rischmann P, Sarramon J , Schulman C et al. Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. Eur Urol, 2001, 39: 79-84.

[35] Chang S, Smith J. A, Jr., Wells N, Peterson M, Kovach B, Cookson M et el. Estimated blood loss and transfusion requirements of radical cystectomy. J Urol, 2001, 166: 2151-2154.

[36] 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®) society recommendations. Clin Nutr 2013;32:879-87.

[37] 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. Eur Urol 2014;66:265-72.

[38] Pang KH, Groves R, Venugopal S, Noon AP, Catto JWF et al. Prospective Implementation of Enhanced Recovery After Surgery Protocols to Radical Cystectomy. Eur Urol. 2017 Aug 8. pi: S0302-2838(17)30660-7. doi: 10.1016/j.eururo.2017.07.031.

[39] Baldini A, Fassi Fehri H, Cerantola Y, Bayle F, Ravier E, Belot PY, Arnouil N, Colombel M, Badet L et al. Do initial experience with an enhanced recovery program after surgery (ERAS) improve postoperative outcomes after cystectomy? Prog Urol. 2018 May;28(6):351-358. doi: 10.1016/j.purol.2018.03.010.

[40] McLeod M, Breen L, Hamilton DL, Philp A et al. Live strong and prosper: the importance of skeletal muscle strength for healthy ageing. Biogerontology. 2016 Jun;17(3):497-510.

[41] Raynard B, Antoun S et al. Physiopathologie de la cachexie et de la sarcopénie. In Traité de nutrition clinique, à tous âges de la vie. SFNEP ; 2016. p 619-29.

[42] Cruz-Jentoft. et al. Sarcopenia ; European consensus on definition an diagnosis. Age Ageing 2010;39 ;412-23.

[43] Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011 May;12(5):489-95.

[44] Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, Heymsfield SB, Heshka S et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. J Appl Physiol 2004 Dec;97(6):2333-8.

[45] Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. Appl Physiol Nutr Metab. 2008 Oct;33(5):997-1006.

[46] Baracos et al. Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses. Int J Biochem Cell Biol. 2013 Oct;45(10):2302-8.

[47] Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, Soussan M, Zelek L, Paillaud E et al. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. Clin Nutr. 2018 Aug;37(4):1101-1113.

[48] Bozzetti et al. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. Ann Oncol. 2017 Sep 1;28(9):2107-2118.

[49] Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, Escudier B, Sawyer MB et al. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. Ann Oncol. 2010 Aug;21(8):1594-8.

[50] Smith AB, Deal AM, Yu H, Boyd B, Matthews J, Wallen EM, Pruthi RS, Woods ME, Muss H, Nielsen ME et al. Sarcopenia as a predictor of complications and survival following radical cystectomy. J Urol. 2014 Jun;191(6):1714-20.

[51] Psutka SP, Carrasco A, Schmit GD, Moynagh MR, Boorjian SA, Frank I, Stewart SB, Thapa P, Tarrell RF, Cheville JC, Tollefson MK et al. Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancer-specific and all-cause mortality. Cancer. 2014 Sep 15;120(18):2910-8.

[52] Hirasawa Y, Nakashima J, Yunaiyama D, Sugihara T, Gondo T, Nakagami Y, Horiguchi Y, Ohno Y, Namiki K, Ohori M, Tokuuye K, Tachibana M et al. Sarcopenia as a Novel Preoperative Prognostic Predictor for Survival in Patients with Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. Ann Surg Oncol. 2016 Dec;23(Suppl 5):1048-1054.

[53] Zargar H, Almassi N, Kovac E, Ercole C, Remer E, Rini B, Stephenson A, Garcia JA, Grivas P et al. Change in Psoas Muscle Volume as a Predictor of Outcomes in Patients Treated with Chemotherapy and Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. Bladder Cancer. 2017 Jan 27;3(1):57-63.

[54] Miyake M, Morizawa Y, Hori S, Marugami N, Shimada K, Gotoh D, Tatsumi Y, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Tanaka N, Fujimoto K et al. Clinical impact of postoperative loss in psoas major muscle and nutrition index after radical cystectomy for patients with urothelial carcinoma of the bladder. BMC Cancer. 2017 Mar 31;17(1):237.

[55] Mayr R, Gierth M, Zeman F, Reiffen M, Seeger P, Wezel F, Pycha A, Comploj E, Bonatti M, Ritter M, van Rhijn BWG, Burger M, Bolenz C, Fritsche HM, Martini T et al. Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018 Jun;9(3):505-513. doi: 10.1002/jcsm.12279.

[56] Mayr R, Fritsche HM, Zeman F, Reiffen M, Siebertz L, Niessen C, Pycha A, van Rhijn BWG, Burger M, Gierth M et al. Sarcopenia predicts 90-day mortality and postoperative complications after radical cystectomy for bladder cancer. World J Urol. 2018 Mar 8.

CHAPITRE 2

ARTICLE EN SOUMISSION

IMPACT OF SARCOPENIA ON KIDNEY FUNCTION DURING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AND POST CYSTECTOMY COMPLICATIONS IN PATIENTS TREATED FOR LOCALIZED MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER.

Pierre REGNIER[1], Valeria DE LUCA[2], Serge BRUNELLE[2], Patrick SFUMATO[3], Jochen WALZ[4], Stanislas RYBIKOWSKI[4], Thomas MAUBON[4], Nicolas BRANGER[4], Sami FAKHFAKH[4], Matthieu DURAND[1], Gwenaelle GRAVIS[5], Geraldine PIGNOT[4]

[1] Department of Urology, CHU de Nice, University of Nice Sophia Antipolis, France.

[2] Department of Radiology, Institut Paoli-Calmettes Cancer Centre, Marseille, France.

[3] Department of Biostatistic, Institut Paoli-Calmettes Cancer Centre, Marseille, France.

[4] Department of Oncologic Surgery 2, Institut Paoli-Calmettes Cancer Centre, Marseille, France.

[5] Department of Oncology, Institut Paoli-Calmettes Cancer Centre, Marseille, France.

ABSTRACT

Introduction & objectives

Several studies suggested that sarcopenia is associated with a higher rate of post cystectomy complications.

The aim of our study was to assess sarcopenia variation during care and impact of sarcopenia status on post neoadjuvant chemotherapy (NAC) and postoperative complications in a cohort of patients treated with NAC and radical cystectomy (RC) for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder (UCB).

Materials & methods

This study received approval from an Institutional Review Board and ethics approval.

Consecutive patients who underwent NAC and RC for cT2-T4 N0 M0 UCB at our institute between January, 2012 and December, 2017 were retrospectively identified.

Using CT scan before NAC, Lumbar Skeletal Muscle Index (SMI) was assessed by two observers blinded to patient's status. We defined severe sarcopenia as SMI <50 cm2/m2 for men and SMI <35 cm2/m2 for women.

We evaluated post-NAC renal impairment, defined as a decrease in GFR (CKD-EPI) of 10 mL/min or more. We also assessed post-cystectomy complications using Clavien-Dindo classification.

Results

A total of 82 patients were included. Regarding SMI, 47 (57.3%) were classified as sarcopenic and 35 (42.7%) non sarcopenic.

Except for BMI, the two sub-groups did not differ significantly.

Among non-sarcopenic patients, 9 (19.1%) became sarcopenic after NAC (p=0.01).

In multivariate analysis, sarcopenia was an independent significant predictor of post NAC renal impairment (OR 3.01; 95% CI 1.13–8.05; p=0.02). There was a trend to development of

post NAC 3B stage kidney failure (GFR < 45 mL/min) (OR 2.79; 95% CI 0.70–11.1) but this difference was not statistically significant (p=0.14).

Moreover, sarcopenia and ASA score were independent significant predictors of postoperative early complications (>30 days and ≤90 days) (OR 5.38; 95% CI 1.32–21.9; p=0.01 and OR 0.09; 95% CI 0.01–0.76; p=0.02 respectively). There was a trend to significance regarding postoperative late complications (>90 days) (respectively OR 6.80; 95% CI 0.78–59.0; p=0.08 and OR 4.17; 95% CI 0.97–17.8; p=0.05).

Sarcopenic status was not significantly associated with prognosis in terms of recurrence-free survival, specific survival or overall survival.

Conclusion

In the present study, we showed a significant variation of sarcopenic status during NAC. Sarcopenia, estimated by the lumbar SMI measurement, was an independent predictor significantly associated with the risk of renal impairment during NAC and early postoperative complications after RC.

Key-Words (MeSH): sarcopenia ; bladder cancer ; skeletal muscle index ; neoadjuvant chemotherapy ; cystectomy ; renal impairment ; complications.

I- INTRODUCTION

Radical cystectomy (RC) with bilateral pelvic lymph node dissection is the gold-standard treatment for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder (UCB). [1-2]

RC is a high-risk procedure with a perioperative complication rate as high as 64% and a perioperative mortality rate ranging from 2.7 to 5.1%, [3-4] especially because those patients commonly have additional comorbidities. [5]

Neoadjuvant chemotherapy (NAC) has shown a significant 5% absolute survival benefit. [6]

According to the European Association of Urology (EAU) muscle invasive bladder cancer (MIBC) Guidelines, recommendation is to offer neoadjuvant chemotherapy for cT2–T4a, N0M0 bladder cancer if patient is eligible. [7]

Sarcopenia has been identified in different solid tumors as a poor prognostic factor for patients undergoing surgical treatment for respiratory tract's tumors, gastrointestinal tract's tumors, malignant melanoma and upper urinary tract urothelial carcinoma. [8–11]

Several studies concluded sarcopenia is an independent prognostic factor of survival after RC for UCB and was associated with a higher rate of early postoperative complications. [12–15]

To our knowledge, only one study assessed the impact of sarcopenia in patients treated with NAC and RC for UCB. Nevertheless, they used a non-validated psoas muscle volume to assess sarcopenia. [16]

Skeletal Muscle Index (SMI) determined on computed tomography imaging (CT scans) is a validated sarcopenia measure. [17-18]

The aim of our study was to assess sarcopenia variation during care and impact of sarcopenia status on post NAC and postoperative complications in a cohort of patients treated with NAC and RC for UCB.

II- MATERIALS AND METHODS

II.1- Patients and samples

This study received approval from an Institutional Review Board, 82 consecutive patients who underwent NAC and RC for UCB at our institute between January, 2012 and December, 2017 were retrospectively identified.

We excluded patients who didn't had NAC before RC, patients who didn't had RC after NAC and patients for whom CT scans of the abdomen was not available to calculate SMI before NAC.

All 82 patients were eligible and received platinum-based NAC.

RC consisted in cystoprostatectomy for men and anterior pelvectomy for women and was systematically associated with an extend pelvic lymphadenectomy.

Tumors were staged according to the 2009 TNM classification of bladder tumors [19] and were graded according to the OMS 2004 tumor-grading scheme [20].

II.2- Skeletal Muscle Index score

Using CT scan before NAC, two adjacent axial images of third lumbar vertebra were selected for analysis of total muscle cross-sectional area (cm2) by two observers (one urologist (P.R.) and one radiologist (V.D.L.)) blinded to patient's status. Muscles measured were the psoas, paraspinal, transverse abdominal, external oblique, internal oblique, and rectus abdominis muscles. [17-18]

Muscles were quantified within a Hounsfield unit (HU) range of −29 to 150 HU using Slice-O-Matic software (v.4.3; Tomovision, Montreal, Quebec, Canada). Pre- and post- NAC psoas muscle volumes were measured. Muscle area was normalized for height in meters squared (m2) and reported as lumbar SMI (cm2/m2). We defined severe sarcopenia as SMI <50 cm2/m2 for men and SMI <35 cm2/m2 for women.

II.3- Kidney failure evaluation

Kidney function was analyzed before and after NAC. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated using Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation, measured as the clearance of exogenous filtration markers. [21]

We defined post NAC renal impairment as a decrease in GFR of 10 mL/min or more. We assessed the development of stage 3B kidney failure (GFR < 45 mL/min) post NAC.

II.4- Complications evaluation

Postoperative complications were divided into immediate (≤30 days), early (>30 days and ≤90 days) and late (≥90 days).

Complications were recorded and graded according to the Clavien–Dindo classification. [22]

II.5- Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) and R software version 3.0.3.

The clinicopathological features of sarcopenic and not sarcopenic patients were tested using the Fisher's exact test for categorical variables and the Wilcoxon rank sum test for continuous variables. Kappa-Cohen test was used to compare inter-observers SMI scores and Mc Nemar paired test for testing the NAC influence on sarcopenic status.

Impact of sarcopenic status on post-NAC and postoperative complications was assessed using univariate and multivariable analyses using Cox's proportional hazards logistic regression models.

Differences were judged statistically significant (two-tailed) at a confidence level of >95% ($p<0.05$).

Survival curves were derived from Kaplan-Meier estimates. The log-rank test was used to compare survival distributions between subgroups.

III- RESULTS

III.1- Population characteristics

A total of 82 patients were included. Regarding SMI, 47 (57.3%) were classified as sarcopenic and 35 (42.7%) non sarcopenic. The two sub-groups were comparable for gender, age, ASA score, ECOG performance status, Charlson comorbidity index, smoking history, initial pT stage, CIS, chemotherapy regimen, number of cycles and urinary diversion. Patient characteristics are presented in Table 1.

Except for BMI, the two sub-groups did not differ significantly. Median BMI was significantly lower in sarcopenic patients compared with their counterparts (24.1 vs. 28.6 kg/m2; $p < 0.001$).

Variables	*Entire cohort (n=82)*	*Non-sarcopenic patients (n=35)*	*Sarcopenic patients (n=47)*	*p-value*
Gender (n%)				
Men	62 (75.6%)	23 (65.7%)	39 (83.0%)	0.11
Women	20 (24.4%)	12 (34.3%)	8 (17.0%)	
Median age in years (Min–Max)	65 (31-80)	63 (41-76)	66 (31-80)	0.18
Median BMI before NAC in kg/m2 (Min–Max)	25.7 (16.3-38.1)	28.6 (21.8-38.1)	24.1 (16.3-31.5)	**< 0.001**
ASA score (n%)				
≤2	57 (69.5%)	26 (74.3%)	31 (66.0%)	0.47
>2	25 (30.5%)	9 (25.7%)	16 (34.0%)	
ECOG performance status (n%)				
0	60 (73.2%)	28 (80.0°%)	32 (68.1%)	0.31
>0	22 (26.8%)	7 (20.0%)	15 (31.9%)	
Charlson comorbidity index (n%)				
≤2	74 (90.2%)	30 (85.7%)	44 (93.6%)	0.27
>2	8 (9.8%)	5 (14.3%)	3 (6.4%)	
Smoking history (n%)				
Yes	74 (90.2%)	29 (82.9%)	45 (95.7%)	0.06
No	8 (9.8%)	6 (17.1%)	2 (4.3%)	

Variables	*Entire cohort (n=82)*	*Non-sarcopenic patients (n=35)*	*Sarcopenic patients (n=47)*	*p-value*
Initial T stage (n%)				
pT2	76 (92.6%)	33 (94.3%)	43 (91.5%)	0.29
pT3	3 (3.7%)	2 (5.7%)	1 (2.1%)	
pT4	3 (3.7%)	0 (0%)	3 (6.4%)	
Initial CIS associated (n%)				
Yes	14 (17.1%)	3 (8.6%)	11 (23.4%)	0.13
No	68 (82.9%)	32 (91.4%)	36 (76.6%)	
Pathologic tumor stage (n%)				
ypT0	41 (50%)	26 (55.2%)	15 (42.8%)	0.61
ypTa	3 (3.7%)	2 (4.3%)	1 (2.9%)	
ypTis	4 (4.9%)	3 (6.4%)	1 (2.9%)	
ypT1	4 (4.9%)	3 (6.4%)	1 (2.9%)	
ypT2	7 (8.5%)	3 (6.4%)	4 (11.4%)	
ypT3	17 (20.7%)	8 (17.0%)	9 (25.7%)	
ypT4	6 (7.3%)	2 (4.3%)	4 (11.4%)	
Chemotherapy regimen (n%)				
MVAC	50 (61.0%)	18 (51.4%)	32 (68.1%)	0.17
GC	32 (39.0%)	17 (48.6%)	15 (31.9%)	
Number of cycles (n%)				
≤3	21 (25.6%)	10 (28.6%)	11 (23.4%)	0.20
4	36 (43.9%)	18 (51.4%)	18 (38.3%)	
≥5	25 (30.5%)	7 (20.0%)	18 (38.3%)	
Urinary diversion (n%)				
Ileal conduit	26 (31.7%)	11 (31.4%)	15 (31.9%)	1.00
Continent urinary diversion	56 (68.3%)	24 (68.6%)	32 (68.1%)	

Table 1: Clinicopathological characteristics of the patients according to sarcopenic status

ASA: American Society of Anesthesiology, *NAC :* neoadjuvant chemotherapy, *BMI:* body mass index, *CIS:* carcinoma in situ, *ECOG:* Eastern Cooperative Oncology Group, *MVAC:* methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin, *GC :* gemcitabine/cisplatin

III.2- Inter-observer reproducibility of Skeletal Muscle Index score

The Cohen's kappa coefficient was 0.65 ($p<0.001$), and concordance in rating accounted for 84.1%. There was found a strong accordance in inter-observer reproducibility of Skeletal Muscle Index score.

III.3- Variation of sarcopenia comparing before and after NAC

Among non-sarcopenic patients, 9 (19.1%) became sarcopenic after NAC ($p=0.01$).
That corresponds to a significant variation of SMI.

III.4- Impact of sarcopenia on kidney function variation during NAC

On univariate analysis, sarcopenia was found to be a significant predictor of post NAC renal impairment (GFR decrease of 10 mL/min or more) (OR 3.22; 95% CI 1.25–8.32; $p=0.01$) (Table 2).

	Univariate analysis			***Multivariable analysis***		
Variables	***Odds Ratio***	**95% CI**	***p-value***	***Odds Ratio***	**95% CI**	***p-value***
Age	1.01	[0.95,1.06]	0.84	0.98	[0.93,1.05]	0.70
Sarcopenia before NAC Yes (vs. No)	3.22	[1.25,8.32]	**0.01**	3.01	[1.13,8.05]	**0.02**
Chemotherapy regimen MVAC (vs. GC)	1.16	[0.45,2.92]	0.76	0.66	[0.21,2.08]	0.48
Number of cycles						
4 (vs. ≤3)	0.83	[0.26,2.63]	0.75	0.79	[0.23,2.64]	0.70
≥5 (vs. ≤3)	2.12	[0.60,7.41]	0.23	2.16	[0.51,9.08]	0.29

Table 2: Univariate and multivariable Cox regression models addressing risk factors of post-NAC GFR decrease ≥ 10 mL/min.

NAC : neoadjuvant chemotherapy, *95% CI :* 95% confidence interval, *MVAC:* methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin, *GC :* gemcitabine/cisplatin

There was a trend to development of post NAC 3B stage kidney failure (GFR < 45 mL/min) (OR 2.79; 95% CI 0.70–11.1) but this difference was not statistically significant (p=0.14) (Table 3).

	Univariate analysis			*Multivariable analysis*		
Variables	***Odds Ratio***	**95% CI**	***p-value***	***Odds Ratio***	**95% CI**	***p-value***
Age	1.07	[0.98,1.15]	0.11	1.04	[0.97,1.13]	0.24
Sarcopenia before NAC Yes (vs. No)	2.79	[0.70,11.1]	0.14	3.54	[0.75,16.7]	0.10
Chemotherapy regimen MVAC (vs. GC)	0.46	[0.14,1.55]	0.21	0.41	[0.08,1.97]	0.26
Number of cycles 4 (vs. ≤3) ≥5 (vs. ≤3)	 0.16 0.25	 [0.03,0.75] [0.05,1.15]	 **0.01** 0.07	 0.15 0.27	 [0.03,0.77] [0.04,1.66]	 **0.02** 0.15

Table 3: : **Univariate and multivariable Cox regression models addressing risk factors of post NAC stage 3B kidney disease (GFR < 45 mL/min)**

NAC : neoadjuvant chemotherapy, *95% CI :* 95% confidence interval, *MVAC:* methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin, *GC :* gemcitabine/cisplatin

In the multivariable Cox regression analysis including age, sarcopenia status, chemotherapy regimen and number of cycles, sarcopenia remained a significant predictor of post NAC renal impairment (OR 3.01; 95% CI 1.13–8.05; p=0.02 (Table 2).

III.5- Impact of sarcopenia on postoperative complications

On univariate analysis we found a statistically significant increase of intraoperative bleeding in the sarcopenia group (p=0.01) but no difference in terms of intraoperative blood transfusion rates (p=1.00). We found a statistically significant impact of sarcopenia on early postoperative complications (>30 days and ≤90 days) (OR 4.08; 95% CI 1.06–15.6; p=0.04) (Table 4).

	Univariate analysis			*Multivariable analysis*		
Variables	*Odds Ratio*	**95% CI**	*p-value*	*Odds Ratio*	**95% CI**	*p-value*
Age	0.99	[0.93,1.05]	0.74	0.98	[0.92,1.04]	0.56
Sarcopenia before NAC Yes (vs. No)	4.08	[1.06,15.6]	**0.04**	5.38	[1.32,21.9]	**0.01**
ASA score >2 (vs. ≤2)	0.11	[0.15,0.93]	**0.04**	0.09	[0.01,0.76]	**0.02**
Urinary diversion Continent urinary diversion (vs. ileal conduit)	0.72	[0.23,2.27]	0.57	0.68	[0.19,2.42]	0.55

Table 4: Univariate and multivariable Cox regression models addressing risk factors of postoperative early complications (> 30 days and ≤90 days).

NAC : neoadjuvant chemotherapy, *95% CI* 95% confidence interval, *ASA* American Society of Anesthesiology

There was a trend to significance for late complications (>90 days) (OR 8.05; 95% CI 0.96–66.9; p=0.05) (Table 5).

	Univariate analysis			*Multivariable analysis*		
Variables	*Odds Ratio*	**95% CI**	*p-value*	*Odds Ratio*	**95% CI**	*p-value*
Age	1.07	[0.97,1.17]	0.13	1.07	[0.96,1.18]	0.20
Sarcopenia before NAC Yes (vs. No)	8.05	[0.96,66.9]	0.05	6.80	[0.78,59.0]	0.08
ASA score >2 (vs. ≤ 2)	4.18	[1.06,16.5]	**0.04**	4.17	[0.97,17.8]	0.05
Urinary diversion Continent urinary diversion (vs. ileal conduit)	1.10	[0.25,4.62]	0.90	1.42	[0.27,7.22]	0.67

Table 5 : Univariate and multivariable Cox regression models addressing risk factors of postoperative late complications (> 90 days).

NAC : neoadjuvant chemotherapy, *95% CI* 95% confidence interval, *ASA* American Society of Anesthesiology

However, concerning sarcopenia, there was not statistically significant difference on length of hospital stay (p=0.73), on 90 days readmission (p=1.00) and on immediate postoperative complications (≤30 days) (OR 1.24; 95% CI 0.51–2.98; p=0.63).

Furthermore, ASA score >2 was significantly associated with an increase of early and late postoperative complications (respectively OR 0.11; 95% CI 0.15–0.93; p=0.04 and OR 4.18; 95% CI 1.06–16.5; p=0.04) (Table 4 and Table 5).

In the multivariable Cox regression analysis including age, sarcopenia status, ASA score and urinary diversion, sarcopenia and ASA score were independent significant predictors of postoperative early complications (respectively OR 5.38; 95% CI 1.32–21.9; p=0.01 and OR 0.09; 95% CI 0.01–0.76; p=0.02) (Table 4). There was a trend to significance regarding postoperative late complications (respectively OR 6.80; 95% CI 0.78–59.0; p=0.08 and OR 4.17; 95% CI 0.97–17.8; p=0.05) (Table 5).

III.6- Oncological outcomes

The median follow-up in our series was 26 months (range: 14–43 months).

Regarding pathological response to NAC (pT stage on cystectomy specimen), downstaging in non-muscle invasive bladder tumor (pT0, pT1, pTa, pTis) was observed in 51.4% (18/35) of non-sarcopenic patients and 72.3% (34/47) of sarcopenic patients, but this difference was not statistically significant (p=0.066) (Table 6).

Variables	*Entire cohort (n=82)*	*Non-sarcopenic patients (n=35)*	*Sarcopenic patients (n=47)*	*p-value*
Pathological tumor stage (n%)				
pT0, pT1, pTa, pTis	52 (63.4%)	18 (51.4%)	34 (72.3%)	0.066
pT2, pT3, pT4	30 (36.6%)	17 (48.6%)	13 (27.7%)	
Median nodes picked (Min-Max)	16 (0-35)	17 (7-35)	16 (0-29)	0.71
Pathological nodal stage (n%)				
pN0	68 (82.9%)	30 (85.7%)	38 (80.8%)	0.768
pN+	14 (17.1%)	5 (14.3%)	9 (19.2%)	
Surgical margins (n%)				
R0	79 (96.3%)	34 (97.1%)	45 (95.7%)	1.00
R1	3 (3.7%)	1 (2.9%)	2 (4.3%)	

Table 6: Pathological characteristics of the patients according to sarcopenic status.

Sarcopenic status was not significantly associated with prognosis in terms of recurrence-free survival, cancer specific survival or overall survival (Figure 1, Figure 2 and Figure 3).

Prognostic factors associated with recurrence-free survival, cancer specific survival or overall survival in our series were: T stage ($p<0.001$, $p<0.001$, and $p<0.001$, respectively), N status ($p<0.001$, $p<0.001$, and $p<0.001$, respectively), and margin status ($p=0.002$, $p=0.029$, and $p=0.047$, respectively).

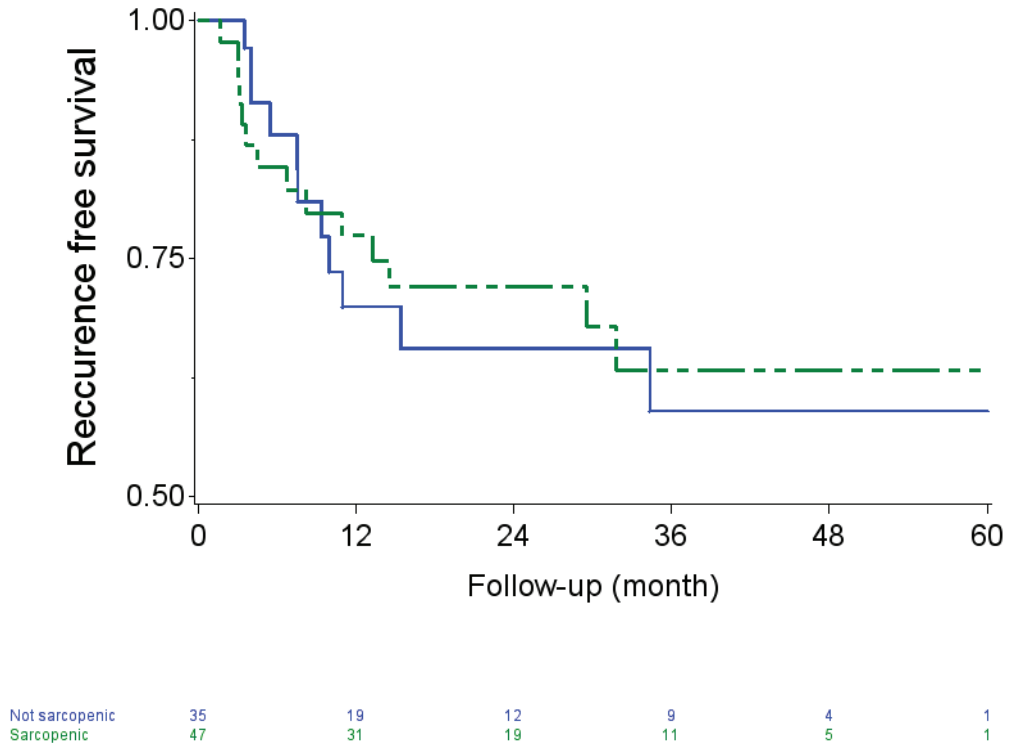


Figure 1: Reccurence free survival according to sarcopenic status.

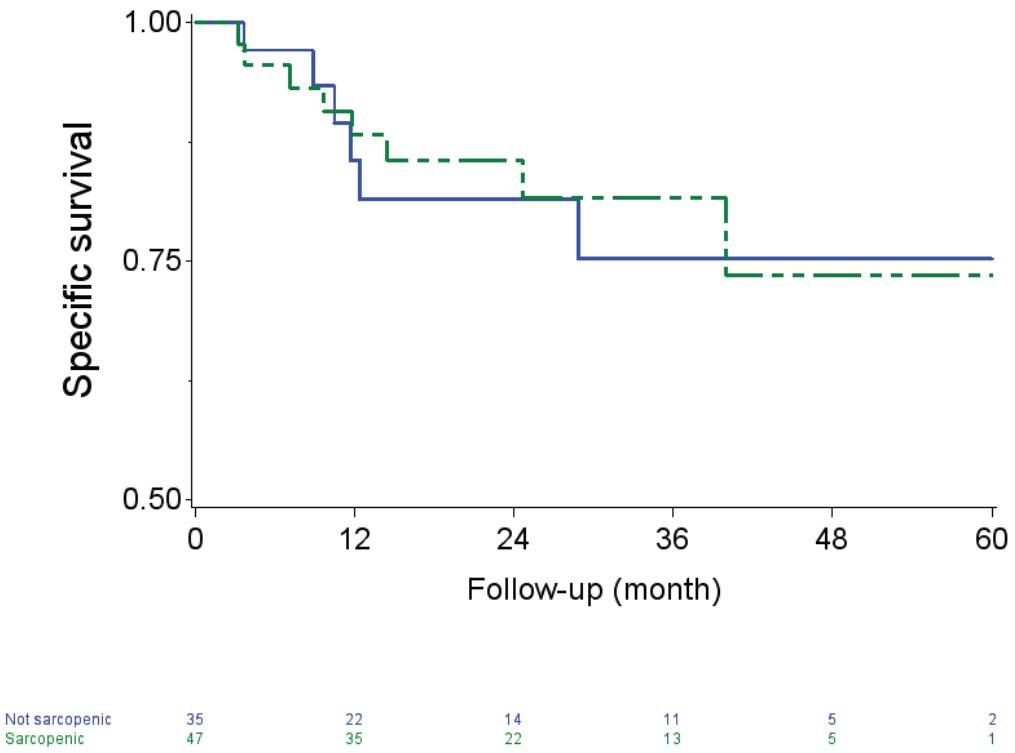


Figure 2: **Cancer specific survival according to sarcopenic status.**

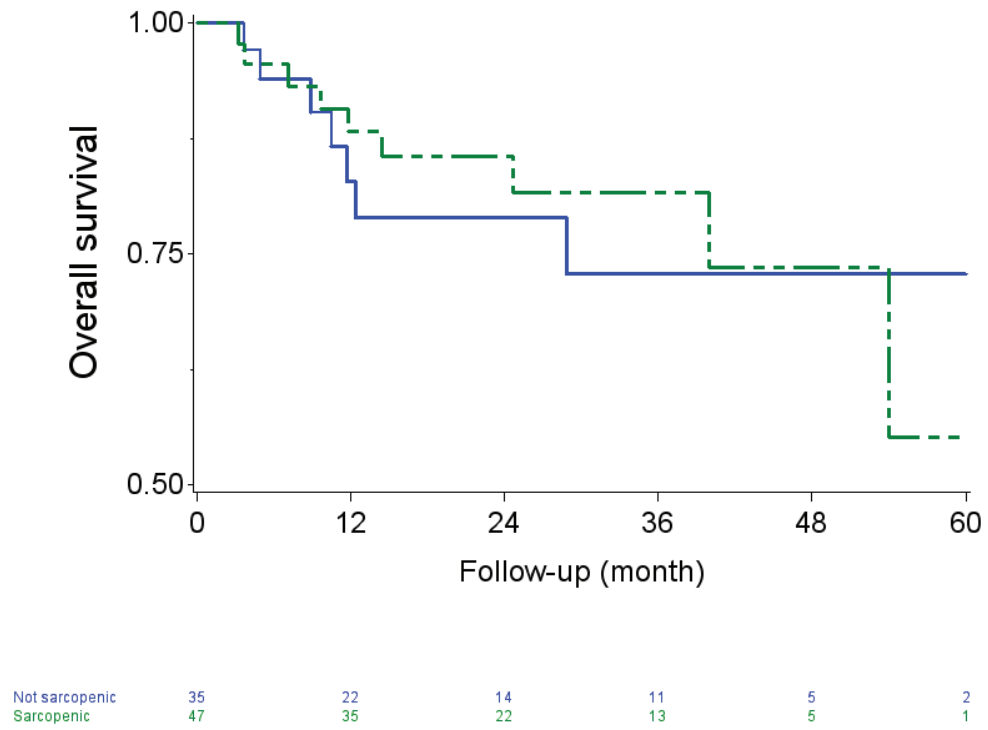


Figure 3: **Overall survival according to sarcopenic status.**

IV- DISCUSSION

Here, we show that sarcopenia is associated with significant variation in SMI and a higher risk of renal impairment, in terms of decreased GFR, during NAC. We also confirm that sarcopenia is associated with the occurrence of postoperative complications, particularly early postoperative complications, after RC.

Our series is a homogeneous cohort of patients treated with platinum-based NAC before undergoing RC, according to current guidelines. This represents about half of the patients diagnosed with MIBC during the same period in our center (the other half undergoing RC without NAC because patient is considered unfit or being proposed for a conservative bladder-sparing strategy). In addition, each patient had CT scans before and after NAC, and all lumbar SMI measurements were completed by two observers.

It is interesting to note that the SMI score is a valid and simple measure for estimating sarcopenia and therefore detecting the population at high risk of complications. In our series, this measurement was also reproductible between two observers, suggesting that the use of the Slice-O-Matic software for the SMI estimation is a reliable method, even if it is performed by a non-radiologist.

It is noteworthy that in our series, most patients are sarcopenic. This is likely due to the age and comorbidities inherent in this population of patients treated for MIBC and undergoing RC. According to Martin et al, sex-specific sarcopenia cutoffs are SMI <53 cm2/m2 for men and SMI <41 cm2/m2 for women. [9] Using these cutoffs, 72.6% of men and 65% of women in our series would be considered sarcopenic.

We proposed new sex-specific cutoffs to define severe sarcopenia in this population of MIBC patients, i.e. SMI <50 cm2/m2 for men and SMI <35 cm2/m2 for women. Thus, it is from these more specific cutoffs that we should be alert to the risk of complications, including post NAC and post RC complications.

The higher risk of renal impairment during NAC in this group of patients with severe sarcopenia would require closer monitoring between each cycle. The hypothesis is that, in sarcopenic patients, baseline assessment of renal function using standard equations, such as CKD-EPI, is probably overestimated.

Thus, neoadjuvant chemotherapy could have a significant impact on kidney function in this group of patients. We should probably propose a direct measurement of GFR using exogenous filtration markers, instead of equation, in patients considered sarcopenic at the time of diagnosis to better adapt the chemotherapy regimen. However, it is also important to note that 19.1% of patients considered as non-sarcopenic at the time of diagnosis have evolved towards sarcopenic status during neoadjuvant therapy.

This is crucial for forthcoming cystectomy since GFR may influence the choice of urinary diversion. In fact, in case of stage 3B kidney failure (GFR < 45 mL/min), orthotopic neobladder would be contraindicated and a non-continent diversion should be preferred.

In the era of immune checkpoints inhibitors, and considering the encouraging results of neoadjuvant immunotherapy series, it may be appropriate to prefer this approach to conventional chemotherapy in sarcopenic patients.

To our knowledge, this is the largest cohort (n = 82) evaluating post-NAC kidney function and reporting sarcopenia as an independent prognostic factor for renal impairment. In the literature, only one study evaluated this population (n=60). Zargar et al. used a non-validated measure of psoas muscle volume (PMV) to assess the skeletal muscle volume. They observed an interval decline in PMV during the period of NAC administration, but PMV changes were not predictive of pathologic response to chemotherapy, postoperative complications or survival. [16]

Our results corroborate data from other studies on the impact of sarcopenia on post cystectomy complications. Wan et al. showed in a cohort of 208 patients without NAC, 50.6% all grades post cystectomy complications, with 7.7% severe complications (Clavien ≥ III). SMI was an independent predictor of severe complications (p=0.02). Moreover, they suggest each 1 cm^2/m^2 increase in SMI decreased the odds of severe morbidity by 4.8%. [15]

Mayr et al found, in a cohort of 327 patients, 87% of post cystectomy all grades complications in sarcopenic patients and 84.9% in non-sarcopenic patients. Sarcopenia was a significant predictor of postoperative complications Clavien ≥ IIIb–V (p=0.009) and Clavien ≥ IVa–V (p=0.007). However, there were only 2.4% of patients treated with NAC in their cohort. [23]

In our study, it seems crucial to be attentive for 90 days postoperatively, given the increased risk of early complications in these fragile patients. Current guidelines advocate Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) to improve postoperative outcomes after cystectomy. Nevertheless, it seems important to maintain a rigorous follow-up after hospital discharge to detect potential complications during the key 30- to 90-day period in this group of sarcopenic

patients. Given the low complication rate in our series, it should be noted that we were unable to statistically analyze minor (Clavien I-II) and major (Clavien III-V) complications separately.

Finally, sarcopenic status was not significantly associated with prognosis in terms of recurrence-free survival, cancer specific survival or overall survival in our series. However, the median follow-up was only 26 months. Longer follow-up may yield more relevant results. Several studies suggest a significant association between sarcopenia and survival. [13-16,21,22] In a cohort of 205 patients who underwent RC for bladder cancer, of whom 8.8% treated with NAC, Psutka et al. found that the presence of sarcopenia was associated with increased cancer specific survival (HR, 2.14; p= 0.007) and overall survival (HR, 1.93; p= 0.004). [13] In a second study published by Mayr et al with 500 patients, sarcopenic patients had significantly worse 5-year overall survival (38.3% vs. 50.5%; p= 0.002) and 5-year cancer specific survival (49.5% vs. 62.3%; p= 0.016) than non-sarcopenic patients. [24]

Our study has some limitations, in relation to its retrospective design. Prospective evaluation of complications has been underway in our center since 2017 and will probably allow us to better assess the mechanism of renal impairment during NAC and post-cystectomy complications, particularly minor complications (Clavien-Dindo I-II) that are probably underestimated in our retrospective series. Moreover, it will be interesting to evaluate the impact on survival after a longer follow-up. Our results need to be confirmed by prospective and larger series before having an impact on the current management of sarcopenic patients to try to optimize outcomes in this group of fragile patients.

V- CONCLUSION

In the present study, we showed a significant variation of sarcopenic status during NAC. Sarcopenia, easily estimated by the reproducible lumbar SMI measurement, was an independent predictor significantly associated with the risk of renal impairment during NAC and early postoperative complications after RC. However, sarcopenia didn’t affect long term patient’s survival.

REFERENCES

[1] Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2003;21:690–696.

[2] 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. J Clin Oncol: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2001;19:666–675.

[3] Shabsigh A, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur Urol 2009;55:164–74.

[4] Isbarn H, et al. A population based assessment of perioperative mortality after cystectomy for bladder cancer. The Journal of urology 2009;182:70–7.

[5] Roghmann F, et al. Standardized assessment of complications in a contemporary series of European patients undergoing radical cystectomy. Int J Urol 2014;21:143–9.

[6]. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. 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. Eur Urol 2005;48:202–5;

[7] Alfred Witjes J, Lebret T, Comperat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscleinvasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol 2016.

[8] Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. Lancet Oncol. 2008 Jul;9(7):629-35.

[9] Kudou K, Saeki H, Nakashima Y, Edahiro K, Korehisa S, Taniguchi D, Tsutsumi R, Nishimura S, Nakaji Y, Akiyama S, Tajiri H, Nakanishi R, Kurashige J, Sugiyama M, Oki E, Maehara Y et al.Prognostic Significance of Sarcopenia in Patients with Esophagogastric Junction Cancer or Upper Gastric Cancer. Ann Surg Oncol. 2017 Jul;24(7):1804-1810.

[10] Sabel MS, Lee J, Cai S, Englesbe MJ, Holcombe S, Wang S. Sarcopenia as a prognostic factor among patients with stage III melanoma. Ann Surg Oncol 2011;18:3579–3585.

[11] Ishihara H, Kondo T, Omae K, Takagi T, Iizuka J, Kobayashi H, et al. Sarcopenia predicts survival outcomes among patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract undergoing radical nephroureterectomy: a retrospective multi-institution study. Int J Clin Oncol 2016;22:136–144.

[12] Smith AB, Deal AM, Yu H, Boyd B, Matthews J, Wallen EM, et al. Sarcopenia as a predictor of complications and survival following radical cystectomy. J Urol 2014;191:1714–1720.

[13] Psutka SP, Carrasco A, Schmit GD, Moynagh MR, Boorjian SA, Frank I, et al. Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancerspecific and all-cause mortality. Cancer 2014;120:2910–2918.

[14] Hirasawa Y, Nakashima J, Yunaiyama D, Sugihara T, Gondo T, Nakagami Y, et al. Sarcopenia as a novel preoperative prognostic predictor for survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. Ann Surg Oncol 2016;23:1048–1054.

[15] Wan F, Zhu Y, Gu C, Yao X, Shen Y, Dai B, et al. Lower skeletal muscle index and early complications in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. World J Surg Oncol 2014;12:14.

[16] Zargar H, Almassi N, Kovac E, Ercole C, Remer E, Rini B, Stephenson A, Garcia JA, Grivas P et al. Change in Psoas Muscle Volume as a Predictor of Outcomes in Patients Treated with Chemotherapy and Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. Bladder Cancer. 2017 Jan 27;3(1):57-63.

[17] Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol 2011;12:489–495.

[18] Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. J Clin Oncol 2013;31:1539–1547.

[19] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C.TNM classification of malignant tumors. International Union Against Cancer,7th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009;p.262–5.

[20] Molinié V. Classification of bladder tumors in 2006. Prog Urol FMC, 2006, p. 16:7–10.

[21] Andrew S. Levey, MD; Lesley A. Stevens, MD, MS; Christopher H. Schmid, PhD; Yaping (Lucy) Zhang, MS; Alejandro F. Castro III, MPH; Harold I. Feldman, MD, MSCE; John W. Kusek, PhD; Paul Eggers, PhD; Frederick Van Lente, PhD; Tom Greene, PhD; and Josef Coresh, MD, PhD, MHS et al. New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Annals of Internal Medicine 2009;150(9):604-613.

[22] Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 240(2):205–213.

[23] Mayr R, Fritsche HM, Zeman F, Reiffen M, Siebertz L, Niessen C, Pycha A, van Rhijn BWG, Burger M, Gierth M et al. Sarcopenia predicts 90-day mortality and postoperative complications after radical cystectomy for bladder cancer. World J Urol. 2018 Mar 8.

[24] Mayr R, Gierth M, Zeman F, Reiffen M, Seeger P, Wezel F, Pycha A, Comploj E, Bonatti M, Ritter M, van Rhijn BWG, Burger M, Bolenz C, Fritsche HM, Martini T et al. Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018 Jun;9(3):505-513.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de La Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon Devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

Respectueux et reconnaissant envers les Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

IMPACT OF SARCOPENIA ON KIDNEY FUNCTION DURING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AND POST CYSTECTOMY COMPLICATIONS IN PATIENTS TREATED FOR LOCALIZED MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER.

Pierre REGNIER, Valeria DE LUCA, Serge BRUNELLE, Patrick SFUMATO, Jochen WALZ, Stanislas RYBIKOWSKI, Thomas MAUBON, Nicolas BRANGER, Sami FAKHFAKH, Matthieu DURAND, Gwenaelle GRAVIS, Geraldine PIGNOT

ABSTRACT

Introduction & objectives

Several studies suggested that sarcopenia is associated with a higher rate of post cystectomy complications.

The aim of our study was to assess sarcopenia variation during care and impact of sarcopenia status on post neoadjuvant chemotherapy (NAC) and postoperative complications in a cohort of patients treated with NAC and radical cystectomy (RC) for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder (UCB).

Materials & methods

This study received approval from an Institutional Review Board and ethics approval.

Consecutive patients who underwent NAC and RC for cT2-T4 N0 M0 UCB at our institute between January, 2012 and December, 2017 were retrospectively identified.

Using CT scan before NAC, Lumbar Skeletal Muscle Index (SMI) was assessed by two observers blinded to patient's status. We defined severe sarcopenia as SMI <50 cm2/m2 for men and SMI <35 cm2/m2 for women.

We evaluated post-NAC renal impairment, defined as a decrease in GFR (CKD-EPI) of 10 mL/min or more. We also assessed post-cystectomy complications using Clavien-Dindo classification.

Results

A total of 82 patients were included. Regarding SMI, 47 (57.3%) were classified as sarcopenic and 35 (42.7%) non sarcopenic.

Except for BMI, the two sub-groups did not differ significantly.

Among non-sarcopenic patients, 9 (19.1%) became sarcopenic after NAC (p=0.01).

In multivariate analysis, sarcopenia was an independent significant predictor of post NAC renal impairment (OR 3.01; 95% CI 1.13–8.05; p=0.02). There was a trend to development of post NAC 3B stage kidney failure (GFR < 45 mL/min) (OR 2.79; 95% CI 0.70–11.1) but this difference was not statistically significant (p=0.14).

Moreover, sarcopenia and ASA score were independent significant predictors of postoperative early complications (>30 days and ≤90 days) (OR 5.38; 95% CI 1.32–21.9; p=0.01 and OR 0.09; 95% CI 0.01–0.76; p=0.02 respectively). There was a trend to significance regarding postoperative late complications (>90 days) (respectively OR 6.80; 95% CI 0.78–59.0; p=0.08 and OR 4.17; 95% CI 0.97–17.8; p=0.05).

Sarcopenic status was not significantly associated with prognosis in terms of recurrence-free survival, specific survival or overall survival.

Conclusion

In the present study, we showed a significant variation of sarcopenic status during NAC. Sarcopenia, estimated by the lumbar SMI measurement, was an independent predictor significantly associated with the risk of renal impairment during NAC and early postoperative complications after RC.

Key-Words (MeSH): *sarcopenia ; bladder cancer ; skeletal muscle index ; neoadjuvant chemotherapy ; cystectomy ; renal impairment ; complications.*