



**HAL**  
open science

# Place du TEP scanner dans la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrant le muscle

Pauline Bertolaso

► **To cite this version:**

Pauline Bertolaso. Place du TEP scanner dans la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrant le muscle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02510730

**HAL Id: dumas-02510730**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02510730>**

Submitted on 18 Mar 2020

**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 BORDEAUX  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2019

Thèse n° 3043

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
Par Pauline BERTOLASO  
Née le 1 août 1990  
Le 19 juin 2019

**Place du TEP Scanner dans la prise en charge des  
tumeurs de vessie infiltrant le muscle**

**Directrice de thèse**  
Mme le Docteur Marine Gross Goupil

**Membres du Jury**

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD	Président
Monsieur le Professeur Stéphane CULINE	Rapporteur
Monsieur le Professeur Franck BLADOU	Juge
Monsieur le Docteur Henri DE CLERMONT- GALLERANDE	Juge
Madame le Docteur Anne Laure CAZEAU	Juge
Madame le Docteur Mathilde CABART	Juge
Madame le Docteur Marine GROSS GOUPIL	Directrice

## REMERCIEMENTS

---

**A Monsieur le Professeur RAVAUD, président du jury de cette thèse**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Chef du service d'Oncologie Médicale, au CHU de Bordeaux, Hôpital Saint-André.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous remercie d'accepter de juger mon travail.

Merci de partager avec nous, vos connaissances et votre expérience.

Interne dans votre service à deux reprises, j'ai apprécié votre implication dans notre formation et votre attention vis-à-vis du bien être des internes.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon admiration.

**A Monsieur le Professeur BLADOU, membre du jury de cette thèse**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service d'Urologie au CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Votre expertise de chirurgien est importante pour son appréciation.

Veillez croire, Monsieur le Professeur, en l'assurance de mes sentiments respectueux et profondément reconnaissants.

**A Monsieur le Docteur DE CLERMONT- GALLERANDE, membre du jury de cette thèse**

Maitre de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Médecine Nucléaire, au CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Votre expérience, en tant que Médecin Nucléaire, spécialisé en Urologie, est capitale afin de juger de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

**A Madame le Docteur CAZEAU, membre du jury de cette thèse**

Praticien Hospitalier

Chef de Service de Médecine Nucléaire, à l'Institut Bergonié.

Je vous remercie de votre aide précieuse. Votre disponibilité et vos encouragements m'ont permis de mener à terme ce travail.

Je tiens à vous exprimer toute mon estime et ma reconnaissance.

**A Madame le Docteur CABART, membre du jury de cette thèse**

Praticien Hospitalier

Service d'Oncologie Médicale, à l'Institut Bergonié

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Je te remercie de m'avoir aidée tout au long de cette thèse.

Merci pour ta patience, ta disponibilité et pour ta rigueur au travail.

Je tiens à t'exprimer toute mon estime et ma reconnaissance.

**A Madame le Docteur GROSS GOUPIL, directrice de cette thèse**

Praticien Hospitalier

Service d'Oncologie Médicale, au CHU de Bordeaux, Hôpital Saint-André.

Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance pour réaliser ce travail.

Votre soutien, votre disponibilité et vos encouragements m'ont permis de mener à bien ce travail.

Votre écoute et votre empathie envers les patients sont un exemple pour moi.

Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné, tant sur le plan professionnel que personnel.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance, de mon admiration et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur CULINE, rapporteur de cette thèse**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service d'Oncologie Médicale, à l'AP-HP, Hôpital Saint-Louis.

Vous m'honorez en ayant accepté d'être le garant de ce travail. Veuillez trouver l'expression de ma sincère gratitude et toute ma reconnaissance.

***A tous nos Chefs***, qui lors des visites, consultations, RCP et cours, nous permettent de nous former au mieux. Votre investissement est tellement précieux pour nous. Merci à tous de votre disponibilité et de votre patience.

Et surtout, merci à Thibaut et Margot (pour m'avoir si bien accueillie en tant que 1<sup>er</sup> semestre), Florie (pour ton aide et tes réflexions philosophiques), Amandine (pour ta gentillesse et tes réflexions éthiques), Amaury (pour ton aide et ta disponibilité), Fanny (pour ton empathie envers les patients), Charlotte (pour ton humour et tes visites), Camille, Thomas et Louis (pour m'avoir si souvent permis d'assister à vos consultations, pour votre rigueur et votre gentillesse).

***A l'équipe de Médecine Interne du Dr Imbert***, merci de votre accueil au sein de votre service.

***A l'équipe d'Oncohématologie de Pau***, merci de votre aide (surtout pour l'hématologie) et de veiller à notre bien-être au sein du service.

***Aux radiothérapeutes de Pau***, merci de m'avoir enseigné les bases de la radiothérapie. Merci surtout à Marie Ange, pour ta douceur tant envers les patients qu'envers tes internes.

***Aux infirmières et infirmiers du 4<sup>ème</sup> étage à Bergo***, pour ce service exceptionnel que vous avez su maintenir pendant des années... Merci surtout à Samantha pour ta bienveillance, tant envers les patients qu'envers nous, les internes. Et merci aussi à Pierre pour ton aide d'infirmier quasi médecin. Et merci à tous : Emelyne, Delphine, Marine, Marie Lucette, Cathy, Coco..... pour avoir rendu ce stage plus chaleureux !

***Aux infirmières et infirmiers de l'HDJ Bergo***, merci de garder un côté humain et empathique avec les patients.

***Aux infirmières et infirmiers de Saint André***, merci à tous pour votre bonne humeur et votre implication envers les patients !

## *A ma famille*

A mes parents, pour les valeurs que vous nous avez inculquées, pour notre éducation et pour avoir cru en ma réussite. Merci de votre soutien pendant ces longues années d'études !

A mes sœurs Justine et Caroline, merci pour m'avoir toujours épaulée dans les moments difficiles et m'avoir donné le courage d'avancer, un grand merci ! Si j'en suis arrivée là, c'est aussi et surtout grâce à vous.

A mon beau-frère Youssef, merci d'avoir été comme un grand frère pour moi !

A mon neveu Noam, merci d'avoir amené la paix et la joie dans notre famille.

A Damien, merci pour être le meilleur des parrains ! Et merci de m'avoir accueilli dans ce magnifique pays qu'est le Mexique !

A ma tante Marielle, merci pour ta gentillesse et ta bienveillance.

A ma cousine Sarah, pour ta joie de vivre et surtout ton courage face au cancer, tu resteras la plus belle des étoiles...

## *A mes Amis,*

*A mes amis Lot et Garonnais :*

A ma FP, pour ton écoute toujours précieuse, ton aide et ta patience ! Merci d'être toujours là, et de me soutenir depuis tant d'années ;) Le chemin a parfois été difficile, mais je suis sûre que tu as maintenant trouvé ta voie et que tu seras une merveilleuse psychologue !

A toi Sofy, avec qui j'adore passer du temps, à discuter de tout, à profiter des thermes, du lac de Damazan, du Cactus, de Bordeaux ou de Paris ;) Un grand merci pour ton soutien, qui est tellement important pour moi...

A ma Sorlinou, pour m'avoir accompagnée au Chili et en avoir fait un de mes plus beaux voyages ! A tous ces paysages magnifiques, ces belles randonnées (parfois éprouvantes), à cette thérapie du soleil en plein mois de janvier, et surtout à notre amitié depuis si longtemps ☺, muchas gracias Amiga !

A toi Popo, pour avoir toujours été présente, motivée et disponible depuis nos retrouvailles à Bordeaux ! Merci pour tous ces moments passés ensemble ;)

A ma Cistac, même si on ne se voit pas très souvent, c'est comme si on s'était quittée la veille à chaque fois que l'on se retrouve ! Merci pour ta bonne humeur, ton énergie débordante et ta gentillesse.

A toi Yo, merci pour tes petites râleries qui nous font toujours sourire, et pour ton amitié depuis toutes ces années...

A toi Julie, merci pour ta bonne humeur et ton amitié !

A Colin, Benoit, Fabien... parce qu'à chaque fois que je vous vois, j'ai l'impression que vous n'avez pas changé ! Et c'est toujours un plaisir de partager des soirées avec vous ;)

A Bruno, Flo, Sylvie...merci pour ces belles soirées bordelaises !

#### *A mes amies de l'externat :*

A Anaïs, merci pour ta bonne humeur et ton optimisme débordant. Et merci pour m'avoir fait découvrir et aimer le Béarn ;) A notre belle et longue amitié !

A Lucie et Elod, merci d'avoir partagé ensemble, la plupart du temps dans la joie et la bonne humeur, ces longues années d'externat !

#### *A mes belles rencontres de l'Internat :*

A Laura, j'ai tellement d'admiration pour ta force, ton courage et ta capacité à surmonter toutes les situations. Merci de ton soutien, de ta gentillesse et de ta présence à mes côtés !

A Camille, mon rayon de soleil lors des trois stages passés ensemble, tu as été tellement bienveillante envers moi. Merci pour ton aide, tes conseils, tes blagues, ta bonne humeur et tous ces moments partagés !

A Laura Haik, je ne saurais comment te remercier ! Déjà, pour m'avoir amenée à la Calle Ocho, m'avoir suivie à la Maison à Réaction ;) Et puis petit à petit, tu m'as laissé découvrir la richesse de ta personnalité. Tu m'as aidé à me construire et à prendre (ne serait qu'un peu) confiance en moi ! Tu me manques déjà....

A Caroline, pour tous ces voyages, randos, cinés, et Jaqen qui nous permettent de nous évader un peu... Merci pour tous ces bons moments!

#### *A mes rencontres Béninoise, Paloise, Hongroise et autres :*

A Laure, pour ta douceur et ta gentillesse, et pour avoir partagé ce beau voyage au Bénin. Merci !



A Juliette, parce que bientôt nous serons les meilleures nageuses de Judaique ^^ Merci pour ton écoute, ta sagesse et ta disponibilité.

A Antoine pour avoir été mon compagnon de voyage pendant toutes ces années !

A Eleni et Facu, mes rencontres Erasmus que je n'oublierai jamais !

A toutes mes rencontres en Amérique du Sud qui ont rendu ce voyage des plus chaleureux et des plus enrichissants, et surtout merci à toi, Sara!

### ***A mes co internes***

A Lucie et Florent, pour avoir partagé autant les bons et les mauvais moments de l'U8. Et surtout merci pour les fous rires et pour votre bonne humeur !

A Diego, Mylène, Doriane, Bérénice, Julie, Clotilde et encore Camille ;) pour avoir été de formidables co-internes en hôpital de jour.

A mes co-internes de Gastro, pour m'avoir si bien accueillie à vos côtés.

A tous les internes d'onco- radiothérapie avec qui je n'ai jamais eu le plaisir de travailler.

***Merci à toutes les personnes que j'ai rencontrées ces dernières années et qui m'ont permis de me construire en tant que médecin.***

***A tous les patients, qui partagent leurs histoires avec nous. Vous m'avez permis de grandir et d'apprendre mon métier tout au long de mon internat. Un grand Merci !***

## TABLE DES MATIERES

---

REMERCIEMENTS .....	2
TABLE DES MATIERES .....	9
LISTE DES ABBREVIATIONS .....	11
I. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE VESSIE .....	13
1. Incidence et mortalité du cancer de vessie .....	13
2. Pronostic des TVIM .....	14
3. Facteurs de risque .....	16
II. RAPPELS ANATOMOPATHOLOGIQUES .....	19
1. Histologie des cancers de vessie .....	19
2. Examen anatomopathologique .....	20
3. Classification TNM .....	20
4. Classification moléculaire .....	22
III. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION DES CARCINOMES UROTHELIAUX	
23	
1. Bilan diagnostique .....	23
2. Bilan d'extension locorégional et à distance .....	24
IV. STRATEGIE THERAPEUTIQUE DES TVIM.....	26
1. Prise en charge chirurgicale .....	26
2. Place de la chimiothérapie périopératoire .....	27
3. Place de la radiothérapie.....	30
4. Prise en charge des cancers de vessie métastatique (fit/ unfit).....	31
V. TEP Scanner (au 18 FDG).....	33
1. Généralités.....	33
2. Avantages et inconvénients du TEP scanner.....	36
3. Place du TEP scanner dans l'évaluation initiale des tumeurs de vessie infiltrantes ....	38
4. Place du TEP scanner dans l'évaluation de la réponse thérapeutique.....	41

5. Recommandations actuelles .....	41
TRAVAIL DE THESE.....	43
I. OBJECTIFS .....	43
II. PATIENTS ET METHODES .....	43
1. Sélection des patients .....	43
2. Intervention .....	44
3. Analyses statistiques .....	46
III. RESULTATS .....	47
1. Caractéristiques de la population .....	47
2. Objectifs primaires .....	53
3. Objectifs secondaires.....	59
IV. DISCUSSION .....	68
CONCLUSION .....	73
ANNEXES .....	74
BIBLIOGRAPHIE .....	78
SERMENT MEDICAL .....	86

# LISTE DES ABBREVIATIONS

---

AFU : Association Française d'Urologie  
ALD : Affections Longue Durée  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ASCO : American Society of Clinical Oncology  
CHU: Centre Hospitalier Universitaire  
CI : Contre Indication  
Cis : Carcinome in situ  
DD : Dose Dense  
EAU: European Association of Urology  
ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines  
ESMO : European Society for Medical Oncology  
FDG :Fluorodesoxyglucose  
G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor  
Gy: Gray  
HR: Hazard Ratio  
ITT: Intention-to-treat  
MP: Maladie Progressive  
MS: Maladie Stable  
N : Nombre de patients  
NAT : N- Acetyl- Transférase  
NCCN : National Comprehensive Cancer Network  
NR : Non Renseigné  
PA : Paquet Année  
PAL : Phosphatases Alcalines  
PDL1: Programmed Death Ligand 1  
PS : Perfomans Status  
OR: Odd Ratio  
RAAC: Récupération Améliorée Après Chirurgie  
RHC : Réponse Histologique Complète  
RMC : Réponse Métabolique Complète  
RMP : Réponse Métabolique Partielle

RV : Rapport de Vraisemblance  
SFMN : Société Française de Médecine Nucléaire et imagerie moléculaire  
SG : Survie Globale  
SSP : Survie Sans Progression  
SSR : Survie Sans Récidive  
SUV : Standardized Uptake Value  
SUL : Standard Uptake value Lean Body mass  
RCP: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
RTUV : Résection Trans-Urétrale de Vessie  
TAP : Thoraco Abdomino Pelvien  
TDM : Tomodensitométrie  
TEP : Tomographie par Emission de Positons  
TEP 1 : TEP scanner réalisé avant toute prise en charge thérapeutique  
TEP 2 : TEP scanner réalisé après la chimiothérapie néoadjuvante  
TLG : Total Lesion Glycolysis  
TVIM : Tumeur de Vessie Infiltrant le Muscle  
TVNIM : Tumeur de Vessie Non Infiltrant le Muscle  
VPN : Valeur Prédictive Négative  
VPP : Valeur Prédictive Positive

# I. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE VESSIE

## 1. Incidence et mortalité du cancer de vessie

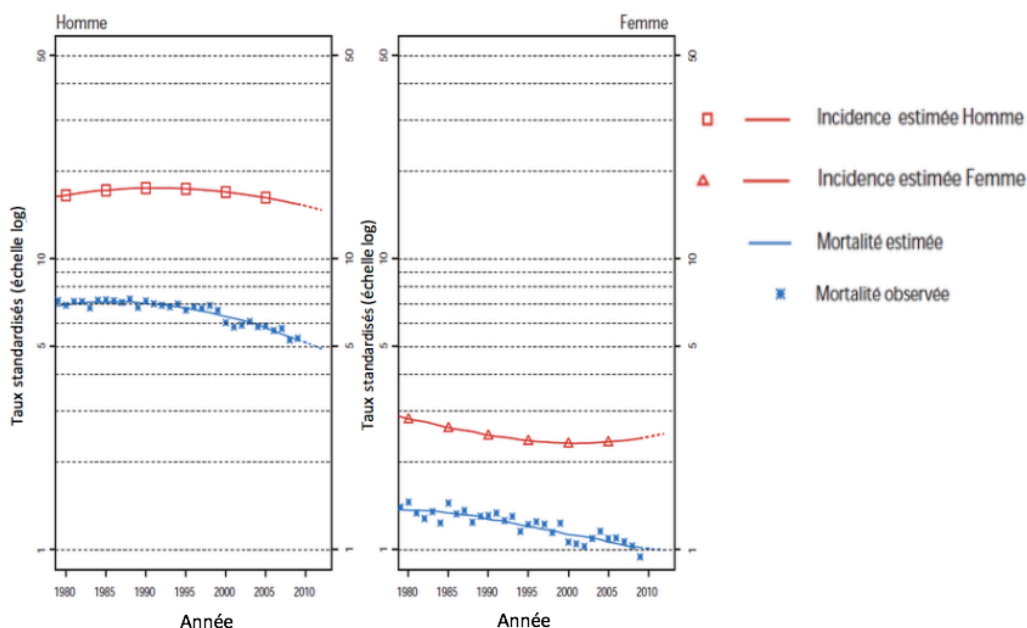
75% des tumeurs de vessie nouvellement diagnostiquées sont des tumeurs de vessie non infiltrantes le muscle (TVNIM) et 25%, des tumeurs infiltrantes (TVIM) ou métastatiques. Parmi les TVNIM, le risque de récurrence à 5 ans est de 50 à 70% et le risque de progression à 5 ans est compris entre 10 et 30%. Cette évolution en TVIM est fonction du stade, du grade, de la taille tumorale, du caractère multifocal, du nombre de récurrence et de la présence de carcinome in situ (Cis).

Les données épidémiologiques présentées concernent seulement les tumeurs infiltrantes de vessie. En 2012, en France, l'incidence des TVIM était estimée à 11 965 cas dont 9549 cas chez les hommes et 2416 cas chez les femmes. L'incidence est donc prédominante chez les hommes avec environ 80% des cas<sup>1</sup>. Le taux d'incidence standardisé est de 14,7/ 100 000 chez l'homme et de 2,5/100 000 chez la femme. Il se situe au 2ème rang des cancers urologiques et au 5ème rang tous cancers solides confondus.

L'incidence de ce cancer est en diminution depuis 1980 (-0,4% par an) avec une diminution plus marquée depuis 2005 grâce à une meilleure maîtrise des facteurs de risque. Cependant, l'incidence chez les femmes est en augmentation du fait de l'augmentation du tabagisme féminin (+0,9% entre 2005 et 2012)<sup>2</sup>.

En 2012, 4772 patients sont décédés de leur cancer de vessie dont 3574 hommes et 1198 femmes. Cela représente 3% des décès par cancer, avec une augmentation d'environ 1% par an. Il se classe au 7ème rang des cancers en termes de mortalité.

**Figure 1 :** Tendence chronologique pour l'incidence et la mortalité (taux standardisés) en France, par sexe<sup>1</sup>.



Dans la plupart des cas, les tumeurs de vessie infiltrantes apparaissent après 60 ans et leur pronostic est mauvais. La survie à 5 ans entre 2005 et 2010 était de 50% chez les hommes et 43% chez les femmes<sup>3</sup>. Cette différence en termes de mortalité entre les 2 sexes a été notée dans plusieurs études notamment EUROCORE<sup>4</sup>. Elle pourrait s'expliquer par un diagnostic à un stade plus tardif chez les femmes du fait de symptômes initiaux attribués de façon erronée à une pathologie infectieuse. D'autres hypothèses anatomiques et hormonales ont aussi été évoquées.

La survie nette à 15 ans diminue avec l'âge et passe de 60% chez les plus jeunes (moins de 55 ans) à 39% chez les sujets les plus âgés (de 65 à 75 ans). Les causes de cette surmortalité chez les sujets âgés sont multifactorielles : difficulté à effectuer une cystectomie, morbidité et surmortalité péri-opératoire. Par ailleurs, les patients âgés sont le plus souvent inaptes à recevoir une chimiothérapie péri-opératoire à base de platine (notamment du fait d'altérations physiologiques de leur fonction rénale), ce qui entraîne une prise en charge sous optimale.

**Tableau 1:** Survie nette à 1, 5, 10 et 15 ans des sujets de moins de 75 ans diagnostiqués entre 1989 et 1998<sup>3</sup>

Survie nette entre 1989 et 1998	1 an	5 ans	10 ans	15 ans
Âge [15 ; 55[	90 [87-92]	73 [69-76]	65 [61-68]	60 [56-64]
Âge [55 ; 65[	87 [85-88]	65 [62-68]	56 [53-59]	51 [48-55]
Âge [65 ; 75[	82 [80-83]	58 [55-60]	46 [43-49]	39 [36-43]

## 2. Pronostic des TVIM

Au diagnostic, 20 à 60 % des tumeurs de vessie sont associées à un envahissement ganglionnaire et 5 à 10 % sont d'emblée métastatiques. L'envahissement régional ou à distance est associé à un plus mauvais pronostic.

Les facteurs pronostiques identifiés du cancer de vessie infiltrant sont la profondeur de l'invasion tumorale, l'atteinte des ganglions et l'existence de métastases à distance<sup>3</sup>. La présence d'une variante histologique (neuroendocrine, adénocarcinome...) isolée ou associée est de mauvais pronostic.

Par ailleurs, il existe des facteurs pronostiques d'une meilleure survie globale (SG) notamment:

- l'existence d'une réponse histologique complète (RHC) anatomopathologique après chimiothérapie néoadjuvante (diminuerait le risque de décès d'environ 33%)<sup>5</sup>,

- la qualité de la chirurgie (résection complète avec marges négatives, R0),
- et l'obtention d'un curage avec au moins 10 ganglions pelviens <sup>6</sup>.

Les données de survie par stade les plus récentes sont issues de 2 bases de données, l'une Française (l'étude PETRI) et la seconde Américaine (étude SEER)<sup>7</sup>. L'étude PETRI correspond à un recueil exhaustif des cas de cancers incidents déclarés en ALD, en Île-de-France à l'Assurance maladie (27 080 patients) avec une analyse de survie sur 4166 patients<sup>8</sup>.

Tableau 2: Étude PETRI, survie relative à 5 ans des cancers de vessie en fonction du stade<sup>8</sup>. Cohorte 1994-1999. (*stades définis dans le paragraphe II*)

Stade	Survie relative à 5 ans (%)	Répartition des diagnostics (%)
<b>Stade I</b>	68	35,7
<b>Stade II</b>	66	34,1
<b>Stade III</b>	67	7,8
<b>Stade IV</b>	19	19,4
<b>Non déterminé</b>	Non déterminé	3,0
<b>Tous stades</b>	55	100

Tableau 3: Étude SEER (Surveillance Epidemiology and End Results program), survie relative à 5 ans des cancers de vessie, cohorte de 1999- 2005<sup>9</sup>.

Stade	Survie relative à 5 ans (%)	Répartition des diagnostics (%)
<b>In situ</b>	97,2	50
<b>Localisé</b>	74,3	36
<b>Régional</b>	36,2	8
<b>A distance</b>	5,8	4
<b>Non déterminé</b>	56	3
<b>Tous stades</b>	80	100

L'étude de Stein de 2001 a évalué la survie de plus de 1000 patients ayant eu une cystectomie (cystoprostatectomie chez l'homme, pelvectomie antérieure chez la femme) et un curage ganglionnaire<sup>10</sup>. Ainsi les patients ayant une tumeur localisée ( $\leq$  pT3a) sans atteinte ganglionnaire ont une survie sans récurrence (SSR) à 10 ans meilleure comparée aux patients ayant une tumeur localement avancée :



- SSR à 10 ans : 87% pour les ypT2N0, 76% pour les ypT3aN0,
- SSR à 10 ans : 61% pour les ypT3bN0, 45% pour les ypT4N0

De la même façon, les patients avec une atteinte ganglionnaire ont une SSR moins bonne : de 34% à 10 ans ( $p < 0,0001$ ). Le risque de récurrence semble corrélé au nombre de ganglions atteints ( $< 5$  ganglions positifs ou  $\geq 5$ ). Dans cette étude, le temps jusqu'à la récurrence était d'environ 12 mois (0,04- 11,1 ans). Les rechutes étaient plus souvent à distance (22%) avec cependant 7% de récurrence locorégionale.

De 4 à 20% des tumeurs de vessie infiltrantes sont découvertes au stade métastatique. Ce chiffre varie en fonction des séries : dans l'étude SEER, 4% des patients sont d'emblée métastatiques, contre 19,4% pour l'étude PETRI<sup>8,9</sup>. Cette variabilité est probablement en lien avec la présence de micro ou macro métastases non détectées par l'imagerie conventionnelle. Pour ces patients, le taux de survie à 5 ans est inférieur à 10%<sup>11</sup>.

Malgré un traitement chirurgical par cystoprostatectomie chez l'homme ou pelvectomie antérieure chez la femme associé à un curage ganglionnaire, 25 à 50 % des patients vont rechuter sur le plan métastatique. La médiane de rechute est de 10 à 15 mois. Le risque de rechute est corrélé au stade localement avancé, à la présence d'une atteinte ganglionnaire et à la positivité des marges lors de la chirurgie<sup>12</sup>.

Les sites de rechute les plus fréquents sont le pelvis (30,2%), les viscères (26,7%, notamment hépatique et pulmonaire), le rétropéritoine (16,3%), les os (16,3%), le cerveau et les surrénales plus rarement<sup>13</sup>. L'atteinte osseuse est probablement sous-estimée du fait du caractère peu symptomatique des lésions, de la faible sensibilité du scanner pour leur détection et de la difficulté à biopsier les métastases osseuses. Par ailleurs, les patients métastatiques osseux exclusivement, sont peu inclus dans les essais thérapeutiques (maladie non mesurable). Il existe donc peu de données sur cette catégorie de patients.

### 3. Facteurs de risque

En France, les principaux facteurs de risque de cancer de vessie sont le tabac et les expositions professionnelles.

#### - *Tabac*

Le tabagisme est le 1<sup>er</sup> facteur de risque de cancer de vessie avec une fraction attribuable au tabac d'environ 50% chez les hommes et 52% chez les femmes<sup>14</sup>.

Le risque de développer un cancer de vessie chez les fumeurs est 4 fois plus important comparé aux non-fumeurs. Ce risque semble corrélé au nombre de cigarettes fumées et à la durée d'intoxication<sup>15,16</sup>, il diminue avec l'arrêt du tabac et redevient équivalent au risque des non-fumeurs après une vingtaine d'années.

Dans l'étude de Freedman, le risque relatif de cancer de vessie chez les fumeurs a augmenté de 2,9 (entre 1994 et 1998) à 5,5 (entre 2001 et 2004). Cette augmentation peut s'expliquer notamment par la modification de la composition des cigarettes depuis les 50 dernières années avec une diminution du goudron et de la nicotine et une augmentation des carcinogènes spécifiques incluant la beta- naphthylamine et les nitrosamines (spécifiques du tabac)<sup>14</sup>.

Le tabagisme est aussi impliqué dans le type de tumeur développée et le pronostic après traitement. Une étude rétrospective américaine a montré que les fumeurs lourds (> 30 Paquets Années : PA) avaient plus de risques de développer des tumeurs de haut grade ou invasive comparé aux non-fumeurs et fumeurs légers ( $\leq 30$  PA)<sup>17</sup>. Par ailleurs, l'étude de Boström et al montre un effet délétère du tabagisme actif dans les suites du traitement par cystectomie. Ainsi, la SG à 10 ans après cette intervention est de 62% chez les patients non-fumeurs et de 37% chez les patients fumeurs ( $p=0,015$ )<sup>18</sup>.

Il semblerait qu'il existe des facteurs de susceptibilité génétique. Par exemple, les enzymes N acétyl transférase (NAT 1 et 2) sont impliquées dans la bioactivation et la détoxification des carcinogènes. Certaines personnes ont un génotype NAT 2 acétyleur lent et ce génotype est associé à un risque plus important de cancers de vessie chez les fumeurs<sup>15</sup>. L'association de ce génotype et d'un tabagisme actif multiplierait par 6 le risque de cancer de vessie.

#### - *Expositions professionnelles*

Il s'agit du 2ème facteur de risque le plus important dans le cancer de vessie avec une part attribuable évaluée de 2 à 14%<sup>19, 20</sup>. Au diagnostic, une enquête s'impose à la recherche d'une exposition avérée, en vue d'une déclaration dans le cadre de maladie professionnelle.

Les agents cancérigènes reconnus appartiennent à 3 grandes familles :

- les amines aromatiques (benzidine, amino-4-diphényl, 2- naphthylamine...)
- les hydrocarbures polycycliques aromatiques dérivés de la houille et du charbon
- les nitrosamines (N-nitrosodibutylamine).

Les secteurs d'activité concernés sont : la production de colorants et pigments, travaux en cokerie, fabrication de l'aluminium, ramonage et entretien des chaudières à charbon, métiers de la vigne (traitement anticryptogamique), usinage du bois traité à l'arsenic, industrie du caoutchouc et des matières plastiques...

Le sur-risque de cancer de vessie persisterait jusqu'à 30 ans après la fin de l'exposition professionnelle.

### - *Iatrogénie*

La radiothérapie pelvienne est associée à un sur-risque de cancer de vessie. Chez les hommes traités pour un cancer de prostate, la radiothérapie augmente le risque de développer un cancer de vessie, comparé aux patients traités chirurgicalement (HR=1,7, 95% CI 1,57-1,86)<sup>21</sup>. Une étude récente de Keehn et al montre que la radiothérapie externe et surtout la curiethérapie prostatique sont associées à un risque de cancer de vessie. Après 10 ans, le risque de cancer de vessie chez les patients irradiés est 14 à 21 fois plus élevé par rapport à la population générale<sup>22</sup>. De même chez les femmes traitées pour un cancer du col utérin, le risque relatif de développer un cancer de vessie est estimé entre 2 et 4. Ce risque augmente chez les femmes plus jeunes et le délai d'apparition peut être long (plus de 20 ans).

Le cyclophosphamide est un agent alkylant, utilisé en hématologie ainsi qu'en médecine interne, qui peut favoriser le développement de cancer de vessie. Ce risque est corrélé à la dose cumulée et à la durée d'administration (>12 mois)<sup>23</sup>.

### - *Bilharziose*

La schistosomose (ou bilharziose) urogénitale est un facteur de risque indépendant de cancer de vessie<sup>24</sup>. Elle sévit presque exclusivement en zone tropicale et subtropicale (90% des cas mondiaux sur le continent africain). Il existe 7 espèces de schistosomes, dont une seule, *Schistosoma Haematobium*, est responsable de l'atteinte urogénitale.

Deux mécanismes de cancérogénèse sont classiquement évoqués. Premièrement, il existe une réaction inflammatoire chronique intravésicale causée par les granulomes bilharziens centrés sur les œufs. Deuxièmement, il existe une réponse immunitaire de type Th2 qui favorise un phénomène de tolérance entre le parasite et son hôte. Cette phase inflammatoire subaiguë va évoluer pour aboutir à une phase cicatricielle (fibrose et calcification). Ces lésions vont entraîner un dysfonctionnement vésical, avec une altération de la dynamique de la paroi vésicale, ce qui favorise les infections chroniques, notamment bactériennes.

Dans les zones endémiques, on observe une proportion plus importante de cancers de vessie de type carcinomes épidermoïdes (pouvant aller de 36% à 75% des cas), alors qu'elle n'est que de 5% en région non endémique. Dans les régions touchées, les cancers de vessie surviennent plus tôt (entre 45 et 55 ans). Le type épidermoïde est souvent associé à des lésions cancéreuses moins invasives avec des métastases moins fréquentes. Cependant le pronostic est aussi défavorable que les formes urothéliales.

## II. RAPPELS ANATOMOPATHOLOGIQUES

### 1. Histologie des cancers de vessie

Nous n'aborderons que les tumeurs invasives, c'est-à-dire envahissant le chorion (dépassant la membrane basale). 95% des tumeurs de vessie sont des tumeurs urothéliales. La 4ème classification OMS date de 2016 et différencie les types et sous types histologiques<sup>25, 26</sup>.

Tableau 4 : Classification OMS 2016<sup>25</sup>

Type histologique	Variant / Sous type histologique
Carcinome urothélial invasif (90- 95%)	Différenciation épidermoïde Différenciation glandulaire En nid Microcystique Micropapillaire Lymphoépithélioma-like Plasmocytoïde (à cellules indépendantes) Sarcomatoïde A cellules géantes Peu différencié Riche en lipide A cellules claires
Carcinome épidermoïde	Pur Verruqueux Papillome à cellules squameuses
Adénocarcinome	Entérique Mucineux Mixte
Carcinome de l'ouraque	
Tumeur Müllérienne	Carcinome à cellules claires Carcinome endométrioïde
Tumeur neuroendocrine	A petites cellules A grandes cellules Bien différenciée Paragangliome
Tumeur mélanocytaire	Mélanome Naevus Mélanose
Tumeur mésenchymateuse	Rhabdomyosarcome Léiomyosarcome Angiosarcome ...
Tumeur hématopoïétique	

Autres	Métastase Tumeur diverticulaire ....
--------	--

La présence d'un sous type histologique divergent est associée à un plus mauvais pronostic<sup>26</sup>. Cette situation est fréquente et se rencontre dans environ 33% des cas lors de l'analyse anatomopathologique de la pièce de cystectomie<sup>25</sup>.

Les carcinomes épidermoïdes sont généralement associés à la bilharziose ou à une inflammation chronique de la vessie (patients sondés à demeure). Les adénocarcinomes se développent quant à eux, à partir d'une métaplasie intestinale étendue à l'urothélium.

## 2. Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique doit être fait sur l'ensemble des copeaux de résection, obtenus lors de la RTUV diagnostique<sup>26</sup>. Le compte rendu doit préciser :

- l'aspect macroscopique
- l'histologie avec le type histologique, les différents variants (selon la classification OMS 2016), le stade, le grade, l'envahissement lymphovasculaire, la présence de la musculature sur les copeaux de résection, la nécrose tumorale.
- s'il existe des lésions associées, notamment du Cis (facteur péjoratif).

Cependant, cet examen a des limites : il permet rarement de différencier les stades T2a et T2b et ne permet pas dans la majorité des cas de classer les tumeurs au-delà du stade T2 (« au minimum T2»).

## 3. Classification TNM

Une TVNIM est une tumeur de vessie n'infiltrant pas le détrusor (Ta, Tis, T1), alors qu'une TVIM est une tumeur infiltrant le muscle (à partir du stade T2). La classification TNM utilisée actuellement est celle de la 7ème édition datant de 2009, avec une actualisation datant de 2017.

**Tableau 5:** Classification TNM des tumeurs de la vessie (2009)<sup>27</sup> *Actualisation de la TNM (8ème) décembre 2017*<sup>28</sup>

T	Tumeur primitive
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Ta	Carcinome de type papillaire non infiltrant
Tis	Carcinome in situ plan (flat tumor)

T1	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous épithélial sans envahissement de la musculuse.
T2	Tumeur envahissant la musculuse a. tumeur envahissant la musculuse superficielle (moitié interne) b. tumeur envahissant la musculuse profonde (moitié externe)
T3	Tumeur envahissant le tissu péri vésical a. atteinte microscopique b. atteinte macroscopique (masse extra vésicale)
T4	Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale a. Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus b. Paroi pelvienne ou paroi abdominale
N	Ganglions lymphatiques régionaux
Nx	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 pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe, présacré ou <i>périvésical*</i> )
N2	Atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)
N3	Atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s)
M	Métastase à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1a	<i>Métastase(s) ganglionnaire(s) non régionale(s)*</i>
M1b	Autres sites métastatiques

(Les éléments marqués par une astérisque correspondent aux informations supplémentaires depuis l'actualisation de la TNM de décembre 2017)

**Tableau 6 :** Définition des stades pour les cancers de vessie :

Stade	T	N	M
<b>Stade I</b>	T1	N0	M0
<b>Stade II</b>	T2a, T2b	N0	M0
<b>Stade IIIA</b>	T3, T4a T1 - T4a	N0 N1	M0 M0
<b>Stade IIIB</b>	T1 -T4a	N2, N3	M0
<b>Stade IVA</b>	T4b Tous T	Tous N Tous N	M0 M1a
<b>Stade IV B</b>	Tous T	Tous N	M1b

#### 4. Classification moléculaire

De nos jours, la compréhension des mécanismes moléculaires mis en jeu dans la carcinogénèse est de plus en plus importante. Ainsi, de nombreuses études se sont intéressées à rechercher les altérations génétiques les plus fréquentes dans les cancers de vessie.

Le Cancer Genome Atlas a identifié des mutations récurrentes sur 32 gènes précédemment décrites et sur 9 gènes non antérieurement décrites dans les carcinomes. Ainsi, 69% des altérations moléculaires identifiées pourraient être des cibles thérapeutiques potentielles<sup>29</sup>. Parmi les voies de signalisation les plus fréquemment mises en jeu, les 3 principales sont : la voie PI3K/ AKT/ mTor (42%), la voie RTK/RAS avec notamment ERBB2, ERBB3 et FGFR3 et la voie CDKN2A/CDK4/CCND1. Les altérations moléculaires les plus fréquentes concernent : TP 53 (49%), les mutations inactivatrices de PIK3CA (17%), les mutations ou délétions de TSC1 ou TSC2 (9%), les mutations activatrices de FGFR3 (17%). Ces mutations pouvant être des cibles thérapeutiques ; par exemple des traitements ciblant la mutation de FGFR sont en cours de développement.

D'autres études ont permis de classer les cancers urothéliaux en sous types. Ces classifications moléculaires pourraient avoir une valeur prédictive et pourraient aider à la décision thérapeutique. La classification de Lund différencie 5 sous types moléculaires de cancer de vessie selon les anomalies retrouvées<sup>30</sup> :

Tableau 7 : Classification de Lund

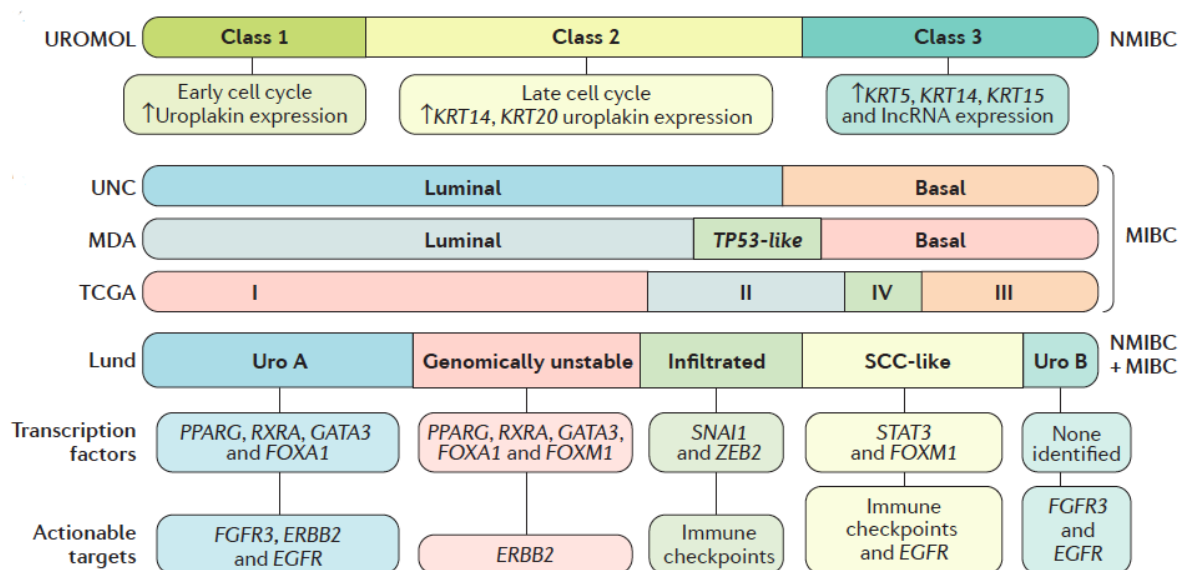
	<b>Facteurs de transcription</b>	<b>Cibles thérapeutiques</b>	<b>Pronostic</b>
<b>Uro A</b>	PPAR G, RXRA, GATA 3, FOXA1	FGFR 3, ERBB 2, EGFR	Bon
<b>Génomiquement instable (GU)</b>	PPARG, RXRA, GATA 3, FOXA1, FOX M1	ERBB2	Intermédiaire
<b>Infiltré</b>	SNAI 1, ZEB2	Immunothérapie (inhibiteurs de checkpoint immunitaires)	Intermédiaire
<b>SCC like</b>	STAT 3, FOX M1	Immunothérapie (inhibiteurs de checkpoint immunitaires) et EGFR	Mauvais
<b>Uro B</b>	Non identifié	FGFR3 et EGFR	Mauvais

Une nouvelle classification de Sjödalh a été publiée en 2017, après analyse moléculaire de 307 cancers de vessie de stade avancé<sup>31</sup>. Il différencie 5 sous types, classés sur l'analyse phénotypique de la cellule tumorale :

- Urothelial like: FGFR3 +, CCDN1 +, P16-, RB1+
- Génomiquement instable (GU) : FGFR3 -, CCND1-, RB1-, p16 +
- Basal like: KRT5+, KRT14+, FOXA1 -, GATA3-
- Mesenchymal like: VIM +, ZEB 2+, CDH1-, EPCAM –
- Neuroendocrine like: TUBB 2B +, EPCAM +, CDH1- , GATA 3-

L'impact thérapeutique de cette nouvelle classification moléculaire n'est pas encore connu.

Figure 2 : Sous types moléculaires des cancers de vessie d'après Sanli et al<sup>32</sup>



### III. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION DES CARCINOMES UROTHELIAUX

#### 1. Bilan diagnostique

- *Circonstances de découverte*

Les circonstances de découverte sont le plus souvent une hématurie macroscopique terminale (>80% des cas). D'autres symptômes sont possibles notamment irritatifs (pollakiurie, urgenturie, brûlures mictionnelles, dysurie) ou obstructifs si le col vésical est atteint<sup>33</sup>. Par ailleurs, des lésions de TVIM sont parfois découvertes lors de la surveillance de TVNIM (environ 15% évoluent en TVIM) ou par le biais de programme de dépistage par la médecine du travail.

L'interrogatoire et l'examen clinique (avec notamment des touchers pelviens) permettent d'orienter le diagnostic.



Certains examens non invasifs sont souvent réalisés en première intention mais ne sont pas diagnostiques. Ainsi l'échographie vésicale par voie sus pubienne a une sensibilité de 84% pour détecter les tumeurs vésicales de > 5mm. Elle ne permet pas de distinguer une TVIM d'une TVNIM. Si l'échographie ne retrouve pas de masse suspecte, la fibroscopie vésicale peut être réalisée en consultation sous anesthésie locale. Elle permettra de visualiser s'il existe une tumeur (taille, nombre, topographie, aspect). La cytologie urinaire peut être également réalisée notamment dans le cadre du dépistage (médecine du travail). Elle consiste en l'analyse des cellules urothéliales desquamées dans l'urine (architecture, noyau, cytoplasme) qui peuvent être atypiques ou suspectes.

#### - *La Résection Trans Urétrale de Vessie (RTUV)*

La RTUV est l'examen diagnostique de référence dans les tumeurs de vessie. Ce geste peut être thérapeutique et potentiellement curatif pour certaines TVNIM. Il doit être précédé d'un ECBU stérile et est réalisé sous anesthésie générale ou rachianesthésie. Cet examen permet une cartographie des lésions ainsi qu'un examen anatomopathologique. Les recommandations de l'AFU préconisent une résection tumorale en monobloc, emportant le détrusor sous jacent<sup>26,34</sup>. Si l'équipement est disponible, l'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue par Hexaminolevulinate améliore la détection de lésion tumorale (surtout pour les TVNIM) et de Cis (difficile à différencier du tissu vésical normal)<sup>35</sup>. Cela permet de diminuer le risque de rechute à court et long terme en diminuant le risque de rechute qui serait dû à des résections inadéquates.

Une RTUV de second look doit être systématiquement réalisée dans les 2 à 6 semaines en cas de tumeur pT1, tumeur volumineuse et/ ou multifocale, et en l'absence de muscle sur le prélèvement initial. Elle permet d'améliorer la précision de la stadification et augmente le taux de SSR (de 25% à 5 ans).

## 2. Bilan d'extension locorégional et à distance

### - *Le Scanner Thoraco Abdomino Pelvien injecté avec temps tardif excrétoire*

Il est recommandé de réaliser un Uroscanner, permettant d'étudier les voies excrétrices supérieures. Cet examen comprend une acquisition en coupe fine avec injection de produit de contraste et un protocole d'hyperdiurèse avec acquisition de clichés à la phase excrétoire. Cette technique permet de détecter les tumeurs des voies excrétrices supérieures qui peuvent être associées aux cancers de vessie, sont souvent multifocales et présentent un haut potentiel de récurrence.<sup>33,36</sup>

L'examen de référence pour le bilan d'extension est le scanner Thoraco Abdomino Pelvien (TAP) injecté avec temps tardif excrétoire. La précision pour stadifier l'extension locale varie de 55 à 92%<sup>26</sup>. La différenciation tissulaire de la vessie n'est pas bien visualisée sur le scanner. Ainsi, cet examen est capable de différencier un stade T3b- T4 d'une TVNIM mais ne peut pas être plus précis. De plus, la RTUV, précédent souvent l'imagerie, entraîne des remaniements inflammatoires qui rendent difficile l'évaluation de l'extension tumorale vésicale. Il serait recommandé de réaliser le scanner avant la RTUV, dès la suspicion de tumeur de vessie<sup>33</sup>.

En ce qui concerne l'atteinte ganglionnaire, la sensibilité est faible (entre 30 et 53%), mais la spécificité est bonne (68 à 100%)<sup>26, 37, 38</sup>. En effet, la détection de ganglions pathologiques est uniquement basée sur des critères de taille, ce qui explique que les ganglions pathologiques infra centimétriques ne peuvent être diagnostiqués.

Le scanner TAP permet aussi de rechercher des localisations secondaires à distance. Une IRM cérébrale est préférable en cas de suspicion de localisation cérébrale. De même, s'il existe des douleurs osseuses ou une élévation des PAL, l'examen recommandé actuellement est la scintigraphie osseuse.

#### - L'IRM

L'IRM semblerait plus performante que le scanner pour la stadification locale et permettrait de mieux évaluer la différenciation tissulaire<sup>39,40</sup>. En ce qui concerne l'envahissement ganglionnaire, l'IRM aurait une sensibilité de 56% et une spécificité de 94% d'après la méta-analyse de Woo<sup>41</sup>. De nouvelles séquences IRM telle que les séquences de diffusion pourraient permettre une meilleure évaluation de l'atteinte ganglionnaire. En pratique, des séquences T1, T2, T1 avec injection de Gadolinium et des séquences de diffusion sont réalisées. Cependant l'IRM est peu utilisée dans le bilan d'extension des cancers de vessie (probablement du fait du coût et de l'accessibilité) et le scanner TAP seul suffit le plus souvent. Elle est cependant recommandée en 1<sup>ère</sup> intention lorsque le scanner injecté est contre indiqué ou en complément du scanner pour les tumeurs volumineuses<sup>26</sup>.

Tableau 8: Performance du scanner et de l'IRM en termes de stadification ganglionnaire<sup>26</sup>

Atteinte ganglionnaire	Sensibilité	Spécificité
Scanner	30- 53%	68-100%
IRM	56%	94%

## IV. STRATEGIE THERAPEUTIQUE DES TVIM

La stratégie thérapeutique est toujours discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), à partir des données cliniques, biologiques et radiologiques de chaque patient.

### 1. Prise en charge chirurgicale

Le traitement chirurgical par cystectomie et curage ganglionnaire est le traitement curatif de référence des TVIM non métastatiques<sup>26</sup>. Elle doit être précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante pour les patients « fit », c'est-à-dire les patients en bon état général (PS 0 ou 1), avec une fonction rénale correcte (clairance de la créatinine >60ml/min), et n'ayant aucune contre-indication à l'utilisation du Cisplatine. La chirurgie doit être réalisée dans les 12 semaines suivant la résection de vessie ou suivant la chimiothérapie.

Chez l'homme, la cystectomie est accompagnée d'une prostatectomie radicale (exérèse de la prostate et des vésicules séminales). Chez la femme, on parle de pelvectomie antérieure (hystérectomie et ovariectomie). La chirurgie est souvent réalisée par voie ouverte ou par voie coelioscopique mais des techniques mini invasives sont en cours de développement et ont certains avantages, notamment la réduction des pertes sanguines et la réduction des complications post opératoires. En conséquence, la durée des séjours est plus courte, et les coûts liés à la chirurgie sont moindres.

Il existe 3 principales options thérapeutiques concernant le remplacement vésical :

- Entérocystoplastie de remplacement (ou néovessie) : à condition que la fonction rénale du patient soit correcte et qu'il n'y ait pas d'extension tumorale au niveau des marges urétrales. Cette technique est à privilégier.
- dérivation continente externe (si capacité d'autosondage)
- dérivation urinaire non continente (urétérostomie cutanée transiléale = Bricker).

En cas de tumeur multifocale ou de Cis associé, un examen extemporané de la recoupe urétrale (si entérocystoplastie) et des recoupes urétérales est recommandé.

Le curage ganglionnaire associé est toujours un curage ganglionnaire pelvien étendu (incluant la région obturatrice, la région iliaque interne et externe, la région iliaque primitive distale en remontant jusqu'au croisement des uretères)<sup>42</sup>. La survie sans progression (SSP) et la SG sont corrélées au nombre de ganglions prélevés pendant le curage<sup>43</sup>. Cependant, il semblerait que l'extension du curage soit aussi un élément pronostique important. Ainsi, actuellement 2 études sont en cours pour définir les meilleures limites anatomiques du curage ganglionnaire (l'étude SWOG S1011 et l'étude NCT 01215071).

Un protocole de RAAC (Récupération Améliorée Après Chirurgie) est recommandé afin d'optimiser la période pré, per et post opératoire.

La cystectomie partielle n'est pas un standard et doit être considérée de manière prudente chez certains patients ayant une tumeur primitive, d'une portion mobile de la vessie située à plus de 2 cm du col et du trigone, unique de  $\leq 4$ cm, sans Cis associé. Peu de données sont disponibles concernant cette technique.

L'ensemble des traitements proposés, en particulier la chirurgie, ont un impact majeur sur la qualité de vie des patients et notamment concernant leurs fonctions sexuelles, digestives et urinaires. Ces données sont à discuter avec le patient et à prendre en compte lors de la décision thérapeutique.

Enfin, la chirurgie peut être parfois utilisée comme traitement palliatif notamment en cas d'obstruction du haut appareil urinaire (urétérostomie/ néphrostomie), en cas de symptômes irritatifs invalidants (cystectomie seule), ou de saignements massifs répétitifs (chirurgie d'hémostase).

## 2. Place de la chimiothérapie périopératoire

### - *En néoadjuvant*

Les objectifs du traitement néoadjuvant sont multiples : ne pas retarder le traitement de la maladie, diminuer l'infiltration tumorale vésicale, diminuer le risque de métastases, détruire de potentielles micrométastases en particulier ganglionnaires. Les patients n'ayant reçu aucun traitement à ce stade sont souvent en meilleur état général et plus compliants pour recevoir la chimiothérapie. Cela permet aussi, le plus souvent, de diminuer la taille tumorale et facilite ainsi la chirurgie de cytoréduction complète (avec marges saines R0). Par ailleurs, le fait d'obtenir une RHC après chimiothérapie néo adjuvante est un facteur pronostique important. Cependant, elle n'est réalisée que chez les patients dit « fit » pour recevoir une chimiothérapie à base de platine.

La chimiothérapie néoadjuvante recommandée dans les cancers de vessie localisée est en effet une polychimiothérapie à base de Cisplatine<sup>26</sup>. Le MVAC standard ou dose dense (DD) a démontré son efficacité et comprend une association de 4 molécules de chimiothérapie : le Méthotrexate, la Vinblastine, l'Adriamycine et le Cisplatine qui sont administrées toutes les 4 ou 2 semaines (pour le schéma DD). 4 à 6 cycles sont recommandés avant la chirurgie. L'association Gemzar- Cisplatine (GC) est aussi une polychimiothérapie réalisable en néo adjuvant.

L'étude de H. Grossman de 2003 montre un avantage en SG de l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante par MVAC associée à la cystectomie en comparaison à la cystectomie seule chez les patients ayant un cancer de vessie infiltrant localisé (T2-T4N0M0)<sup>5</sup>. La médiane de survie est de 46 mois dans le groupe chirurgie seule, et de 77 mois avec l'association d'une chimiothérapie néoadjuvante ( $p=0,06$ ). De plus, l'amélioration de la survie est corrélée à l'absence de résidu pathologique sur la pièce opératoire de cystectomie.

Une méta analyse sur 11 essais randomisés, de 2005, rapporte une réduction du risque de décès de 14% avec une polychimiothérapie néoadjuvante à base de Cisplatine et une amélioration de la SG à 5 ans, passant de 45% à 50%<sup>44</sup>. Une autre méta analyse de 2016 montre le même bénéfice en termes de SG avec la polychimiothérapie à base de Cisplatine. Le MVAC semblerait être le schéma le plus efficace, comparé au GC (mais ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs)<sup>45</sup>. Par ailleurs, l'association GC serait moins toxique que le MVAC.

La chimiothérapie intensifiée (MVAC DD) est aussi efficace et moins toxique que le MVAC classique. En situation de cancer de vessie localement avancé ou métastatique, une comparaison du MVAC classique (toutes les 4 semaines) au MVAC DD (toutes les 2 semaines) a été réalisée dans l'étude de Sternberg et al<sup>46</sup>. Les résultats en termes de taux de réponse complète et de SSP sont plutôt en faveur du MVAC DD. La toxicité hématologique est moindre avec le MVAC DD du fait de l'utilisation de GCSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) systématique (10% de neutropénie fébrile dans le bras DD et 26% dans le bras MVAC classique,  $p=0,001$ ). La dose intensité pour le Cisplatine et la Doxorubicine est doublée pour une durée de chimiothérapie plus courte, ce qui rend le MVAC DD intéressant en situation néoadjuvante. Par ailleurs, ce traitement améliore la réponse anatomopathologique et la réponse radiologique, ce qui est corrélé à une meilleure SSP<sup>47</sup>.

Enfin, la plupart des essais randomisés de phase III exclut les patients présentant une atteinte ganglionnaire. L'étude retrospective de Galsky parue en 2016 compare la SG des patients avec atteinte ganglionnaire ( $n=1739$ ) en fonction des traitements administrés. La SG à 5 ans est augmentée avec l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante (31%) ou adjuvante (26%) comparée à la chirurgie seule (19%) ou la chimiothérapie seule (14%). La chimiothérapie première permettrait de différencier les patients qui peuvent bénéficier de la chirurgie (downstaging)<sup>48</sup>.

Si les patients ne peuvent pas recevoir la chimiothérapie par cisplatine (unfit), alors la cystectomie radicale doit être réalisée d'emblée.

L'un des enjeux de la cancérologie est de mieux cibler les patients qui vont tirer bénéfice des traitements, notamment systémiques. L'étude SWOG 1314, actuellement en cours, cherche à montrer l'intérêt d'un algorithme basé sur l'expression de nombreux gènes pour prédire la réponse pathologique complète après chimiothérapie néoadjuvante. L'étude comporte 2 bras de traitement néoadjuvant : un bras évaluant la chimiothérapie par Gemcitabine Cisplatine et un bras évaluant le M-VAC. Par ailleurs, l'étude VESPER, actuellement en cours, a pour objectif de définir la meilleure stratégie thérapeutique concernant la chimiothérapie périopératoire. L'objectif est de comparer en termes de SSP, une chimiothérapie par MVAC DD (6 cycles) à une chimiothérapie par Gemzar Cisplatine (4 cycles), qu'elle soit utilisée en néoadjuvant ou en adjuvant.

- *En adjuvant*

Le traitement systémique par chimiothérapie peut être parfois réalisé après le traitement locorégional, c'est-à-dire en adjuvant. Ainsi, la chirurgie, considérée comme le traitement curatif du cancer de vessie, n'est pas retardée. Par ailleurs, cela permet une meilleure sélection des patients pouvant bénéficier du traitement par chimiothérapie. En effet, les indications de chimiothérapie néoadjuvante sont basées sur la stadification du cancer selon les examens d'imagerie, qui peuvent sur ou sous-estimer l'extension locorégionale. En situation adjuvante, les indications de chimiothérapie se décident selon le résultat anatomopathologique, ce qui permet une meilleure sélection des patients, et permet ainsi d'éviter l'utilisation de la chimiothérapie chez les patients ayant un faible risque de micro métastase. La fonction rénale des patients peut s'améliorer en post chirurgie, et ainsi les rendre éligibles à une chimiothérapie par Cisplatine en adjuvant (17% des patients). Cependant, la chimiothérapie adjuvante peut être retardée ou non réalisable du fait de complications post opératoires.

De nombreuses études ont évalué l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante avant la cystectomie<sup>49-51</sup>. La plupart de ces études manque de puissance, souvent lié à un faible recrutement.

Une méta analyse de 2014 (actualisation d'une ancienne méta-analyse) regroupant 945 patients (9 essais randomisés) montre un bénéfice en termes de SG et de SSP (HR= 0,77 et 0,66 respectivement). Le bénéfice en SSP semble plus important pour les patients avec une atteinte ganglionnaire<sup>52</sup>. Cependant ces données restent insuffisantes.

Selon les recommandations de l'AFU de 2018, la chimiothérapie adjuvante est recommandée pour les patients « fit » (clairance de la créatinine > 60 ml/mn, en bon état général) n'ayant pas eu de chimiothérapie néoadjuvante, à haut risque de rechute c'est-à-dire les pT3- T4 et / ou avec atteinte ganglionnaire et/ou avec marges chirurgicales positives<sup>26</sup>.

Quant aux recommandations de l'EAU et de l'ASCO, la chimiothérapie adjuvante est indiquée seulement pour les tumeurs pT3-T4 et/ ou avec atteinte ganglionnaire<sup>53</sup>.

### 3. Place de la radiothérapie

La radiothérapie n'est pas indiquée en traitement de 1ère intention pour les cancers de vessie localisés. La radiochimiothérapie peut être une alternative en vue d'une stratégie de conservation vésicale<sup>26</sup>. Par ailleurs, il s'agit d'une option si la chirurgie radicale est contre indiquée (âge ou comorbidités).

Les indications du traitement trimodal associant RTUV radicale, radiothérapie et chimiothérapie sont les suivantes :

- absence de multifocalité,
- absence de Cis
- lésion pT2 maximum
- absence d'obstacle urétéral
- absence d'atteinte ganglionnaire
- résection complète et profonde de la tumeur.

Dans cette situation, une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée, au même titre qu'en pré opératoire.

La radiothérapie comporte le traitement des aires ganglionnaires (ganglions pelviens iliaques internes et externes bilatéraux) à la dose de 40 grays (gy), un complément de dose à 54 gy au niveau de la vessie et un complément de dose au niveau de la tumeur pour atteindre 64 gy.

La chimiothérapie associée peut être du Cisplatine ou du 5FU associé à la Mitomycine C<sup>54,55</sup>.

Selon les études, le taux de contrôle local (avec conservation vésicale) à 5 ans varie entre 40 et 50 %<sup>56</sup>. Le taux de cystectomie de rattrapage est d'environ 25 à 30%. Une récente méta analyse sur 30.293 patients retrouve une SG à 10 ans chez les patients ayant eu un traitement trimodal de 30,9%, sans différence statistiquement significative avec les patients traités par cystectomie (35,1%, p= 0,32). Les résultats en termes de Survie Spécifique à 10 ans sont également comparables : 50,9% pour le traitement trimodal et 57,8% pour la prise en charge chirurgicale (p=0,26)<sup>57</sup>.

Par ailleurs, une surveillance étroite est nécessaire par cystoscopie et biopsie tous les 3 à 6 mois pendant au moins 2 ans, puis doit être poursuivie à vie de manière plus espacée. La cytologie urinaire et le scanner TAP sont aussi réalisés au cours de cette surveillance.

L'intérêt de la radiothérapie adjuvante après cystectomie n'est pas confirmé (si résection R1 ou R2 ou si atteinte ganglionnaire pelvienne ou péri vésicale). Une étude randomisée (GETUG AFU 30) est actuellement en cours pour évaluer la radiothérapie adjuvante chez les patients  $\geq$ pT3b et/ ou avec atteinte ganglionnaire (N1 ou N2)

La radiothérapie peut être utilisée à but palliatif, par exemple à visée hémostatique au niveau vésical (en général, 2 séances de 6 gy en 3 jours) ou symptomatique (par exemple à visée antalgique sur des lésions osseuses...).

#### 4. Prise en charge des cancers de vessie métastatique (fit/ unfit)

##### - Première ligne

Au stade métastatique, 2 principaux facteurs influencent la survie : l'état général (altéré) et la présence de métastases viscérales. En l'absence de facteur de mauvais pronostic, la médiane de SG est de 33 mois, alors que si les 2 facteurs de risque sont présents, la médiane de SG est de 9,3 mois<sup>58</sup>.

Le traitement standard au stade métastatique reste la polychimiothérapie à base de Cisplatine pour les patients « fit ». L'étude de Von Der Maase, comparant GC (Gemzar Cisplatine) au MVAC ne retrouve pas de différence significative en termes de SG (13,8 mois et 14,8 mois respectivement)<sup>59</sup>. La SSP médiane était de 7,7 mois dans le bras GC et de 8,3 mois dans le bras MVAC (HR= 1,09). Le profil de toxicité est plus en faveur de la chimiothérapie par GC. Une étude ultérieure a comparé la chimiothérapie par MVAC classique avec le MVAC DD associé aux G CSF (étude de Sternberg, citée précédemment)<sup>46</sup>. Il n'y avait pas de différence significative en termes de SG et de SSP. Dans le groupe MVAC DD, l'utilisation de G CSF systématique permettait de diminuer le risque de toxicité hématologique notamment de neutropénie fébrile (10% versus 26% dans le groupe MVAC classique). Il n'y avait pas de toxicité rénale supplémentaire malgré une intensification de dose pour le Cisplatine notamment.

Cependant, 50% environ des patients atteints d'un cancer de vessie métastatique sont « unfit » et ne pourront pas recevoir une chimiothérapie à base de Cisplatine. Les patients dits « unfit » répondent à au moins un des critères suivants: PS  $\geq$  2, Clairance de la créatinine  $<$  60ml/mn, surdité grade  $\geq$  2, neuropathie grade  $\geq$  2, insuffisance cardiaque NYHA III<sup>60</sup>.

La chimiothérapie à base de Carboplatine est une alternative à la chimiothérapie à base de Cisplatine. L'ensemble des études de phase II ou III retrouve une SG d'environ 9 mois, une SSP de 4 à 5 mois et des taux de réponse globale de 30 à 40%, notamment avec l'association Gemzar et Carboplatine<sup>61</sup>. Aucune étude randomisée de phase III n'a comparé une



polychimiothérapie à base de Cisplatine à une polychimiothérapie à base de Carboplatine. Cependant, les différentes études de phase II ou III avec du Carboplatine montrent des résultats inférieurs en termes de taux de réponse, SSP et SG à ceux obtenus avec des associations à base de Cisplatine (Gemzar Cisplatine ou MVAC). Ainsi, le Carboplatine est recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique pour les patients dits « unfit » mais n'est pas recommandé en périopératoire, à l'inverse du Cisplatine.

- 2<sup>ème</sup> ligne et plus

Une étude de Bellmunt a étudié les facteurs pronostiques en termes de SG des patients en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement pour un cancer de vessie métastatique réfractaire au Cisplatine<sup>62</sup>. Les 3 facteurs indépendants associés à un pronostic plus défavorable sont : le PS >0, un taux d'hémoglobine <10 g/dL et la présence de métastases hépatiques. 4 sous-groupes ont été étudiés (0, 1, 2 ou 3 facteurs de mauvais pronostic) et la SG médiane était respectivement de 14,2 mois, 7,3 mois, 3,8 mois et 1,7 mois (p<0,001).

- La chimiothérapie :

Après une première ligne par Cisplatine, la seule chimiothérapie ayant fait l'objet d'une étude de phase III est la Vinflunine. L'avantage en SG est modeste, avec une survie passant de 4,6 mois avec les soins de support à 6,9 mois avec la Vinflunine<sup>63</sup>. Ce bénéfice n'était pas significatif sur la population en ITT. Les principales toxicités sont hématologiques avec 50% de neutropénie sévère, 6% de neutropénie fébrile grade 3-4 et digestive avec 16% de constipation grade 3-4. La Vinflunine a été autorisée en Europe et non aux États-Unis. De nos jours, ce médicament ne bénéficie plus de remboursement.

D'autres monochimiothérapies peuvent être utilisées, notamment les taxanes (soit le Taxol, soit le Taxotère) seul ou en association avec la Gemcitabine, basées sur des études de phase II essentiellement<sup>64-66</sup>. L'étude de Vaughn sur 31 patients antérieurement traités par chimiothérapie a montré des taux de réponse partielle de 10%, une SSP de 2,2 mois et une SG de 7,2 mois avec une chimiothérapie par Taxol hebdomadaire<sup>64</sup>. La tolérance était plutôt bonne avec peu d'effets secondaires de grade 3.

- La place de l'immunothérapie

L'immunothérapie, avec l'émergence des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, semble prometteuse dans le traitement des cancers urothéliaux.

Ainsi, l'étude de phase III KEYNOTE -045 a comparé l'immunothérapie à la chimiothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne (Vinflunine, Paclitaxel ou Docétaxel), après une progression sous Cisplatine<sup>67</sup>. La SG des patients était améliorée sous pembrolizumab (10,3 mois, 7,4 mois dans

le groupe chimiothérapie) et la tolérance de l'immunothérapie était bien meilleure (toxicité grade 3-4 de 15% versus 49,4% dans le groupe chimiothérapie).

L'Atezolizumab a été évalué dans le cadre d'une étude de phase III IMVigor 211. Elle avait pour objectif de comparer l'efficacité de l'Atezolizumab à la chimiothérapie standard chez les patients sur exprimant PDL1, en 2ème ligne après chimiothérapie par platine<sup>68</sup>. Cette étude n'a pas montré de différence significative en termes de SG et de réponse objective. La durée de réponse était plus longue avec l'atezolizumab (15,9 mois vs 8,3 mois pour la chimiothérapie). La toxicité était moindre avec l'immunothérapie (20% d'effets secondaires grade 3-4 vs 43% avec la chimiothérapie).

Ces études ont permis d'avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour le Pembrolizumab chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sel de platine. Au contraire, l'Atezolizumab n'a pas obtenu d'AMM en France. Ces molécules, y compris le Pembrolizumab, ne sont pas remboursées pour la prise en charge des carcinomes urothéliaux en France.

## **V. TEP Scanner (au 18 FDG)**

### **1. Généralités**

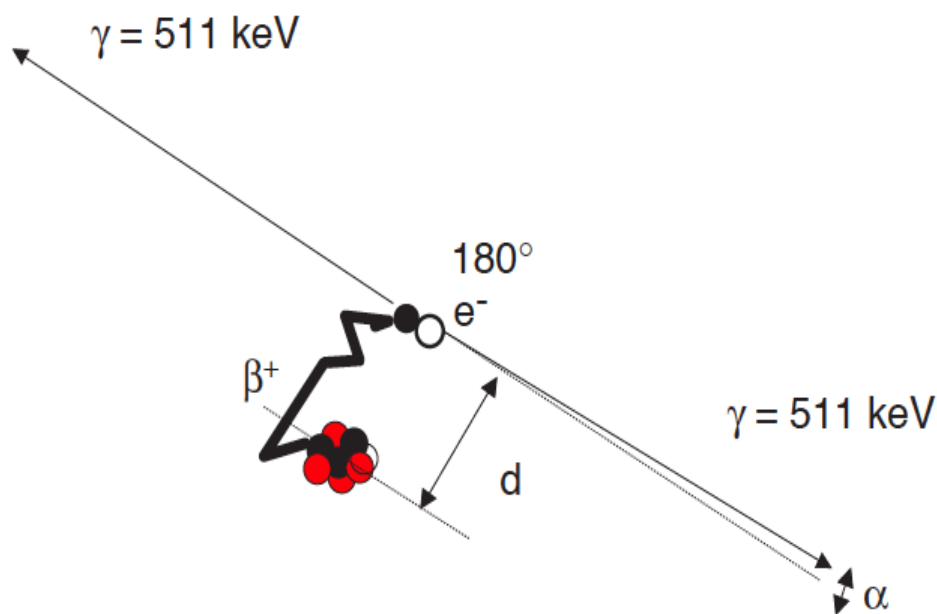
La tomographie par émission de positons (TEP ou PET en anglais) a été mise au point en 1975. Il s'agit d'une technique d'imagerie fonctionnelle isotopique utilisée en médecine nucléaire.

Le traceur le plus utilisé en routine clinique est le 18 Fluorodesoxyglucose (FDG), couplant un analogue du glucose, marqué par un émetteur de positon (18 Fluor) ayant reçu l'AMM depuis 1998 pour des indications oncologiques, de plus en plus nombreuses de nos jours. Le FDG est un traceur qui entre en compétition avec le glucose et permet de repérer les cellules dont le métabolisme du glucose est augmenté, notamment les cellules cancéreuses (avides de FDG).

Le 18 Fluor, émetteur de positon, est caractérisé par un excès de charge positive dans son noyau. Lorsque l'émetteur se désintègre en état stable (par transformation d'un proton en neutron), il émet un positon qui parcourt quelques millimètres dans les tissus et perd son énergie. Lorsqu'il est au repos, il interagit avec un électron du milieu, créant ainsi une réaction d'annihilation, responsable de l'émission de 2 photons gamma de 511 keV, émis dans des directions opposées en coïncidence. Le principe de base de la TEP est la détection de ces 2 photons gamma, pour déterminer le lieu de la réaction d'annihilation. La distance entre le lieu

d'annihilation et le lieu d'émission du positon est le libre parcours moyen du positon et est d'environ 0,5 mm pour le 18 Fluor.

Figure 3 : Désintégration du positon et réaction d'annihilation. « d » correspond à la distance entre le lieu d'émission du positon et le lieu d'annihilation<sup>69</sup>.



Depuis le début des années 2000, les équipements TEP scan sont hybrides, couplés avec des scanners émettant des rayons X, appelés TEP TDM (ou PET CT en anglais) permettant d'avoir une imagerie à la fois fonctionnelle et anatomique, corps entier. Actuellement l'ensemble des services sont équipés de machines hybrides TEP TDM, il existe quelques centres équipés de machines hybrides TEP et I.R.M. (TEP IRM ou PET MR en anglais).

Certaines précautions doivent être respectées avant la réalisation du TEP FDG. Les patients doivent être à jeun 6 heures avant la réalisation de l'examen (arrêt de la nutrition entérale ou parentérale et des perfusions de glucose) et la glycémie capillaire doit être inférieure à 2g/dL au moment de l'examen. Le traceur est injecté par voie intraveineuse environ 60 minutes (55 à 70 minutes) avant la réalisation de l'examen. Afin d'éviter les phénomènes inflammatoires et la potentielle sidération liés aux traitements, celui-ci doit être réalisé dans un délai minimum d'au moins 2 à 3 semaines après la dernière injection de chimiothérapie (10 jours incompressibles dans le cadre d'une évaluation intermédiaire), et idéalement 6 à 8 semaines lors d'une évaluation de fin de chimiothérapie, et dans un délai d'au moins 8 à 12 semaines après la fin de la radiothérapie.

Le TEP scanner est contre indiqué chez les femmes en cours de grossesse et chez les femmes en cours d'allaitement (possible si allaitement suspendu 12 heures).

Le TEP est utilisé en cancérologie pour la caractérisation, le diagnostic initial, le guidage des biopsies, le bilan d'extension d'une néoplasie, la planification de la radiothérapie, l'évaluation de l'efficacité des traitements et la détection des récives, avec des indications propres à chaque cancer. Il est aussi utile dans le cas de maladies inflammatoires (sarcoïdose, vascularite des gros vaisseaux) ou infectieuses (peut guider le diagnostic étiologique).

Cependant, la maîtrise de l'indication de cet outil diagnostique est impérative au vu de la spécificité imparfaite dans des situations inflammatoires en ce qui concerne le traceur FDG, et au vu de son coût supérieur à celui d'un scanner (en moyenne 650 euros).

Des index de semi-quantification sont mesurables sur un TEP scanner, plusieurs valeurs sont importantes à connaître :

- SUVbw: Standardized Uptake Value = concentration d'activité (MBq/ml) / (activité injectée (MBq) / Poids du patient (g)), pondérée par le poids du patient, le plus couramment utilisé

- SUV max: valeur de SUV la plus élevée dans un voxel défini

- SUV mean : moyenne de la valeur de SUV dans une région d'intérêt

- SUV bsa: valeur de SUV normalisée par le surface corporelle (bsa: body surface area)

- SUL (Standard Uptake value Lean body mass) : basé sur le calcul de la masse maigre, non influencé par le poids du patient.

-SUL peak: valeur de SUL la plus intense dans une région d'intérêt d'un centimètre cube autour du pixel le plus intense

- TLG (total lesion glycolysis): volume métabolique x SUVmean: estimation de la glycolyse de la lésion.

Concernant l'évaluation de la réponse tumorale par TEP, deux méthodes d'analyse quantitative ont été publiées pour évaluer la réponse métabolique des tumeurs solides : les critères de l'EORTC publiés 1999<sup>70</sup> et les critères PERCIST 1.0 datant de 2009<sup>71</sup>.

Tableau 9 : Critères EORTC et PERCIST 1.0

	<b>Critères EORTC</b>	<b>Critères PERCIST 1.0</b>
<b>Valeur de référence</b>	SUV bsa	SUL peak
<b>Réponse complète</b>	Disparition complète de la fixation du FDG au sein du volume tumoral (fixation égale à l'intensité des tissus avoisinants)	Disparition de toutes les lésions en analyse visuelle (< bruit de fond du foie) Non discernable du bruit de fond avoisinant
<b>Réponse partielle</b>	Diminution d'au moins 25% de la SUV bsa après au moins 2 cycles de chimiothérapie Diminution d'au moins 15% de la SUV bsa après 1 seul cycle de chimiothérapie	Diminution d'au moins 30% du SUL peak et au moins 0,8 en valeur absolue de SUL peak
<b>Maladie stable</b>	Ni réponse Ni progression	Ni réponse Ni progression
<b>Progression</b>	Augmentation de + de 25% de la SUV bsa Ou augmentation visible de la taille du foyer hypermétabolique (> 20%) Ou apparition de nouvelle lésion hypermétabolique.	Augmentation de > 30% du SUL peak et au moins + 0,8 en valeur absolue de SUL peak Ou augmentation du TLG de > 75% Ou apparition de nouvelle lésion.

En pratique, de nombreux critères de qualité sont nécessaires pour pouvoir utiliser les critères PERCIST 1.0.

## 2. Avantages et inconvénients du TEP scanner

Le TEP scanner présente de nombreux avantages. Il présente peu de contre-indications (CI) et peut être réalisé chez les patients insuffisants rénaux avec une clairance inférieure à la normale, le 18 FDG étant un produit non néphrotoxique contrairement aux produits de contraste iodés utilisés pour les scanners injectés.

Par ailleurs, cet examen associe une imagerie fonctionnelle et anatomique. Ainsi, il aurait une meilleure sensibilité (comparé au scanner ou à l'IRM) pour détecter les ganglions pathologiques infracentimétriques. En effet, le TEP scanner se base sur l'analyse de la captation du radiotracteur et non pas sur des critères de taille. Il permet d'avoir une imagerie corps entier et peut détecter à la fois des lésions ganglionnaires régionales ou non régionales, ainsi que des lésions secondaires viscérales ou osseuses. Le fait de coupler un scanner au TEP permet d'avoir une meilleure évaluation anatomique et de localiser de manière précise les lésions décelées avides du FDG. Le TEP scanner semblerait utile pour la mise en évidence d'une extension néoplasique au niveau des ganglions pelviens infracentimétriques avant la cystectomie. La résolution spatiale est de 5mm. Il permettrait de détecter des lésions néoplasiques secondaires ou des seconds cancers, non retrouvés par le bilan d'extension conventionnel.

D'après certaines études, le TEP scanner entraînerait une modification de la prise en charge thérapeutique (de 13,5% à 67% des cas)<sup>72-75</sup>. L'existence de lésions fixantes au TEP scanner serait associée à un pronostic plus péjoratif en termes de SG<sup>73,76</sup>. Enfin, le TEP scanner permettrait de découvrir des lésions à distance (non vues au scanner et à la scintigraphie), ce qui entraîne souvent une modification de prise en charge thérapeutique. Cela permettrait par exemple que les patients métastatiques ne soient pas opérés afin d'éviter une intervention lourde ayant des conséquences physiques et psychiques pour le patient, et dans ce cas une chimiothérapie palliative est le plus souvent proposée.

Les études citées ci-dessous présentent certaines limites. La majorité des études réalisées sont rétrospectives. Les effectifs sont la plupart du temps assez faibles, surtout pour les études prospectives (47 patients analysés pour l'étude d'Apolo, 52 patients pour l'étude d'Hitier- Bertault et 43 patients pour l'étude de Kibel).

Le coût élevé et le manque d'accessibilité au TEP scanner sur l'ensemble du territoire a pendant de nombreuses années limité la prescription de cet examen.

Concernant l'analyse des tumeurs vésicales, l'élimination par voie urinaire du 18 FDG peut gêner l'analyse de l'atteinte des parois vésicales et rendre difficile à évaluer l'atteinte des ganglions à proximité de la vessie, du fait d'artefacts (notamment diffusé). Pour s'affranchir de cet inconvénient, plusieurs protocoles ont été testés : diurèse forcée, vidange et réplétion vésicale rétrograde, images tardives, hydratation et remplissage vésical. De nos jours, un protocole d'hyperhydratation avec l'utilisation de diurétique (Lasilix 20 mg par voie intraveineuse) est le plus souvent utilisé. Cela permet d'augmenter le différentiel entre la

fixation métabolique lésionnelle et le bruit de fond et permet ainsi de visualiser la tumeur primitive.

Le TEP scanner peut manquer de spécificité car le 18 FDG est aussi avide pour les lésions néoplasiques que pour les lésions infectieuses ou inflammatoires. Ainsi, il est préférable de réaliser cet examen à distance de la RTUV diagnostique pour éviter les faux positifs (ganglions inflammatoires post RTUV), mais il n'y a pas de recommandation précise sur ce délai.

D'autre part, l'irradiation d'un TEP scanner est de l'ordre de 3 à 5 mSv et est comparable à celle d'un scanner (à titre d'exemple, Scan TAP injecté : 18,5 mSv en moyenne).

### 3. Place du TEP scanner dans l'évaluation initiale des tumeurs de vessie infiltrantes

La stratégie thérapeutique des TVIM dépend de la stadification initiale de la tumeur, notamment au niveau de l'extension ganglionnaire régionale et de l'existence de lésions secondaires à distance. Or, le scanner est peu performant pour évaluer l'atteinte ganglionnaire et à distance des cancers de vessie.

De nos jours, le TEP scanner est recommandé pour le bilan d'extension initial ou le suivi de nombreuses pathologies cancéreuses. Des études, prospectives et rétrospectives, ont été menées pour évaluer les performances du TEP scanner dans l'évaluation des TVIM. Cependant, la plupart d'entre elles présente des limites du fait d'un faible effectif, des critères d'interprétation variés, du caractère rétrospectif ou de critères d'inclusion hétérogènes. Quelques études montrent des résultats intéressants quant à l'utilisation du TEP scanner dans le bilan d'extension initial.

Une étude prospective réalisée sur 47 patients (2010, Apolo et al) évaluait les résultats du TEP scanner dans le bilan d'extension des TVIM et TVNIM, en comparaison avec le scanner et/ ou l'IRM<sup>72</sup>. Les informations apportées par le TEP scanner concernant l'atteinte ganglionnaire ou métastatique ont été vérifiées par biopsie ou par le suivi des patients (imagerie conventionnelle). La sensibilité du TEP scanner était de 81% (95% CI, 63 à 93%) et la spécificité de 94% (95% CI, 71-100%). Parmi les lésions détectées, 38% étaient ganglionnaires et 62% étaient des lésions métastatiques à distance (poumons, foie, tissus mous...). Le TEP scanner détectait plus de lésions dans 40% des cas et la prise en charge thérapeutique après TEP était modifiée dans 68% des cas (décision de traitement palliatif pour une tumeur métastatique pour 19% des patients).

Une deuxième étude prospective de Hitier-Berthault et al, s'est intéressée à l'évaluation initiale par scanner et par TEP scanner de l'atteinte ganglionnaire des TVIM chez les patients

traités par chirurgie seule<sup>77</sup>. Les résultats du scanner et TEP scanner préopératoires étaient comparés aux résultats anatomopathologiques (gold standard). Le TEP scanner et le scanner semblent avoir une forte spécificité (86,7% et 90% respectivement) alors que la sensibilité est faible (36,4% et 9,1% respectivement). Le TEP scanner est plus performant que le scanner pour l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire pelvienne avec une exactitude de 65,4% vs 55,7%.

De même, l'étude de Kibel et al évaluait les performances du TEP scanner pour la détection de ganglions pathologiques (confirmée par l'analyse anatomopathologique) dans une étude prospective sur 42 patients<sup>78</sup>. Cette étude incluait seulement les patients classées cT2-3N0M0 après réalisation d'un scanner TAP et d'une scintigraphie osseuse. Sur les 42 patients de l'étude, 9 présentaient une atteinte ganglionnaire au TEP scanner (7 confirmée par l'analyse anatomopathologique) et 33 n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire sur le TEP scanner (dont 30 vrais négatifs sur l'analyse anatomopathologique). Le TEP scanner avait donc une sensibilité de 70%, une spécificité de 94%, une valeur prédictive positive (VPP) de 78% et une valeur prédictive négative (VPN) de 91%. Par ailleurs, les patients ayant un TEP scanner positif au niveau ganglionnaire ou à distance avaient une survie moins longue (SG à 24 mois : 23% si TEP scanner positif vs 58% si TEP scanner négatif). A noter qu'un patient avait une atteinte multimétastatique au TEP scanner, confirmée par biopsie. Ce patient n'a pas eu le traitement curatif prévu initialement (cystectomie et curage ganglionnaire) et une chimiothérapie palliative a été débutée.

Récemment, une étude de Girard s'est intéressée à évaluer de manière prospective le TEP scanner avec des critères à la fois morphologiques et métaboliques pour détecter une atteinte ganglionnaire dans le cadre du bilan préopératoire des TVIM. 61 patients ont été inclus. Un ganglion était considéré comme pathologique au TEP scanner si sa taille > 10mm, ou SUV max > 4, ou SUVmax > 2 et taille > 8mm. L'atteinte ganglionnaire était également évaluée sur le scanner seul (N+ si taille > 10mm). Les résultats des examens d'imagerie étaient comparés aux résultats anatomopathologiques du curage pelvien. Lors de l'analyse par aire ganglionnaire (122 aires au total), la sensibilité, la spécificité et la précision diagnostique étaient respectivement de : 25%, 91% et 78% pour le scanner seul ; et 29%, 97% et 84% pour le TEP scanner. La précision diagnostique du TEP scanner était meilleure de manière statistiquement significative comparée au scanner seul ( $p = 0,039$ ). Lors de l'analyse par patient, les résultats ne sont pas statistiquement significatifs mais le TEP scanner améliore la précision diagnostique pour 5 patients (8%)<sup>79</sup>.

Une étude rétrospective de 2013 de Mertens a étudié l'utilisation du TEP scanner dans le bilan d'extension ganglionnaire et à distance. Il s'agissait d'une étude rétrospective sur 96 patients, qui montrait que le TEP scanner entraînait un upstaging de la stadification dans 19,8%



des cas et un downstaging dans 2,1% des cas<sup>73</sup>. Cette modification de stadification était à l'origine d'une modification de la prise en charge thérapeutique dans 13,5% des cas, soit 13 patients. Pour 6 d'entre eux, une chimiothérapie néoadjuvante était recommandée avant la chirurgie. Pour les 7 autres patients, le traitement curatif devenait palliatif du fait de la découverte de lésions métastatiques par le TEP scanner (confirmées par biopsie). Par ailleurs, on découvrait une seconde tumeur primitive chez 8 patients, ce qui entraînait une modification du traitement du cancer de vessie pour 4 patients.

**Tableau 10:** Synthèse des études sur le TEP scanner dans l'évaluation initiale des TVIM.

<i>Nom de l'étude</i>	N*	Sensibilité TEP scan	Spécificité TEP scan	Modification thérapeutique	Détails de l'analyse
<i>Apolo (2010)</i>	47	81%	94%	68%	38% atteinte ganglionnaire, 62% métastases à distance
<i>Hitier Berthault (2013)</i>	52	36,4%	86,7%	-	Évaluation de l'atteinte ganglionnaire pré opératoire (vs examen anatomopathologique)
<i>Kibel (2009)</i>	42	70%	94%	-	Évaluation de l'atteinte ganglionnaire pré opératoire (vs examen anatomopathologique)
<i>Girard (2019)</i>	61	29%	97%	-	Évaluation de l'atteinte ganglionnaire pré opératoire (vs examen anatomopathologique)
<i>Mertens (2013)</i>	96	-	-	13,5%	Évaluation ganglionnaire et métastatique, 2 <sup>nd</sup> cancer

\* Nombre de patients analysés

Enfin, une méta-analyse publiée en mai 2018, évalue les performances diagnostiques du TEP scanner dans la stadification ganglionnaire préopératoire des cancers de vessie<sup>80</sup>. Cette méta analyse comprend 14 études, dont 8 études rétrospectives et 6 études prospectives (dont les études de Kibel et Hitier Berthault sus citées), avec analyse des données de 785 patients. Les résultats montrent une faible sensibilité (0,57, 95% CI 0,49-0,64) et une bonne spécificité (0,92, 95% CI 0,87-0,95) du TEP scanner pour évaluer l'atteinte ganglionnaire des cancers de vessie nouvellement diagnostiqués. Cependant, une des limites principales de cette méta analyse est l'hétérogénéité entre les différentes études.

#### 4. Place du TEP scanner dans l'évaluation de la réponse thérapeutique

Comme indiqué plus haut, pour les TVIM localisées, le traitement standard comporte une chimiothérapie néoadjuvante (4 à 6 cycles de M- VAC) suivie d'une cystectomie totale et d'un curage ganglionnaire. La RHC après chimiothérapie néoadjuvante est un facteur pronostique majeur en termes de survie. Améliorer l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante est l'un des enjeux majeurs de la prise en charge des cancers de vessie localisés afin de mieux définir les patients tirant bénéfice de la chirurgie.

Une étude rétrospective sur 19 patients (Mertens et al) a étudié la précision du TEP scanner comparé au scanner injecté seul, pour l'évaluation de la réponse thérapeutique chez des patients avec TVIM localisée et atteinte ganglionnaire confirmée (13/19 patients par histologie avant chimiothérapie néoadjuvante)<sup>81</sup>. Un TEP scanner et un scanner étaient réalisés avant et après chimiothérapie néoadjuvante et la réponse morphométabolique était comparée à l'analyse anatomopathologique du curage ganglionnaire. La TEP scanner permettait de distinguer les patients répondeurs à la chimiothérapie des patients non répondeurs dans 94,7% des cas (18/19 patients) alors que le scanner avait une précision de 78,9% (15/19 patients). De même le TEP scanner permettait de différencier les patients en réponse complète des patients avec de la maladie résiduelle dans 68,4% des cas (13/19 patients) comparé à 63,2% des cas pour le scanner.

Une deuxième étude de Soubra et al sur 37 patients évaluait la précision du TEP scanner pour mesurer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante<sup>82</sup>. Dans cette étude, le TEP scanner avait une sensibilité de 75% et une spécificité de 89,66% pour identifier les patients en RHC. La sensibilité du TEP scanner était de 83% et sa spécificité de 94% pour distinguer les tumeurs chimio sensibles des tumeurs non chimio sensibles. Ainsi, le TEP scanner permettrait d'évaluer de manière plus précise les patients répondeurs à la chimiothérapie néoadjuvante.

#### 5. Recommandations actuelles

Actuellement, la plupart des recommandations nationales et internationales convergent et ne conseillent pas l'utilisation du TEP scanner pour l'évaluation et le suivi des tumeurs de vessie infiltrantes. Le coût de l'examen et les problèmes d'accessibilité au TEP scanner en limitent les indications.

L'AFU (2018-2020) ne recommande pas l'utilisation du TEP scanner dans la pratique quotidienne. Cependant, l'examen peut être réalisé dans certains cas particuliers après validation en RCP<sup>26</sup>.

Au niveau Européen, les recommandations de l'ESMO datant de 2014, ne mentionnent pas l'utilisation du TEP scanner dans la prise en charge des cancers de vessie<sup>33</sup>. Quant à l'EAU (2018), le TEP scanner n'est pas recommandé<sup>83</sup>. Il ne peut être utilisé en routine pour la stadification ganglionnaire mais il pourrait avoir un intérêt clinique pour la stadification des cancers de vessie métastatiques.

**Récemment, les recommandations du NCCN (depuis 2018) montrent que le TEP scanner pourrait avoir un intérêt pour les TVIM<sup>84</sup>. Il est recommandé :**

- **comme option dans le bilan d'extension initial pour les tumeurs de stade II, IIIA, IIIB et IVA.**
- **comme examen de suivi pour les patients ayant une TVIM localisée n'ayant pas eu de TEP scanner précédemment ou si une évolution métastatique est suspectée, chez des patients sélectionnés.**
- **comme examen de suivi pour les patients ayant une tumeur de vessie T4b ou métastatique**
- **il peut être réalisé au même titre que l'IRM ou le scanner osseux devant des patients présentant des manifestations clinique ou biologique d'atteinte osseuse.**
- **il peut être considéré chez les patients pour qui une atteinte métastatique extra osseuse est suspectée, pour guider une biopsie chez certains patients sélectionnés.**

### **I. OBJECTIFS**

L'objectif primaire de cette thèse est d'évaluer la précision diagnostique du TEP scanner en ce qui concerne l'extension tumorale ganglionnaire en comparant les résultats du TEP scanner aux résultats anatomopathologiques du curage ganglionnaire.

Un deuxième objectif primaire est de déterminer l'impact du TEP scanner dans le bilan initial des tumeurs de vessie sur la prise en charge thérapeutique des patients, avec comme critère de jugement principal, le taux de modification de cette prise en charge.

Les objectifs secondaires sont multiples :

- comparer les résultats du TEP scanner au scanner dans le cadre du bilan d'extension des tumeurs de vessie en ce qui concerne l'atteinte ganglionnaire et métastatique (taux de concordance),
- évaluer le TEP scanner en tant que facteur prédictif de Réponse Histologique Complète (RHC)
- évaluer le TEP scanner en tant que facteur prédictif de survie sans récurrence (SSR) pour les patients ayant une TVIM localisée traitée par chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie.

### **II. PATIENTS ET METHODES**

#### **1. Sélection des patients**

##### *- Critères d'inclusion*

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à Bordeaux, concernant les patients pris en charge au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux et à l'Institut Bergonié pour une tumeur de vessie infiltrante dont le diagnostic a été fait entre janvier 2005 et décembre 2017. Les patients inclus présentaient un carcinome urothélial infiltrant, pT2 minimum, de localisation vésicale. Ils devaient avoir réalisé un TEP scanner lors de leur prise en charge initiale et ils pouvaient avoir été traités antérieurement pour une TVNIM.

##### *- Critères de non inclusion*

Les patients n'étaient pas inclus dans cette étude si leur prise en charge initiale était réalisée hors centre (hors CHU de Bordeaux ou Institut Bergonié). Les patients n'ayant pas réalisé de TEP scanner lors de leur prise en charge initiale ne pouvaient être inclus, même s'ils avaient eu un TEP scanner ultérieurement. Les patients dont le diagnostic histologique n'était

pas du carcinome urothélial étaient exclus (carcinome épidermoïde, neuroendocrine...), de même que les patients dont le primitif était extra vésical (voies excrétrices supérieures, rein...)

## 2. Intervention

### - *Création d'une base de données*

Les données médicales recueillies sont à la fois cliniques, radiologiques, anatomopathologiques et épidémiologiques (concernant la survie). Le recueil a été réalisé de manière rétrospective, à l'aide du logiciel REDCAP.

Les données cliniques recueillies comprenaient : le centre de prise en charge (CHU de Bordeaux ou Institut Bergonié), la date de naissance du patient, le statut fumeur et le nombre de PA de tabagisme, le Performance Status, la date de récurrence et le site de récurrence, la date des dernières nouvelles ou la date de décès, le statut vivant ou décédé.

Les données anatomopathologiques étaient multiples : site biopsié au diagnostic, date de la biopsie (correspondant à la date du diagnostic de TVIM), histologie et sous type histologique, résultats anatomopathologiques de la cystectomie et du curage (statut T, N et qualité de la résection, le nombre de ganglions prélevés, le nombre de ganglions positifs, la présence de nécrose au niveau des ganglions, la présence d'une RHC).

Les données scannographiques concernaient essentiellement le statut ganglionnaire (N) et métastatique (M) lors du scanner initial et du scanner post chimiothérapie néoadjuvante. Le recueil de données était basé sur les compte rendus des scanners et les comptes rendus médicaux de l'oncologue lorsqu'ils mentionnaient les résultats du scanner.

Concernant le TEP scanner, les données recueillies concernaient la tumeur (le stade T, la taille en mm, le SUV max et la TLG de la tumeur), l'atteinte ganglionnaire (le stade N, la taille en mm, le SUV max et la TLG des ganglions pathologiques) et l'atteinte métastatique (le stade M, le SUV max et la TLG des lésions métastatiques, ainsi que la localisation des métastases). Lorsque les patients avaient eu un TEP scanner avant et après la réalisation d'une chimiothérapie, la réponse métabolique (complète, partielle, stable, progressive ou dissociée) était notifiée.

Les traitements réalisés étaient aussi recueillis notamment : la chimiothérapie (date de la première et dernière cure, le nombre de cycle, le type de chimiothérapie et la place de la chimiothérapie : néoadjuvante, adjuvante, concomitante à la radiothérapie et métastatique). En ce qui concerne la chirurgie, les données prises en compte étaient la date de la chirurgie et le type de chirurgie (Bricker, néovessie ou curage seul). Enfin, la date de radiothérapie (début et fin), les champs de radiothérapie et les doses utilisées étaient aussi recueillis.

- *Analyse des données scannographiques et TEP scanner*

- Scanner

Les données recueillies sur le plan scannographique concernent essentiellement l'atteinte ganglionnaire et métastatique. En effet, la précision du scanner pour stadifier l'extension tumorale locale est faible. La différenciation tissulaire de la vessie n'est pas visualisable sur le scanner et la différence entre une tumeur T2 et une tumeur T3 est difficile.

En ce qui concerne l'atteinte ganglionnaire et métastatique, nous avons choisi de classer les lésions décrites selon la classification TNM actualisée de 2017. Nous avons utilisé les critères RECIST 1.1.

L'analyse de l'atteinte ganglionnaire est morphologique, basée uniquement sur des critères de taille. Selon les critères RECIST 1.1, un ganglion est considéré comme pathologique et mesurable si son plus petit axe est supérieur ou égal à 15 mm. On parle de réponse complète au niveau ganglionnaire après traitement, si le plus petit axe du ganglion pathologique est inférieur à 10 mm.

Sur le plan métastatique, on différencie le statut M0 et M1 en fonction de l'absence ou la présence de métastase à distance. Depuis 2017, les ganglions pathologiques non régionaux des tumeurs de vessie sont classés M1a, et les autres sites métastatiques, M1b. Une lésion mesurable selon RECIST est une lésion dont la taille est au minimum de 10 mm. Il peut y avoir des lésions pathologiques non mesurable (< 10mm).

- TEP scanner

L'analyse du TEP scanner repose le plus souvent sur les critères de l'EORTC. Les TEP scanner réalisés à l'Institut Bergonié ont été relus par un médecin nucléariste (pour le stade TNM, la taille des lésions, le SUV max et la TLG). Les TEP scanners réalisés au CHU de Bordeaux n'ont pas pu être relus et l'analyse des données est basée sur les informations écrites dans les comptes rendus de médecine nucléaire. Ainsi, le SUV max et le TLG sont parfois manquants pour ces examens.

Comme pour le scanner, la 8<sup>ème</sup> classification TNM datant de 2017 a été utilisée pour classer les lésions ganglionnaires et métastatiques.

- *Modification du traitement par le TEP scanner*

L'un des critères de jugement principal est le taux de modification de la prise en charge thérapeutique en fonction des résultats du TEP scanner. Ce critère est recueilli de manière rétrospective, en se basant sur les comptes rendus médicaux.

Différentes modifications de la prise en charge thérapeutique sont relevées :

- Certains patients avaient une maladie localement évoluée (T4 et/ ou avec atteinte ganglionnaire), d'emblée inopérable avant la chimiothérapie néoadjuvante, et sont en réponse métabolique après la chimiothérapie. L'indication chirurgicale est alors retenue.
- D'autres patients au contraire, avaient une maladie localement avancée ou une atteinte ganglionnaire jugée non opérable au TEP scanner. Le projet chirurgical était alors refusé.
- Lorsqu'un traitement par radiothérapie était envisagé, le TEP scanner permettait de définir les boosts sur les adénopathies hyperfixantes considérées comme pathologiques.
- Le TEP scanner pouvait permettre de découvrir des lésions métastatiques chez un patient ayant une maladie considérée initialement comme résécable. Le projet thérapeutique devenait alors palliatif et non curatif.
- Enfin, un second cancer était parfois découvert à l'occasion du TEP scanner, ce qui modifiait la prise en charge globale du patient.

### 3. Analyses statistiques

Les valeurs qualitatives sont présentées en effectifs et en pourcentages. Les valeurs quantitatives sont décrites par la médiane, leurs valeurs minimum et maximum, leur moyenne et leur écart type.

Concernant les performances diagnostiques du scanner et du TEP scanner, nous avons calculé la sensibilité, la spécificité, le taux de faux positifs et de faux négatifs avec leur intervalle de confiance, l'index de Youden, l'aire sous la courbe ROC, les Odds Ratio (OR) avec le p du test de Wald et les rapports de vraisemblance (RV) positif et négatif.

Pour la comparaison entre le TEP scanner et le scanner, nous avons calculé le coefficient Kappa pondéré qui prend en compte l'écart de résultats entre les 2 examens (avec un intervalle de confiance de 95%).

Les facteurs associés à la réponse histologique complète ont été recherchés pour les variables quantitatives par le test du Chi<sub>2</sub> ou par le test de Fisher quand les effectifs le justifiaient : l'atteinte ganglionnaire (N0 versus N1/N2/N3) et métastatique (M0 versus M+) au TEP scanner initial (TEP 1) et au TEP scanner après chimiothérapie néoadjuvante (TEP2). Pour les critères numériques du TEP scanner un test de wilcoxon a été réalisé (taille, SUV max et TLG) et la réponse métabolique (RMC et RMP versus MS, MP, Réponse dissociée). La signification a été fixée à p inférieur ou égal à 0,05.

Le recul médian de la série est calculé selon la méthode de Kaplan Meier inversé où les décès sont censurés.

La SSR a été calculée selon la méthode de Kaplan Meier. Elle correspond au délai entre la date de diagnostic de la TVIM et la date de diagnostic de la récurrence ou la date de décès pour les patients décédés sans récurrence. Les patients vivants sans diagnostic de récurrence sont censurés avec un délai calculé de la date du diagnostic à la date des dernières nouvelles. L'analyse de la survie sans récurrence en fonction de la réponse métabolique au TEP scanner a été réalisée selon le test de log rank.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS V9.4.

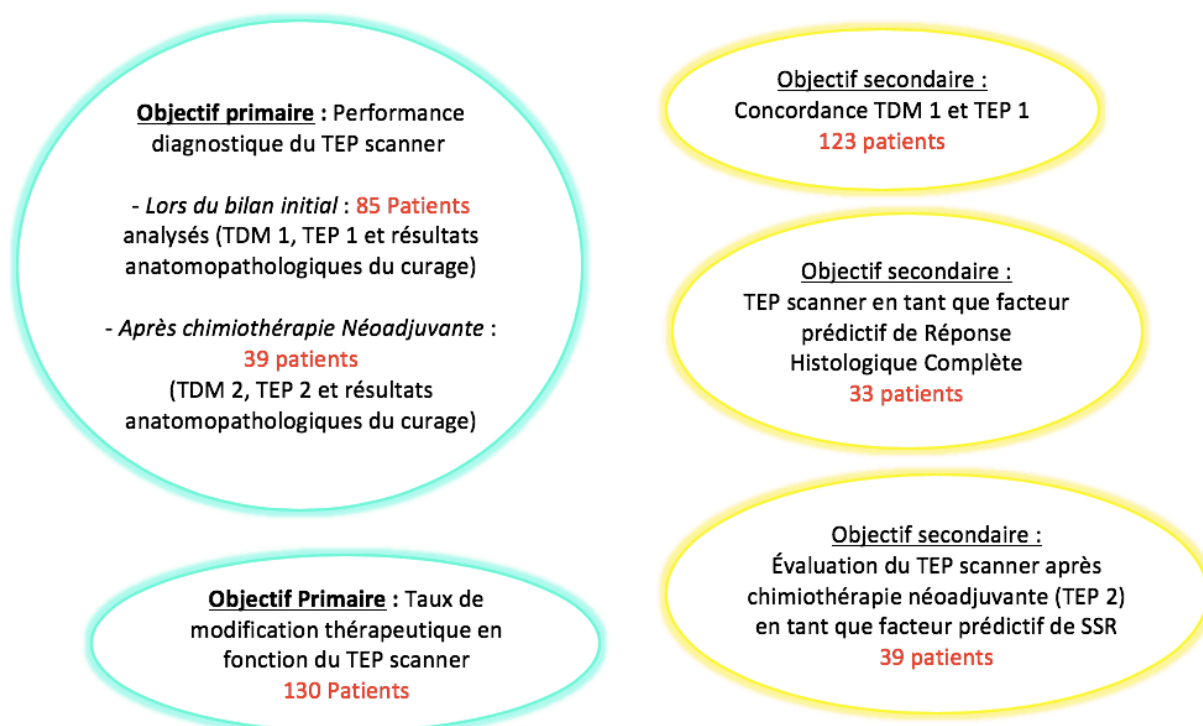
### III. RESULTATS

#### 1. Caractéristiques de la population

##### *Définition des sous-groupes étudiés*

Au total, 130 patients ont été inclus dans l'étude. Cependant, devant l'hétérogénéité de la population et pour pouvoir être en mesure de répondre aux objectifs, plusieurs sous-groupes ont été définis pour les analyses ultérieures.

Figure 4 : Description des sous-groupes étudiés en fonction des objectifs



TEP 1 : TEP scanner réalisé lors du bilan initial des patients, avant tout traitement.

TEP 2 : TEP scanner réalisé après la chimiothérapie néoadjuvante et avant la chirurgie.



Dans cette étude, 124 patients ont eu un TEP 1, 6 patients ont eu un TEP 2 sans TEP1. 33 patients ont eu à la fois un TEP 1 suivi d'un TEP 2 après chimiothérapie néoadjuvante, avec évaluation de la réponse métabolique.

*Caractéristiques de la population étudiée :*

**Tableau 12 :** Caractéristiques cliniques de la population

	<b>(N=130)</b>	<b>%</b>
<b>Sexe</b>		
Masculin	113	86.9
Féminin	17	13.1
<b>Age</b>		
Moyenne (min ; max)	65.1 (43.7 ;84.0)	
Écart type	9.6	
<b>Tabac</b>		
Non	14	10.8
Oui	98	75.4
NR*	18	13.8
<b>Tabac (PA)</b>		
Moyenne (min ; max)	35.2 (5.0 ; 80.0)	
Écart type	16.6	
<b>Performans status</b>		
0	84	64.6
1	31	23.8
2	4	3.1
3	1	0.8
NR*	10	7.7

\*NR : non renseigné

Les caractéristiques cliniques des patients sont concordantes avec les données actuelles concernant les TVIM. Ainsi, on retrouve une forte prédominance masculine avec 86,9% des cas. L'âge médian est de 65 ans. Soixante-quinze pourcents des patients sont fumeurs avec une moyenne de 35 paquets années. Les patients étaient en bon état général (88,4% PS 0 ou 1).

Parmi les patients inclus, 58 patients avaient été pris en charge au CHU (44,6%) et 72 patients à l'institut Bergonié (55,4%).

Tableau 13 : Caractéristiques anatomopathologiques

	(N=130)	%
<b>Anatomopathologie</b>		
Carcinome urothélial	130	100
<b>Composante anatomopathologique</b>		
Absente	110	84.6
Épidermoïde	8	6.2
Papillaire	10	7.7
Sarcomatoïde	2	1.5
<b>Site biopsié</b>		
Vessie	127	97.7
Adénopathie	2	1.5
Métastase osseuse	1	0.8

Figure 5 : Description des différents schémas thérapeutiques

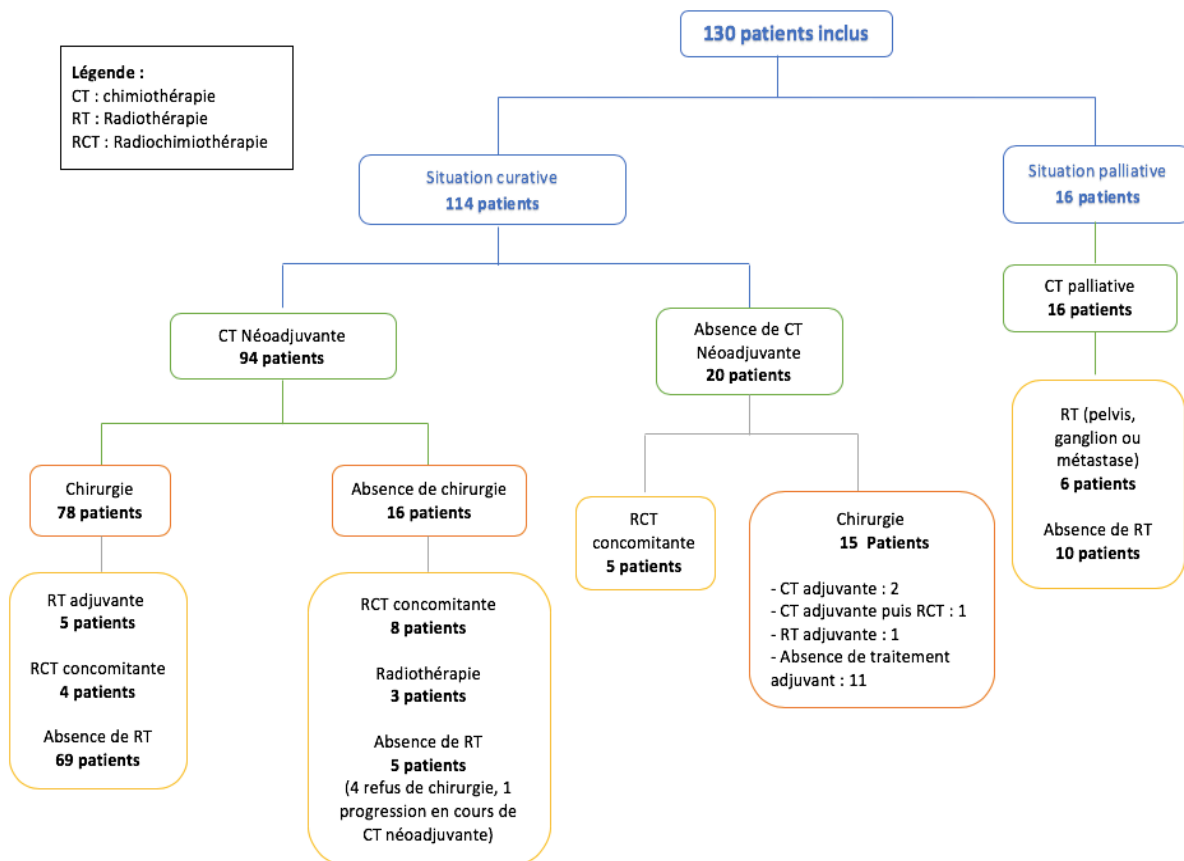


Tableau 14 : Caractéristiques du traitement par chimiothérapie

	<b>N (130)</b>	<b>% col.</b>
<b>Chimiothérapie</b>		
Non	12	9.2
Oui	118	90.8
<b>Place de la chimiothérapie</b>		
Néoadjuvante	94	72.3
Adjuvante	3	2.3
Concomitante à la radiothérapie	5	3.8
1 <sup>ère</sup> ligne métastatique	16	12.3
Pas de chimiothérapie	12	9.2
<b>Type de la chimiothérapie</b>		
MVAC Dose Dense	69	53.1
MVAC + Panitumumab	1	0.8
Gemzar Cisplatine	37	28.5
Gemzar Carboplatine	6	4.6
Monothérapie par Carboplatine*	3	2.3
Monothérapie par Cisplatine*	2	1.5
Pas de chimiothérapie	12	9.2
<b>Nombre de cycles de chimiothérapie</b>		
Moyenne (min ; max)	4.2 (1.0 ; 8.0)	
Écart type	1.3	

\* Chimiothérapie concomitante à la Radiothérapie

Tableau 15 : Caractéristiques du traitement chirurgical

	<b>N (130)</b>	<b>%</b>
<b>Type de la chirurgie</b>		
Bricker	39	30.0
Néovessie	46	35.4
Type de chirurgie NR	7	5.4
Curage ganglionnaire seul	1	0.8
Pas de chirurgie	37	28.4
<b>Nombre de ganglions prélevés</b>		
N	93	
Moyenne (min ; max)	13.3 (0.0 ; 29.0)	
Écart type	6.6	
<b>ypN/M ou pN/M</b>		
Pas de curage	38	29.2
N0	64	49.2
N1	5	3.8
N2	21	16.2
N3	1	0.8
M1a	1	0.8

<b>Nombre de ganglions positifs</b>		
N	91	
Moyenne (min ; max)	0.9 (0.0 ; 11.0)	
Écart type	1.8	
<b>Nécrose ganglionnaire</b>		
NR	37	28.5
Non	88	67.7
Oui	5	3.8
<b>Type de résection</b>		
NR	43	33.1
R0	81	62.3
R1	5	3.8
R2	1	0.8
<b>Réponse histologique complète</b>		
Pas de chirurgie	37	28.5
Non	61	46.9
Oui	32	24.6

Les données concernant la réponse histologique sont concordantes avec les données actuelles puisqu'on estime que 20 à 40 % des patients sont en RHC après chimiothérapie néoadjuvante (24,6% dans notre étude)<sup>26</sup>.

Tableau 16 : Caractéristiques du traitement par radiothérapie

	<b>N (130)</b>	<b>%</b>
<b>Traitement par radiothérapie</b>		
Non	97	74.6
Oui	33	25.4
<b>Radio-chimiothérapie concomitante</b>		
Pas de radiothérapie	97	74.6
Non	14	10.8
Oui	19	14.6
<b>Durée de la radiothérapie</b>		
Médiane (min ; max)	46.0 (1.0 ; 127)	

#### *Résultats du Scanner et TEP scanner réalisés lors du bilan d'extension initial*

Pour décrire l'atteinte ganglionnaire et métastatique au scanner (TDM) et TEP scanner lors du bilan d'extension initial, nous avons choisi tous les patients ayant eu les 2 examens avant tout traitement (N=123).

Figure 6 : Sélection de la population

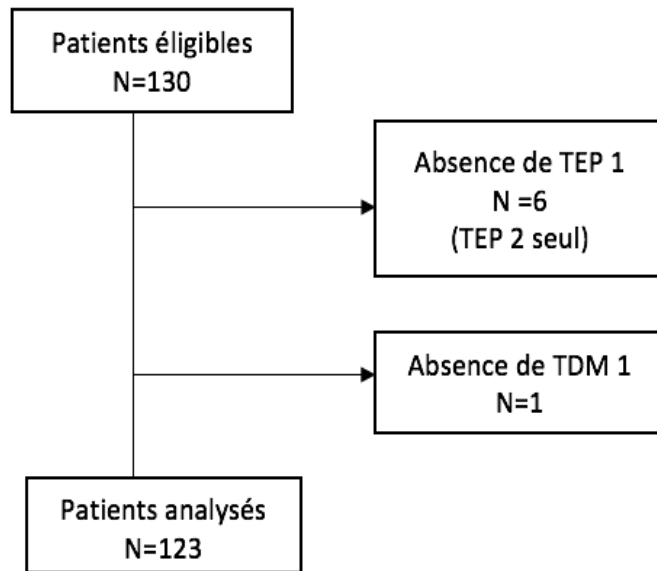
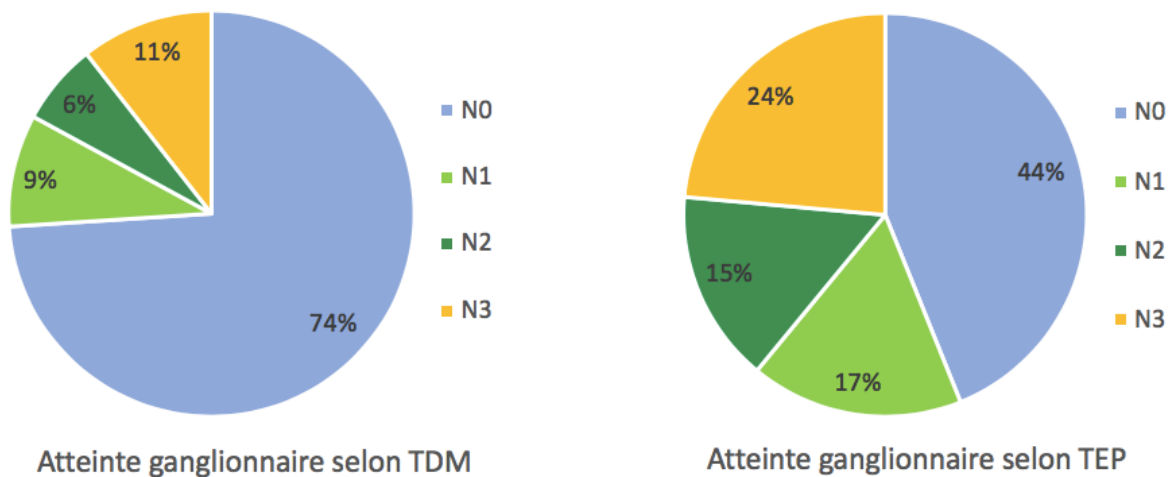


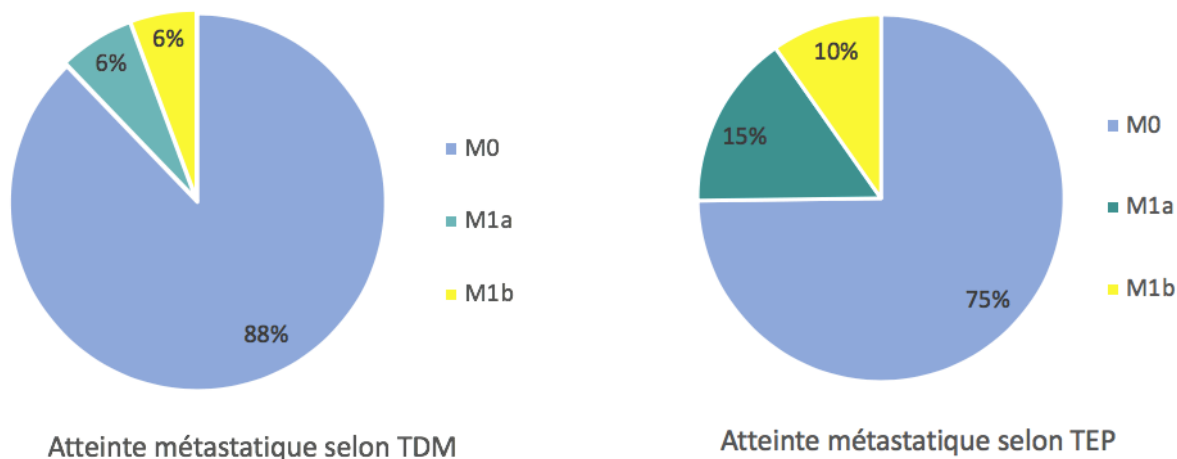
Figure 7 : Atteinte ganglionnaire selon le TDM et le TEP scanner, lors du bilan d'extension initial



Lors de l'évaluation scannographique, 3/4 des patients sont considérés indemnes d'atteinte ganglionnaire. Quinze pourcents des patients présentent un ou plusieurs ganglions pelviens pathologiques, c'est à dire hypogastrique, obturateur, iliaque externe, présacré ou périvésical (N1 ou N2). 11% des patients ont une atteinte ganglionnaire remontant jusqu'au niveau iliaque primitif (N3).

Au TEP scanner, moins de la moitié des patients (44%) présentent un cancer de vessie localisé sans atteinte ganglionnaire. 32% ont une atteinte ganglionnaire pelvienne (N1 ou N2) et 24% ont une atteinte ganglionnaire iliaque primitive (N3).

Figure 8 : Atteinte métastatique selon le TDM et le TEP scanner lors du bilan d'extension initial:



Au scanner, la majorité des patients (88%) était considérée indemne de lésions à distance (M0) lors du bilan d'extension initial. Seulement 6% avaient une atteinte ganglionnaire non régionale (M1a) avec la présence de ganglions rétropéritonéaux (le plus souvent) et 6% présentaient des métastases à distance (M1b).

Lors du bilan d'extension par TEP scanner, 3/4 des patients n'avaient pas de métastase (M0). Quinze pourcents des patients avaient une atteinte ganglionnaire non régionale (M1a). Dix pourcents des patients avaient des métastases à distance (M1b).

## 2. Objectifs primaires

### a. *Précision diagnostique du TEP scanner et du scanner concernant l'atteinte ganglionnaire*

L'ensemble des résultats du TEP scanner et du TDM ont été comparés aux résultats anatomopathologiques du curage ganglionnaire réalisé dans le même temps que la cystectomie (gold standard).

- Bilan d'extension initial (N= 85) :

Pour évaluer la précision diagnostique du TEP scanner, nous avons d'abord étudié les patients ayant eu un TEP scanner avant la chimiothérapie néoadjuvante, ou, pour ceux qui n'avaient pas eu de chimiothérapie néoadjuvante, le TEP scanner pré chirurgie.

Figure 9 : Description de la population étudiée

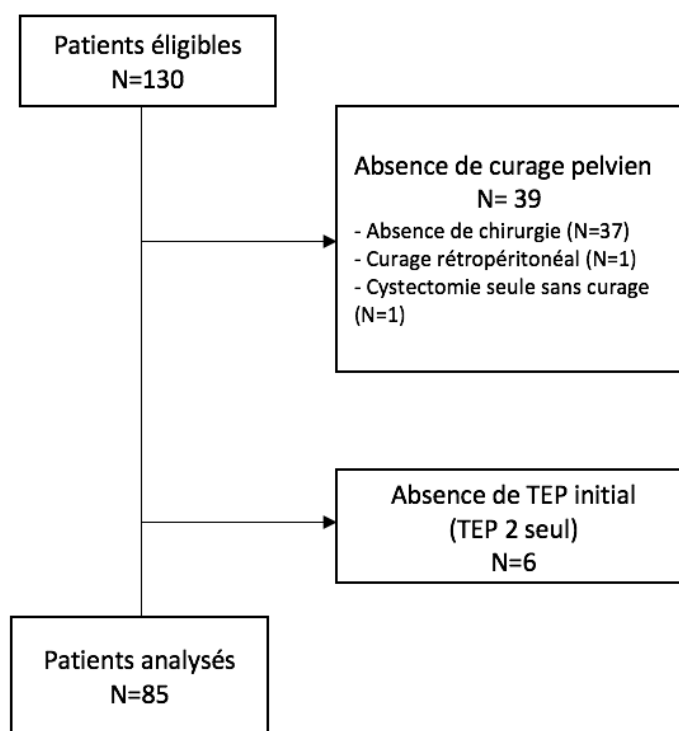


Tableau 17 : Performance diagnostique du TDM 1 et TEP 1 :

	TDM1	% [IC 95%]	TEP1	% [IC 95%]
<b>Sensibilité</b>	(7/26)	<b>26.92</b> [11.6-47.8]	(21/26)	<b>80.77</b> [60,64-93.45]
<b>Spécificité</b>	(49/59)	<b>83.05</b> [71.03-91.6]	(32/59)	<b>54.24</b> [40.75-67.28]
<b>Taux faux +</b>	(10/17)	58.82 [32.9-81.6]	(27/48)	56.25 [41.18-70.52]
<b>Taux faux -</b>	(19/68)	27.94[17.73-40.15]	(5/37)	13.51 [4.54-28.77]
<b>Youden</b>	(0,2692+0,8305-1) = <b>0.1</b>		(0,8077+0,5424-1) = <b>0.35</b>	
<b>ROC</b>	0.550 IC 95% [0.41-0.69]		0.675 IC 95% [0.55-0.80]	
<b>OR</b>	1.8 [0.6-5.4] p=0.3		4.98 [1,7-15,0] p=0.004	
<b>RV+</b>	1.6		1.76	
<b>RV-</b>	0.88		0.35	

Dans cette indication, le TEP scanner a une sensibilité forte mais une faible spécificité. Au contraire, le TDM a une forte spécificité. Le taux de faux positifs est important (56%) au TEP scanner. Cela peut s'expliquer par le fait que les ganglions peuvent être réactionnels du fait de l'inflammation de la tumeur et/ou de la RTUV diagnostique. Le TEP scanner semblerait cependant avoir une meilleure performance diagnostique dans cette indication avec un meilleur index de Youden.

- Bilan réalisé après la chimiothérapie néoadjuvante, en préchirurgie (n= 39)

Figure 10 : Description de la population étudiée

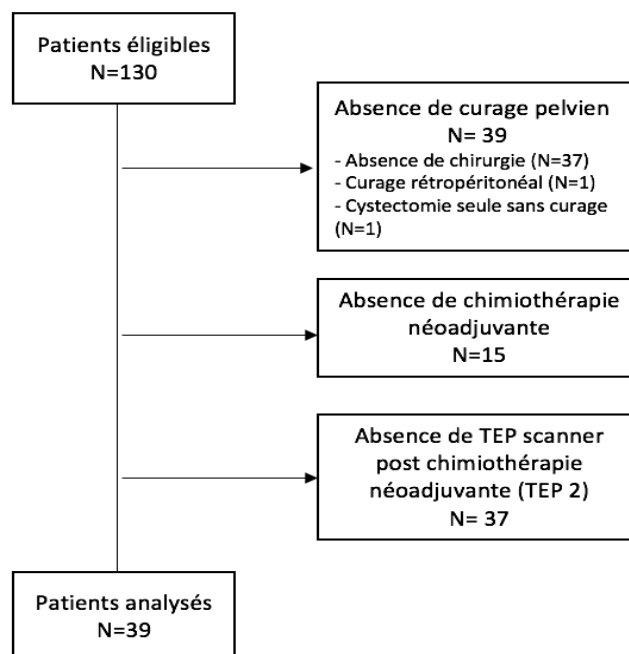


Tableau 18: Performance diagnostique du TDM 2 et TEP 2

	TDM2	% [ IC 95%]	TEP2	% [ IC 95%]
<b>Sensibilité</b>	(1/10)	<b>10</b> [0.25-44.5]	(6/10)	<b>60</b> [26.24-87.84]
<b>Spécificité</b>	(29/29)	<b>100</b> [88.06-100]	(26/29)	<b>89.66</b> [72.65-97.81]
<b>Taux faux +</b>	(0/1)	0 [0 -97.5]	(3/9)	33.33 [7.49-70.7]
<b>Taux faux -</b>	(9/38)	23.68 [0.11-0.40]	(4/30)	13.33 [3.76-30.72]
<b>Youden</b>	(0.1+1-1). = <b>0.1</b>		(0.6+0.8966-1). = <b>0.5</b>	
<b>ROC: AUC</b>	0.55 IC 95% [0.33-0.77]		0.75 IC 95% [0.55-0.95]	
<b>OR</b>	Avec 1 seul cas OR non reporté (p=0,98)		OR=13.0 [2.3-8.3] p=0.004	
<b>RV+</b>	0		5.8	
<b>RV-</b>	0.9		0.45	

En réalisant le TEP scanner après la chimiothérapie néoadjuvante, on augmente la spécificité de cet examen, tandis que la sensibilité diminue. On observe aussi une meilleure performance diagnostique du TEP scanner avec un meilleur index de Youden. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec précaution, du fait du faible effectif de la population.

*b. Taux de modification de la prise en charge thérapeutique en fonction des résultats du TEP scanner*

La prise en charge thérapeutique a été modifiée pour 26% des patients (34/130) suite aux résultats du TEP. Les différentes modifications de prise en charge thérapeutique ont été recueillies de manière rétrospective et sont décrites ci-dessous.



Figure 11 : Description des modifications de prise en charge thérapeutique en fonction des résultats du TEP scanner.

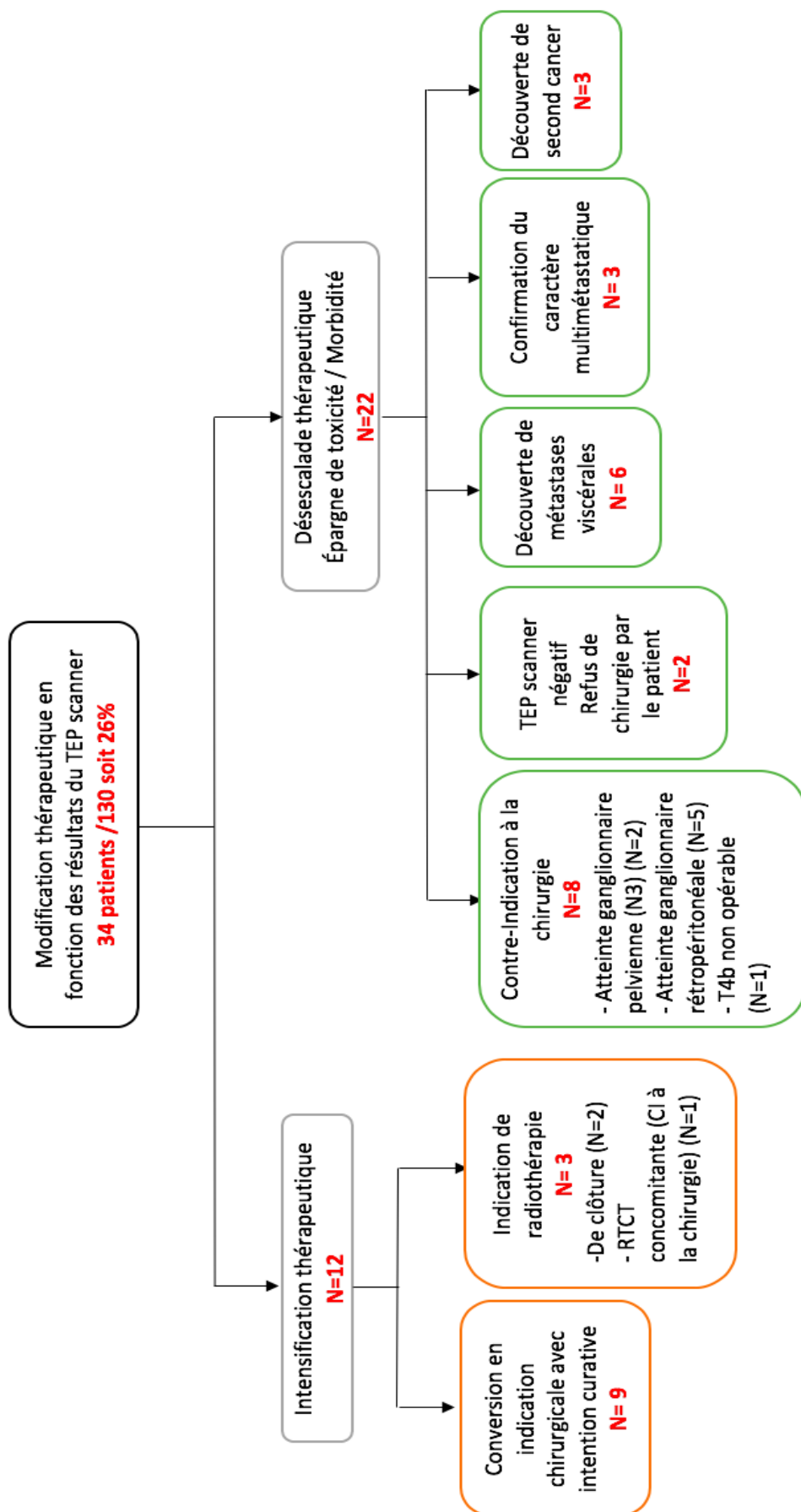


Tableau 19 : Description des résultats du TEP scanner et des modifications thérapeutiques (intensification thérapeutique)

	Résultats du TEP scanner	Traitement	Type de modification	N
<b>Conversion en indication chirurgicale avec intention curative (N=9)</b>	<i>TEP 1</i> : tumeur localement avancée (T4a) <i>TEP 2</i> : RMC	- CT néoadjuvante - Chirurgie - RT adjuvante	Indication chirurgicale retenue après RMC	1
	<i>TEP 1</i> : N3 ou M1a <i>TEP2</i> : RMC ou RMP	- CT néoadjuvante - Chirurgie +/- RT adjuvante	Indication chirurgicale retenue après RMC/ RMP	5
	<i>TEP 1</i> : N3 <i>TEP 2</i> : Réponse dissociée (+ 2 ganglions modérément hypermétaboliques)	- CT néoadjuvante - Chirurgie	Indication chirurgicale : diminution de la fixation vésicale et ganglionnaire	1
	<i>TEP 1</i> : T4aN0M0	- Chirurgie d'emblée (CI à la chimiothérapie, insuffisance rénale)	Confirmation du projet chirurgical (N0M0)	1
	<i>TDM 1</i> : doute sur une adénopathie médiastinale <i>TEP 1</i> : T0N1M0	- Chirurgie - CT adjuvante	Indication chirurgicale : absence de fixation ganglionnaire médiastinale	1
<b>Indication à une Radiothérapie (N=3)</b>	<i>TEP 1</i> : tumeur localisée T2N1M0	- CI à la chirurgie (Sujet âgé) - RCT concomitante	Indication de RCT (tumeur localisée) RT ciblant les fixations vésicale et ganglionnaire	1
	<i>TEP 1</i> : atteinte ganglionnaire non régionale (et osseuse) <i>TEP 2</i> : RMC	- CT de 1 <sup>ère</sup> ligne métastatique - RT de clôture : ganglionnaire (et osseux)	RT de clôture devant RMC RT ciblant l'atteinte ganglionnaire (et osseuse initiale)	2

TEP 1 : TEP scanner initial avant tout traitement

TEP 2 : TEP scanner après chimiothérapie néoadjuvante

CT : chimiothérapie, RT : Radiothérapie, RCT : Radiochimiothérapie.

**Tableau 20 : Description des résultats du TEP scanner et des modifications thérapeutiques (désescalade thérapeutique)**

	<b>Résultats du TEP scanner</b>	<b>Traitement</b>	<b>Type de modification</b>	<b>N</b>
<b>Contre indication (CI) à la chirurgie N= 8</b>	<i>TEP 1</i> : N3 non opérable	- CT néoadjuvante - RT	CI chirurgicale RT : boost sur les adénopathies hyperfixantes	2
	<i>TEP 1</i> : Atteinte ganglionnaire rétropéritonéale (M1a)	- CT néoadjuvante +/- RT	CI chirurgicale (RT : boost sur les adénopathies hyperfixantes)	5
	<i>TEP 1</i> : Tumeur localement avancée (T4bN1)	- CT néoadjuvante - RCT concomitante	CI chirurgicale (T4b) RT : surimpression sur les cibles hyperfixantes	1
<b>Refus de chirurgie par le patient : TEP négatif N=2</b>	<i>TEP 1</i> : T2N1M0 <i>TEP 2</i> : RMC	- CT néoadjuvante - RCT concomitante	Refus de chirurgie devant RMC	1
	<i>TEP 1 et 2</i> : négatifs	- Chimiothérapie néoadjuvante	Refus de chirurgie et de RT devant TEP négatif	1
<b>Découverte de métastases viscérales non diagnostiquées au scanner N= 6</b>	<i>TEP 1</i> : Carcinose péritonéale	- CT	Décision de traitement palliatif	1
	<i>TEP 1</i> : Métastases osseuses	- CT	Décision de traitement palliatif	1
	<i>TEP 1</i> : Métastase osseuse unique (cotyle droit)	- CT - RCT concomitante	Décision de traitement palliatif RT vésicale et osseuse	1
	<i>TEP 1</i> : Métastase pulmonaire	- CT	Décision de traitement palliatif	1
	<i>TEP 1</i> : T2N2M0 Pas de <i>TEP 2</i> <i>TEP post chirurgie</i> : atteinte multimétastatique (p1 eural, ganglionnaire)	- CT néoadjuvante - Chirurgie (ypT4aN2R1) - Indication théorique de RT adjuvante	Indication de prise en charge palliative après la chirurgie, Pas d'indication à une RT adjuvante	1

	<i>TEP 1</i> : T3N0M0 <i>TEP scanner post chirurgie</i> : métastase osseuse unique	- Chirurgie d'emblée - RT de clôture	Découverte de métastase osseuse en post chirurgie RT de clôture pelvienne et osseuse	1
<b>Confirmation du caractère multimétastatique</b> N=3	<i>Scanner initial</i> : découverte de métastases <i>TEP 1</i> : autres sites métastatiques	- CT - RT sur les métastases osseuses	Confirmation de la prise en charge palliative RT ciblant les cibles osseuses	3
<b>Découverte de 2<sup>nd</sup> cancer</b> N=3	<i>TEP 1</i> : tumeur de vessie T4aN3M0 + cancer pulmonaire	- RCT concomitante	Traitement du 2 <sup>nd</sup> cancer après la RCT	1
	<i>TEP 1</i> : tumeur de vessie T2N0M0+ cancer pulmonaire	- Chirurgie	Traitement du 2 <sup>nd</sup> cancer après la chirurgie	1
	<i>TEP 1</i> : tumeur de vessie métastatique + cancer du sigmoïde	- CT palliative - Chirurgie du cancer du sigmoïde	Traitement du 2 <sup>nd</sup> cancer	1

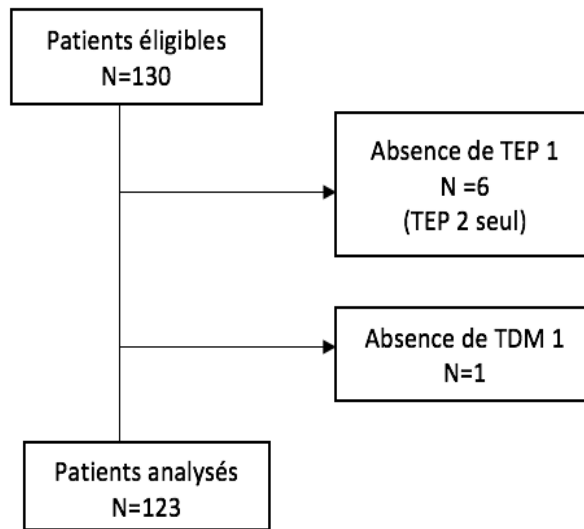
A contrario, 4 autres patients auraient pu avoir une modification de leur prise en charge thérapeutique initiale du fait des résultats du TEP scanner. En effet, ces 4 patients étaient d'emblée métastatiques sur le plan viscéral (3 patients M1b) ou ganglionnaire non régional (1 patient M1a) lors du bilan d'extension par TEP scanner. Cependant l'attitude thérapeutique n'a pas été modifiée et ces patients ont eu une chirurgie à visée curative. 3 d'entre eux ont progressé sur le plan métastatique en moins de 6 mois après la fin du traitement et l'un d'entre eux est décédé à environ 2 mois de la cystectomie.

### 3. Objectifs secondaires

a. *Comparaison des résultats du TEP scanner au scanner dans le cadre du bilan d'extension des TVIM en ce qui concerne l'atteinte ganglionnaire et métastatique*

- Sélection de la population

Figure 12 : Description de la population étudiée.



- Atteinte ganglionnaire :

Tableau 21 : Corrélation des résultats du TEP 1 et TDM 1 sur le plan ganglionnaire

TEP 1		TDM 1				Total
		N0	N1	N2	N3	
N	N0	50 40.65	0 0.00	2 1.63	1 0.81	53 43.09
	N1	16 13.01	5 4.07	0 0.00	0 0.00	21 17.07
N2	N2	10 8.13	5 4.07	3 2.44	1 0.81	19 15.45
	N3	15 12.20	1 0.81	3 2.44	11 8.94	30 24.39
Total		91 73.98	11 8.94	8 6.50	13 10.57	123 100.00

Sur les 123 patients ayant eu un TEP 1 et un TDM 1, il y a 56,1% de concordance et 43,9% de discordance concernant l'atteinte ganglionnaire. Le coefficient Kappa avec pondération est de 0.36 (IC95% [0.23-0.49]). La concordance entre les 2 examens est donc médiocre.

70 patients avaient une atteinte ganglionnaire visualisée au TEP scanner contre seulement 32 au scanner initial.

Sur les 85 patients ayant eu un curage ganglionnaire par la suite, 25 patients avaient une atteinte ganglionnaire (N1 à N3) confirmée à l'analyse anatomopathologique. Sur ces 25

patients, 20 patients avaient une atteinte ganglionnaire identifiée sur le TEP scanner contre seulement 7 patients au scanner.

- Atteinte métastatique :

**Tableau 22 :** Corrélation des résultats du TEP 1 et TDM 1 sur le plan métastatique

TEP 1 M	TDM 1			
	M0	M1a	M1b	Total
M0	92	0	0	92
	74.80	0.00	0.00	74.80
M1a	12	6	1	19
	9.76	4.88	0.81	15.45
M1b	4	2	6	12
	3.25	1.62	4.88	9.75
Total	108	8	7	123
	87.81	6.50	5.69	100.00

Concernant l'atteinte métastatique, le taux de concordance entre le TEP scanner et le scanner est de 84,6% et le taux de discordance est de 15,4%. Le coefficient Kappa pondéré est de 0.59 (IC95% [0.42-0.76]). La concordance entre ces 2 examens en ce qui concerne l'atteinte métastatique est moyenne. Cependant, ce résultat est à interpréter avec précaution du fait du faible nombre de patient métastatique dans cette population.

#### *Ganglions non régionaux (M1a)*

Au total, 19 patients avaient une atteinte ganglionnaire non régionale (rétropéritonéale ou médiastinale) au TEP scanner. Parmi ces 19 patients, seulement 2 patients ont eu une biopsie ganglionnaire confirmant cette atteinte. Cinq patients ont eu une évolution concordante avec la présence de métastases ganglionnaires non régionales : 4 patients ont récidivé au niveau ganglionnaire malgré la première ligne de traitement, et 1 patient a progressé avec l'apparition de métastases viscérales en cours de chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne.

Parmi les autres patients (12 au total), aucune récidive ganglionnaire n'a été observé :

- 3 patients avaient bénéficié d'un traitement local au niveau ganglionnaire par radiothérapie,
- 2 patients ont eu seulement une chimiothérapie (survie sans récidive > 4 ans),
- 7 patients ont eu une chimiothérapie et/ou une chirurgie : cependant 2 patients sont décédés en moins de 2 mois, et 3 patients sont probablement des faux positifs du TEP scanner (SUV max au niveau rétropéritonéal faible <2,5).

### *Lésions à distance (osseuse ou viscérale : M1b)*

13 patients présentaient des métastases à distance au TEP scanner (12 sur le TEP scanner initial et 1 patient sur le TEP scanner pré chirurgie, TEP 2 seul)

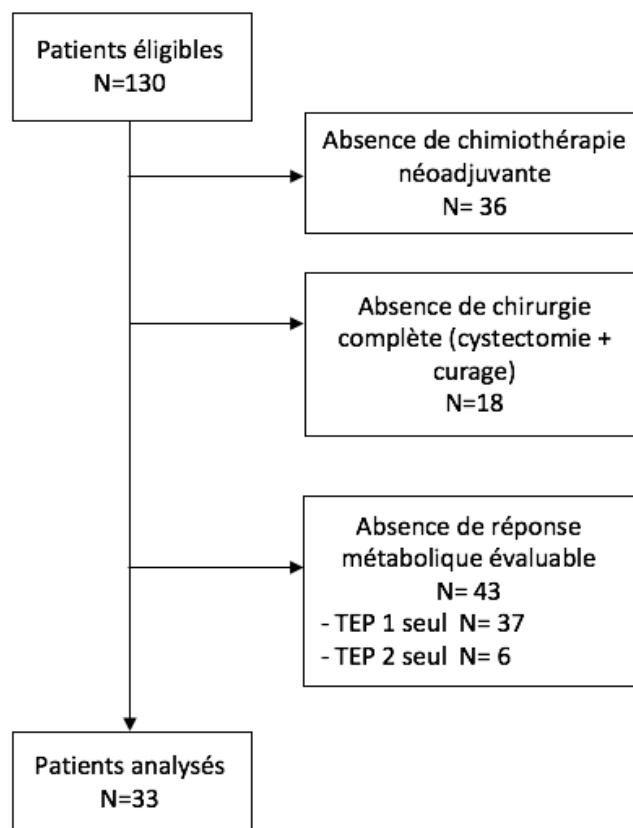
- 2 patients étaient considérés oligométastatiques (osseux). Ceux-ci ont bénéficié d'une radiothérapie locorégionale et osseuse. Il n'y a pas eu de récurrence mais le recul est faible.
- 11 patients ont eu une évolution concordante avec la présence de métastases osseuses ou viscérales (récurrence ou décès) confirmant l'atteinte métastatique.

Parmi ces 13 patients, seulement 6 patients étaient détectés métastatiques osseux ou viscéral au scanner. On a donc 5,4% des patients (7/130) pour lesquels le TEP scanner a permis de découvrir des métastases à distance et parfois de modifier la prise en charge thérapeutique des patients.

### *b. Évaluation du TEP scanner en tant que facteur prédictif de Réponse Histologique Complète*

Pour cet objectif, la population étudiée comporte seulement les patients pour lesquels les données de réponse histologique et métabolique sont disponibles (33 patients). La puissance de l'analyse est donc faible.

Figure 13 : Description de la population étudiée



**Tableau 23** : Analyse de l'atteinte ganglionnaire et métastatique au scanner initial comme facteur prédictif de réponse histologique complète.

	Réponse histologique complète				Total		Test
	Non		Oui		N(33)	% col.	
	N(19)	% col.	N(14)	% col.			
<b>TDM 1 N</b>							N0 VS N+ Fisher p=0.06
.	.	.	1	7.1	1	3.0	
<b>N0</b>	13	68.4	12	85.7	25	75.8	
<b>N1</b>	2	10.5	.	.	2	6.1	
<b>N2</b>	4	21.1	.	.	4	12.1	
<b>N3</b>	.	.	1	7.1	1	3.0	
<b>TDM 1 M</b>							M0 VS M+ Fisher p=1
.	.	.	1	7.1	1	3.0	
<b>M0</b>	17	89.5	12	85.7	29	87.9	
<b>M1a</b>	2	10.5	.	.	2	6.1	
<b>M1b</b>	.	.	1	7.1	1	3.0	

On ne retrouve pas d'association statistiquement significative entre l'atteinte ganglionnaire et métastatique au scanner initial et la RHC. Cependant, pour l'atteinte ganglionnaire, il y a 48% de patients en RHC dans le groupe N0 (12/25) et 14,3% dans le groupe N+ (1/7) avec une p proche du seuil de significativité (p=0,06).

**Tableau 24** : Analyse de l'atteinte ganglionnaire et métastatique au TEP scanner comme facteur prédictif de réponse histologique complète.

	Réponse histologique complète				Total		Test
	Non		Oui		N (33)	%	
	N (19)	%	N (14)	%			
<b>TEP 1 N</b>							N0 vs N+ <b>Fisher</b> <b>p=0.02</b>
<b>N0</b>	3	15.8	8	57.1	11	33.3	
<b>N1</b>	1	5.3	3	21.4	4	12.1	
<b>N2</b>	7	36.8	1	7.1	8	24.2	
<b>N3</b>	8	42.1	2	14.3	10	30.3	
<b>TEP 1 M</b>							M0 vs M+ Fisher p=0.67
<b>M0</b>	14	73.7	12	85.7	26	78.8	
<b>M1a</b>	3	15.8	2	14.3	5	15.2	
<b>M1b</b>	2	10,6	.	.	2	6.0	



On retrouve une association statistiquement significative entre l'atteinte ganglionnaire visualisée au TEP scanner et la réponse histologique ( $p=0,02$ ). Ainsi, en l'absence d'atteinte ganglionnaire (N0), on retrouve 72,7% de répondeurs (8/11) contre seulement 27,3% de répondeurs (6/22) pour les patients présentant une atteinte ganglionnaire au TEP scanner (N1/N2/N3).

Par contre, il n'y a pas de corrélation entre la présence ou l'absence de métastases à distance et la réponse histologique complète mais peu de patients sont métastatiques.

De même, il existe une association statistiquement significative entre l'atteinte ganglionnaire au TEP 2 (TEP scanner après chimiothérapie néoadjuvante) et la RHC. Ainsi, 56% des patients sans atteinte ganglionnaire au TEP 2, sont en réponse complète histologique (14/25) alors qu'aucun des patients présentant une atteinte ganglionnaire au TEP 2 n'est en réponse histologique ( $p=0,01$ ).

Aucun des critères numériques du TEP scanner (Taille, SUV et TLG) ne montre de différence entre répondeurs et non répondeurs sur le plan anatomopathologique. Cependant, ces critères n'étaient pas disponibles pour tous les patients analysés.

**Tableau 25 :** Analyse de la réponse métabolique comme facteur prédictif de RHC.

	Réponse histologique complète				Total		Test
	Non		Oui		N (33)	% col.	
	N (19)	% col.	N (14)	% col.			
<b>Réponse métabolique</b>							RMC/ RMP vs MS/MP/Ré ponse dissociée <b>Fisher p=1</b>
<b>RMC</b>	6	31.6	9	64.3	15	45.5	
<b>RMP</b>	7	36.8	1	7.1	8	24.2	
<b>MS</b>	4	21.1	4	28.6	8	24.2	
<b>MP</b>	1	5.3	.	.	1	3.0	
<b>Réponse dissociée</b>	1	5.3	.	.	1	3.0	

On ne retrouve pas d'association statistiquement significative entre la réponse métabolique et la RHC. Ainsi, pour les patients en réponse métabolique complète ou partielle, il existe seulement 43,5% de patients en RHC contre 40% pour les patients ayant une maladie stable, progressive ou en réponse dissociée au TEP scanner.

c. *Évaluation de la réponse métabolique en termes de facteur prédictif de Survie Sans Récidive.*

- Étude de la Survie Sans Récidive chez les patients après chimiothérapie néoadjuvante, en pré chirurgie

Figure 14 : Description de la population étudiée

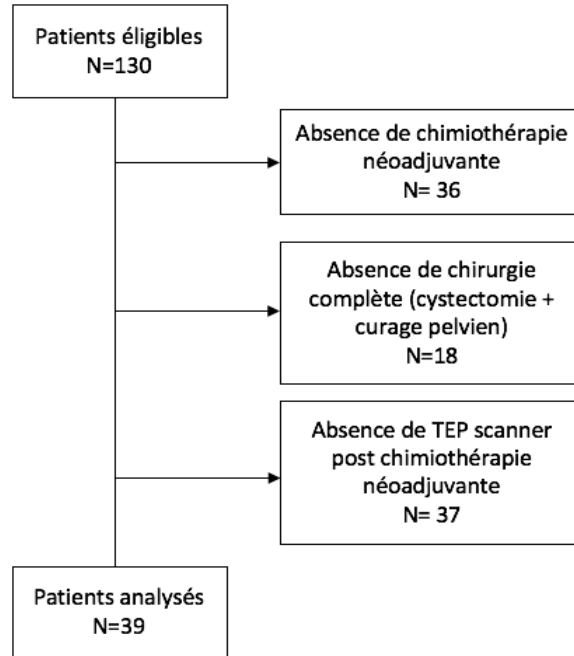
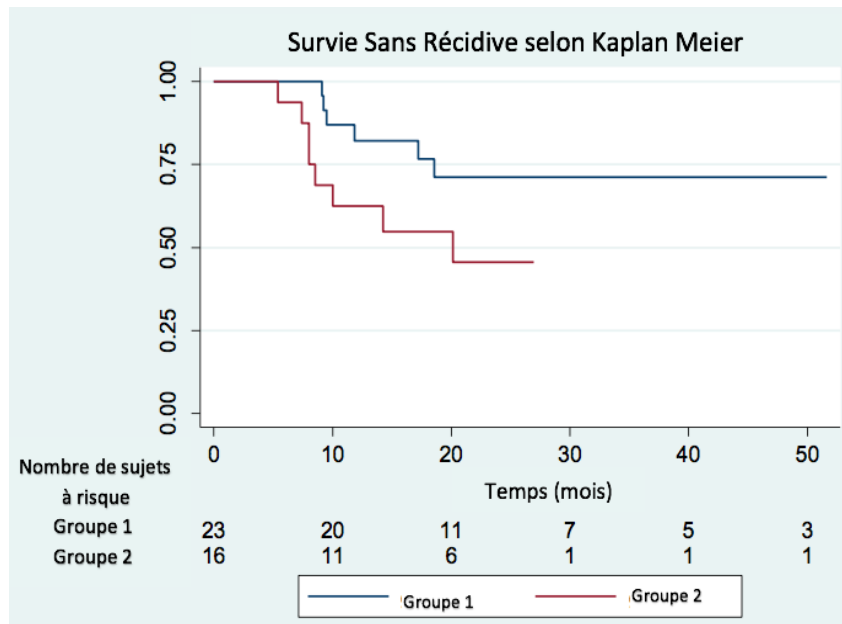


Figure 15: Survie Sans Récidive des patients en fonction des résultats du TEP scanner après chimiothérapie néoadjuvante.



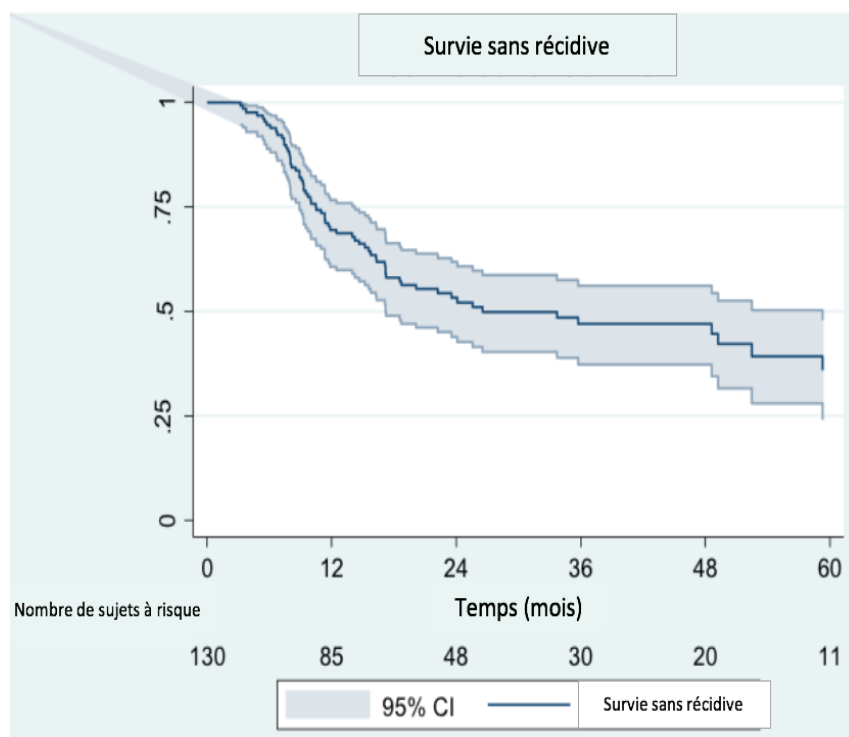
*Groupe 1* : patients ayant un TEP scanner négatif après chimiothérapie néoadjuvante (T0N0M0).

*Groupe 2* : patients ayant un TEP scanner positif après chimiothérapie néoadjuvante (> T0N0M0).

Parmi ces 39 patients, 23 ont un TEP scanner négatif après la chimiothérapie néoadjuvante (TONOM0), et 16 patients ont un TEP scanner positif. Il n'existe pas d'association statistiquement significative entre la négativation du TEP scanner après chimiothérapie néoadjuvante et la SSR ( $p= 0.0757$ ). Cependant, on note que la SSR est meilleure (de manière non significative) pour les patients avec TEP scanner négatif (SSR à 2 ans à 71.2% [46.4-86.0]) comparé aux patients avec une atteinte visible au TEP scanner (SSR à 2 ans à 45.6% [19.2-68.8]).

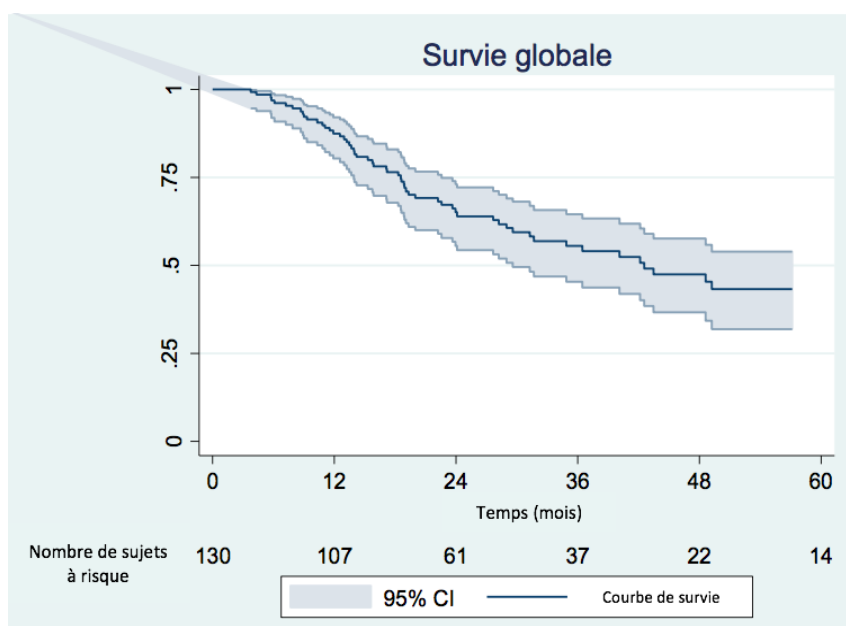
- Survie sans récidive et Survie globale dans la population totale (N=130) :

Figure 16 : Survie sans récidive dans la population de l'étude



Dans l'ensemble de la population étudiée, la médiane de survie sans récidive est de 26,6 mois (IC 95% [17,2-59,3]) et la probabilité de survie sans récidive à 3 ans est de 47% IC95% [37,3-56,1].

Figure 17 : Survie globale dans la population de l'étude



Le recul médian de la série est de 39,2 mois (IC 95% [30,8 ; 46,4]). La médiane de survie est de 42,6 mois (IC 95% [29,6-69,6]) et la survie à 3 ans est de 54,4% (IC95% [44,1-63,5]).

Tableau 26 : Suivi- évolution des patients

	N (130)	%
<b>Rechute</b>		
Non	79	60.8
Oui	51	39.2
<b>Rechute loco-régionale</b>	14	10.8
<b>Sites métastatiques</b>		
Hépatique	4	3.1
Ganglionnaire	22	16.9
Pulmonaire	13	10.0
Osseux	10	7.7
Péritonéal	6	4.6
Sous cutanée	1	0.8
Cérébral	2	1.5
<b>Nombre de sites métastatiques</b>		
Récidive locorégionale seule	9	6.9
1	28	21.5
2	12	9.2
3	2	1.5
<b>Statut du patient</b>		
Vivant	72	55.4
Décédé	58	44.6

#### IV. DISCUSSION

Dans les formes localisées de TVIM, la référence reste la chimiothérapie néoadjuvante suivie de la chirurgie. L'objectif est la réponse histologique complète, élément pronostique majeur. Cependant, la chirurgie est associée à une certaine morbidité et le bénéfice est conditionné par la réponse à la chimiothérapie, en particulier sur le plan ganglionnaire. De fait, l'évaluation de l'extension tumorale avant décision thérapeutique est cruciale. A l'heure actuelle, celle-ci repose sur un scanner TAP et une scintigraphie osseuse en cas de point d'appel.

Le TEP scanner a une meilleure sensibilité comparée au scanner, en ce qui concerne l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire régionale, pour les tumeurs de vessie infiltrantes. Dans notre étude, les performances diagnostiques du TEP scanner ont été évaluées dans 2 sous-groupes.

Le TEP scanner comme bilan d'extension avant chimiothérapie néoadjuvante et avant chirurgie a une bonne sensibilité (81%). Par contre, la spécificité est faible (54%). Peu d'études ont évalué la précision diagnostique du TEP scanner (avec un gold standard anatomopathologique) avant la chimiothérapie néoadjuvante. La forte sensibilité du TEP scanner sur le plan ganglionnaire est un atout majeur qui pourrait permettre aux oncologues, chirurgiens et radiothérapeutes de guider la prise en charge thérapeutique initiale. En effet, cela peut permettre à l'oncologue de mieux définir les patients qui bénéficieront de la chimiothérapie néoadjuvante. Le chirurgien pourrait, dans le cas d'une atteinte ganglionnaire visible au TEP scanner, cibler les adénopathies hyperfixantes et étendre le curage ganglionnaire si nécessaire. Enfin, en cas de décision de traitement par radiothérapie, le radiothérapeute pourrait cibler les adénopathies hyperfixantes au TEP scanner, grâce aux nouvelles techniques de radiothérapie avec boost. Cependant, cet examen manque de spécificité, ce qui s'explique par le fait que l'on ne peut différencier une adénopathie tumorale d'une adénopathie inflammatoire (fréquent si la RTUV est récente). Par ailleurs, le traitement systémique néoadjuvant peut modifier la stadification ganglionnaire (stérilisation sous chimiothérapie).

En réalisant un deuxième TEP scanner après la chimiothérapie néoadjuvante, on augmente la spécificité (90%) du TEP scanner mais la sensibilité est plus faible (60%). Les résultats de sensibilité et de spécificité sont comparables aux différentes études déjà publiées, lorsque le TEP scanner est réalisé en préopératoire (en l'absence de chimiothérapie néoadjuvante). La Société Française de Médecine Nucléaire et imagerie moléculaire (SFMN) a synthétisé les résultats de 8 études dans le tableau suivant. A noter que le nombre de patients inclus dans chaque étude est faible.

Tableau 27 : Synthèse des performances de la TEP-TDM au 18 FDG dans le bilan d'extension ganglionnaire pelvien des tumeurs vésicales (la référence étant le résultat de l'analyse histologique du curage ganglionnaire pelvien).

Auteur	TEP-TDM	TDM		Sensibilité N (%)		Spécificité N (%)	
	Délai post-injection	PdC	Seuil adénopathie	TEP-TDM	TDM	TEP-TDM	TDM
[SWINNEN2009]	60 min	IV	8 mm	6/13	6/13	37/38	35/38
[ALJABERY2015]	60 min	IV	10 mm	7/17	7/17	32/37	33/37
[GOODFELLOW2014]	90 min	non	8 mm	19/28	13/28	62/65	64/65
[ROUANNE2014]	60 min	non	10 mm	13/26	inclus si TDM -	74/76	inclus si TDM -
[KIBEL2009]	60 min	IV	Non spécifié	7/10	inclus si TDM -	30/32	inclus si TDM -
[JEONG2015]	60 min	IV	10 mm	8/17	5/17	41/44	43/44
[HITIERBERTAULT 2012]	60 à 90 min	IV	10 mm	8/22	2/22	26/30	27/30
[PICHLER2016]	60 min	IV	8 mm	8/11	5/11	48/59	54/59
<b>Moyennes pondérées :</b>				<b>76/144 (51,4 %)</b>	<b>38/108 (35,2 %)</b>	<b>350/381 (91,9 %)</b>	<b>256/273 (93,7 %)</b>

Par ailleurs, une métaanalyse parue en 2018 comprenant 14 études dont 6 prospectives et 8 rétrospectives retrouvent une sensibilité à 57% et une spécificité à 92% en ce qui concerne l'évaluation ganglionnaire préopératoire<sup>80</sup>.

Le TEP scanner permet aussi de mettre en évidence des lésions ganglionnaires non régionales (M1a), notamment au niveau rétropéritonéal: 19 patients au TEP scanner versus 8 patients au scanner dans notre étude. Cependant, seulement 2 patients ont eu une biopsie confirmant l'atteinte ganglionnaire, 3 patients ont eu un traitement local par radiothérapie et 5 autres patients ont eu une évolution concordante avec la mise en évidence de lésions ganglionnaires non régionales. Pour les autres patients, il est difficile d'affirmer le caractère pathologique de ces adénopathies. A ce jour, il n'y a pas d'étude ayant évalué la précision diagnostique en ce qui concerne l'atteinte ganglionnaire non régionale des cancers de vessie de manière spécifique. Par exemple, dans l'étude prospective d'Apolo et al de 2010, le TEP scanner détectait davantage de lésions malignes par rapport à l'imagerie conventionnelle dans 40% des cas (sur les 47 patients évalués). 38% de ces lésions malignes étaient ganglionnaires sans distinction entre les adénopathies pelviennes et les adénopathies non régionales<sup>72</sup>. Dans l'étude de Kollberg et al, le TEP scanner permettait aussi de mettre en évidence des lésions malignes chez 48 patients parmi les 103 patients évalués<sup>74</sup>. Parmi ces derniers, 26 patients

(25%) avaient des lésions métastatiques pouvant être ganglionnaires non régionales ou des lésions à distance viscérale ou osseuse, sans distinction.

En ce qui concerne l'atteinte métastatique (viscérale ou osseuse), l'utilisation du TEP scanner lors du bilan initial des tumeurs de vessie infiltrantes permet de découvrir une atteinte métastatique chez 7 patients supplémentaires (6 patients déjà métastatiques au scanner, confirmés par le TEP scanner). Pour la majorité d'entre eux, un traitement palliatif était décidé et cela permettait d'éviter un protocole de chimiothérapie semi intensifié (non dénué de risque) et une cystectomie chez certains patients ayant un pronostic sombre. En effet, la cystoprostatectomie chez l'homme ou la pelvectomie antérieure chez la femme sont des traitements lourds, tant sur le plan physique (réhabilitation post opératoire, complications post opératoires possibles) que sur le plan psychologique. Les suites opératoires peuvent par ailleurs retarder la mise en route d'un traitement général dont le patient est plus à même de bénéficier. Dans d'autres cas, chez les patients oligométastatiques notamment, il est parfois préféré un traitement par radiothérapie, ce qui permet de cibler à la fois la lésion primitive et secondaire (pour les patients ayant un faible nombre de métastases osseuses), même s'il existe actuellement peu de données relatives à cette indication. Pour les 13 patients métastatiques de l'étude, tous ont eu une évolution concordante et/ ou une biopsie avec analyse anatomopathologique, confirmant le caractère métastatique de leur maladie. Notre étude n'a cependant pas permis d'évaluer la précision diagnostique du TEP scanner en ce qui concerne l'atteinte métastatique. Deux principales études ont évalué la précision diagnostique du TEP scanner dans cette situation. L'étude de Goodfellow et al (sur 207 patients) retrouve une sensibilité à 54%, une spécificité à 97%, une VPP à 88% et une VPN à 85%<sup>85</sup>. L'étude de Yildirim-Poyraz sur 51 patients montre que le TEP scanner a une sensibilité de 100%, une spécificité de 97%, une VPP de 92% et une VPN de 100% (exactitude de 98%)<sup>86</sup>. Ces études présentent quelques limites : leur caractère rétrospectif, les faibles effectifs, et l'absence de preuve histologique systématique (confirmation du caractère métastatique par le suivi). Cependant, le TEP scanner semble avoir un réel intérêt pour la découverte de lésion métastatique lors du bilan d'extension initial des tumeurs de vessie infiltrantes.

Le TEP scanner a aussi permis la découverte de second cancer chez 3 patients dans notre étude. Le principal facteur de risque identifié étant le tabagisme, la survenue de second cancer de manière synchrone ou métachrone, n'est pas rare. La présence d'un second cancer lors du diagnostic initial de tumeur de vessie est une information importante à connaître pour la prise en charge. Premièrement, l'enjeu du traitement est différent, car il s'agit de prioriser le traitement selon le pronostic de chaque cancer et/ ou d'adapter le traitement aux 2 cancers. Cela permet parfois de découvrir un second cancer de manière fortuite pouvant être

potentiellement pris en charge de manière curative (car asymptomatique et localisé). Au contraire, si le second cancer est de pronostic très péjoratif, le traitement de la tumeur de vessie sera alors moins agressif (par exemple en évitant le traitement chirurgical à type de cystectomie et curage ganglionnaire). Peu d'études mentionnent la découverte de second cancer grâce au TEP. Dans une étude rétrospective avec 60 patients, Yang et al retrouvaient 4 cas de seconds cancers (2 cancers du pancréas, 1 cancer du côlon et 1 cancer ORL), modifiant alors la prise en charge ultérieure du cancer de vessie<sup>75</sup>.

Un des objectifs secondaires de l'étude était d'évaluer le TEP scanner en tant que facteur prédictif de RHC. L'effectif était faible, puisque seulement 33 patients étaient analysés. Cependant, on retrouvait une association statistiquement significative entre l'extension ganglionnaire au TEP scanner et la RHC. Ainsi 72,7% des patients sans atteinte ganglionnaire au TEP scanner initial étaient en RHC contre seulement 27,3% des patients avec une atteinte ganglionnaire ( $p=0,02$ ). Les résultats étaient aussi significatifs avec l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire pré chirurgie/ post chimiothérapie néoadjuvante par TEP scanner (56% de RHC chez les patients sans atteinte ganglionnaire au TEP scanner versus 0% chez les patients avec atteinte ganglionnaire,  $p=0,01$ ). Nous avons aussi étudié le TEP scanner post chimiothérapie en tant que facteur prédictif de SSR sur les 39 patients ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante et une chirurgie à visée curative. On note que la SSR est meilleure (de manière non significative) pour les patients avec TEP scanner négatif (SSR à 2 ans à 71.2% [46.4-86.0]) comparé aux patients avec une atteinte visible au TEP scanner (SSR à 2 ans à 45.6% [19.2- 68.8]).

Le TEP scanner dans le bilan d'extension des tumeurs de vessie infiltrantes est de plus en plus utilisé en pratique courante depuis le début des années 2010. Dans notre étude, il est responsable de modification thérapeutique chez 26% des patients et ce taux est probablement sous-estimé du fait du caractère rétrospectif de l'étude. Ce taux est concordant avec les autres études s'intéressant à la modification de prise en charge thérapeutique en fonction du TEP scanner : entre 13,5% et 68% des cas. Dans l'étude d'Apolo et al, la prise en charge thérapeutique est modifiée dans 68 % des cas, du fait des résultats du TEP scanner<sup>72</sup>. Cependant la cohorte de patients comprend uniquement des patients pour qui il existe des lésions suspectes à l'imagerie conventionnelle. Dans la plupart des études, le taux de modification est plutôt aux alentours de 25%<sup>73-75</sup>.

Dans cette étude, il existe une grande hétérogénéité quant à l'utilisation du TEP scanner. En effet, certains patients ont eu un TEP scanner avant et après chimiothérapie néoadjuvante,



ce qui permet notamment d'évaluer la réponse métabolique après le traitement systémique. D'autres n'ont eu qu'un TEP scanner avant la chimiothérapie néoadjuvante. Enfin certains patients n'ont eu qu'un TDM avant la chimiothérapie néoadjuvante et un TEP scanner après la chimiothérapie néoadjuvante (en pré chirurgie).

Ainsi, il faudrait standardiser les indications du TEP scanner dans la prise en charge initiale des TVIM. En cas de TVIM localisée et d'indication à une chimiothérapie néoadjuvante, il semblerait utile de réaliser un TEP scanner avant et après chimiothérapie afin d'évaluer la réponse métabolique et d'orienter la prise en charge chirurgicale ou par radiothérapie. En cas de TVIM métastatique d'emblée au TEP scanner, le traitement est d'emblée palliatif et un suivi ultérieur par scanner semblerait suffisant.

Par ailleurs, certains facteurs influencent l'interprétation des résultats du TEP scanner notamment : le taux de glycémie du patient lors de la réalisation de l'examen, le délai entre la RTUV et le TEP scanner (avec le risque d'avoir des adénopathies hypermétaboliques, plutôt inflammatoires post RTUV), le délai entre la dernière chimiothérapie et le TEP scanner. Peu de recommandations existent à ce sujet. D'autres variabilités interopérateurs sont possibles en ce qui concerne la reproductibilité de la mesure du SUV, le cut off de SUV, l'hétérogénéité de l'activité métabolique dans une tumeur. Ces variabilités tendent à s'améliorer grâce aux nouveaux critères PERCIST.

Cette étude présente des limites, notamment le fait que l'étude soit réalisée de manière rétrospective. Les TEP scanner de l'institut Bergonié ont été relus, alors que les résultats des TEP scanner du CHU sont basés sur les comptes rendus essentiellement. Les TDM n'ont pas été relus et les résultats proviennent des comptes rendus des examens ou des comptes rendus des médecins oncologues. Cela explique probablement en partie, la précision diagnostique faible du scanner dans cette étude.

Il y a certains biais dans la sélection des patients. En effet, le TEP scanner n'étant pas recommandé en standard, ceux qui en bénéficient sont probablement des patients pour lesquels il existe un doute au scanner (sur une atteinte ganglionnaire ou métastatique), ceux pour qui une insuffisance rénale contre indique la réalisation d'un scanner injecté ou certains patients ayant une atteinte locorégionale avancée. Les patients ayant eu une chirurgie d'emblée sont plus nombreux au CHU de Bordeaux qu'à l'institut Bergonié. En effet, les patients de l'institut Bergonié sont opérés hors centre et les patients sont souvent adressés d'emblée s'il existe une indication de chimiothérapie néoadjuvante ou dans un second temps, après la chirurgie, pour un traitement adjuvant ou s'il existe une évolution métastatique.

## CONCLUSION

---

Lorsque le TEP scanner est réalisé avant la chimiothérapie néoadjuvante, il présente une forte sensibilité (80,77%) mais une spécificité faible (54,24%) concernant l'évaluation ganglionnaire. En pré opératoire, la spécificité est meilleure (89,66%). L'index de Youden du TEP scanner est meilleur que celui du scanner dans les 2 indications, ce qui témoigne d'une meilleure précision diagnostique. Il semblerait donc que le TEP scanner permette une évaluation plus fiable de l'atteinte ganglionnaire des TVIM lors de leur prise en charge initiale.

Le TEP scanner permet aussi une meilleure précision diagnostique en ce qui concerne l'atteinte métastatique des tumeurs de vessie par rapport au scanner qui est réalisé actuellement. Dans notre étude, le TEP scanner a permis la découverte de métastases viscérales ou osseuses chez 7 patients alors qu'elles n'étaient pas diagnostiquées au scanner seul, et 3 cas de seconds cancers. La prise en charge thérapeutique initiale a été modifiée chez 34 patients (soit 26%), grâce aux résultats du TEP scanner. Ces modifications thérapeutiques ont un réel impact et sont multiples : intensification thérapeutique ou au contraire, désescalade thérapeutique afin de limiter la morbidité des traitements ; adaptation des champs de radiothérapie ; projet curatif devenant palliatif devant la découverte de métastases.

En urologie, de nombreux progrès concernant les bilans d'imagerie ont récemment vu le jour. Ainsi, le TEP choline a trouvé sa place dans la prise en charge des cancers de prostate, même s'il est supplanté par le TEP PSMA. De même, concernant les tumeurs germinales séminomateuses, le TEP scanner au 18 FDG est recommandé 6 semaines après la fin de la chimiothérapie, en cas de persistance de masse  $\geq 3$ cm et permet de poser une indication chirurgicale en cas d'hypermétabolisme des cibles.

Cependant, peu de données prospectives existent au sujet du TEP scanner dans l'évaluation des TVIM et la plupart des études sont de petites tailles ou rétrospectives. Les recommandations concernant les modalités pratiques de réalisation de cet examen dans le cadre des tumeurs de vessie sont quasi inexistantes. Pourtant, depuis 2018, les recommandations du NCCN mentionnent cet examen comme optionnel dans le bilan initial ou lors du suivi des tumeurs de vessie infiltrantes<sup>84</sup>. Lorsqu'il est réalisé, le TEP scanner ne doit en aucun cas retarder la prise en charge thérapeutique des patients.

Il serait donc nécessaire de standardiser les pratiques afin d'optimiser la prise en charge de ces patients. De nouvelles études prospectives et de plus grande taille paraissent indispensables pour affirmer l'apport du TEP scanner dans l'évaluation initiale des TVIM.



## Note d'information : Étude rétrospective concernant le TEP scanner dans les cancers de vessie

**Titre de la recherche** : Place du TEP Scanner dans la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrantes.

**Investigateur** : Dr GROSS GOUPIL, Hôpital Saint André, CHU de Bordeaux  
Service d'Oncologie médicale, 1 Rue Jean Burguet, 33000 BORDEAUX.

**Coordonnateur** : Dr CABART Mathilde, Département d'oncologie médicale, Institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux Cedex

Madame, Monsieur,

Cette note d'information est destinée à vous donner des informations sur une étude rétrospective portant sur l'intérêt du TEP scanner dans les cancers de vessie. Ainsi des données personnelles sur votre santé peuvent être utilisées dans ce projet de recherche sur des données déjà collectées, nous ne vous demanderons pas d'informations supplémentaires. Il est important de noter que dans le cadre de cette étude il n'y a ni contrainte ni bénéfice personnel à attendre.

### Quel est l'objectif de cette étude ?

Dans le cadre de votre prise en charge, une étude est en cours **pour connaître l'intérêt de réaliser un TEP scanner dans le bilan initial des cancers de vessie infiltrants**. Le bilan initial des cancers de vessie comporte généralement un Scanner Thoraco Abdomino Pelvien. Cependant cet examen présente des limites, notamment dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire et métastatique. Le but de notre étude est **d'évaluer l'intérêt de réaliser un TEP scanner afin d'adapter au mieux la prise en charge thérapeutique des patients atteint d'un cancer de vessie**.

### Combien de personnes participeront à cette étude ?

Cette étude est réalisée sur environ 130 patients atteints de cancer de vessie infiltrants entre 2005 et 2017 et ayant eu un TEP scanner au moment de leur prise en charge initiale. Les patients inclus ont été pris en charge au CHU de Bordeaux ou à l'Institut Bergonié pour leur cancer de vessie.

### Quelles sont les données collectées et utilisées ?

Si vous acceptez de participer, une base de données sera complétée à partir de votre dossier médical afin de recueillir les informations relatives à votre maladie et à votre prise en charge.

Les données vous concernant (sexe, date de naissance, histoire clinique, paramètres biologiques, résultats d'examen d'imagerie, résultats anatomopathologiques, modalités de prise en charge, suivi de votre état de santé, statut vital) sont ainsi traitées et analysées. Il ne vous sera rien demandé de plus que de consentir à ce recueil rétrospectif (a posteriori) de données.

Dans cette étude, les données vous concernant comportant uniquement des données non identifiantes au moment de leur enregistrement (par un numéro et les initiales de vos noms et prénoms), elles ne peuvent pas permettre de vous reconnaître.

Les données ne peuvent être conservées que jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche. Elles font ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée de vingt ans maximums ou pour une durée conforme à la réglementation en vigueur.

### **Quels sont vos droits ? et qui sont les contacts ?**

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Vous pouvez, à tout moment, signaler au médecin responsable votre opposition à l'utilisation de vos données, sans justification, sans conséquence sur la qualité des soins et des traitements, ni sur les relations avec votre médecin ou les soignants.

### **Quel est le cadre réglementaire ?**

Cette recherche entre dans le cadre d'une des « Méthodologies de référence » de la CNIL. Le CHU de Bordeaux a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence » (MR004, pour cette étude). La méthodologie de référence MR-004 encadre les traitements de données à caractère personnel à **des fins d'étude, évaluation ou recherche n'impliquant pas la personne humaine. Il s'agit plus précisément des études ne répondant pas à la définition d'une recherche impliquant la personne humaine, en particulier les études portant sur la réutilisation de données.** Le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche.

**Ce projet est enregistré dans un répertoire public tenu par l'INDS et accessible sur son site internet ([www.indsante.fr](http://www.indsante.fr)).**

**Vous disposez d'un droit d'accès aux informations vous concernant, afin d'en vérifier l'exactitude et, le cas échéant, afin de les rectifier, de les compléter, de les mettre à jour, d'un droit de s'opposer à leur utilisation, et d'un droit d'effacement de ces données.**

**Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au médecin qui vous prend en charge, ou bien en adressant en contactant le responsable de cette étude : Dr GROSS GOUPIL.**

**Pour toute question relative à la protection des données ou en cas de difficulté sur l'exercice de vos droits, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données de l'Institut Bergonié: Délégué à la protection des données, 229 Cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux – [donneespersonnelles@bordeaux.unicancer.fr](mailto:donneespersonnelles@bordeaux.unicancer.fr).**

### **Quels sont les résultats attendus ?**

Disposer de ces données et de leur analyse permettra d'évaluer l'intérêt de proposer un TEP scanner dans la prise en charge initiale des cancers de vessie.

**Nous vous remercions de votre aide.**



## Note d'information : Étude rétrospective concernant le TEP scanner dans les cancers de vessie

**Titre de la recherche :** Place du TEP Scanner dans la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrantes.

**Investigateur-Coordonnateur :** Dr CABART Mathilde, Département d'oncologie médicale, Institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux Cedex

Madame, Monsieur,

Cette note d'information est destinée à vous donner des informations sur une étude rétrospective portant sur l'intérêt du TEP scanner dans les cancers de vessie. Ainsi des données personnelles sur votre santé peuvent être utilisées dans ce projet de recherche sur des données déjà collectées, nous ne vous demanderons pas d'informations supplémentaires. Il est important de noter que dans le cadre de cette étude il n'y a ni contrainte ni bénéfice personnel à attendre.

### **Quel est l'objectif de cette étude ?**

Dans le cadre de votre prise en charge, une étude est en cours **pour connaître l'intérêt de réaliser un TEP scanner dans le bilan initial des cancers de vessie infiltrants**. Le bilan initial des cancers de vessie comporte généralement un Scanner Thoraco Abdomino Pelvien. Cependant cet examen présente des limites, notamment dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire et métastatique. Le but de notre étude est **d'évaluer l'intérêt de réaliser un TEP scanner afin d'adapter au mieux la prise en charge thérapeutique des patients atteint d'un cancer de vessie**.

### **Combien de personnes participeront à cette étude ?**

Cette étude est réalisée sur environ 130 patients atteints de cancer de vessie infiltrants entre 2005 et 2017 et ayant eu un TEP scanner au moment de leur prise en charge initiale. Les patients inclus ont été pris en charge au CHU de Bordeaux ou à l'Institut Bergonié pour leur cancer de vessie.

### **Quelles sont les données collectées et utilisées ?**

Si vous acceptez de participer, une base de données sera complétée à partir de votre dossier médical afin de recueillir les informations relatives à votre maladie et à votre prise en charge.

Les données vous concernant (sexe, date de naissance, histoire clinique, paramètres biologiques, résultats d'examen d'imagerie, résultats anatomopathologiques, modalités de prise en charge, suivi de votre état de santé, statut vital) sont ainsi traitées et analysées. Il ne vous sera rien demandé de plus que de consentir à ce recueil rétrospectif (a posteriori) de données.

Dans cette étude, les données vous concernant comportant uniquement des données non identifiantes au moment de leur enregistrement (par un numéro et les initiales de vos noms et prénoms), elles ne peuvent pas permettre de vous reconnaître.

Les données ne peuvent être conservées que jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche. Elles font ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée de vingt ans maximums ou pour une durée conforme à la réglementation en vigueur.

### **Quels sont vos droits ? et qui sont les contacts ?**

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Vous pouvez, à tout moment, signaler au médecin responsable votre opposition à l'utilisation de vos données, sans justification, sans conséquence sur la qualité des soins et des traitements, ni sur les relations avec votre médecin ou les soignants

### **Quel est le cadre réglementaire ?**

Cette recherche entre dans le cadre d'une des « Méthodologies de référence » de la CNIL. L'Institut Bergonié a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence » (MR004, pour cette étude). La méthodologie de référence MR-004 encadre les traitements de données à caractère personnel à **des fins d'étude, évaluation ou recherche n'impliquant pas la personne humaine. Il s'agit plus précisément des études ne répondant pas à la définition d'une recherche impliquant la personne humaine, en particulier les études portant sur la réutilisation de données.** Le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche.

**Ce projet est enregistré dans un répertoire public tenu par l'INDS et accessible sur son site internet ([www.indsante.fr](http://www.indsante.fr)).**

**Vous disposez d'un droit d'accès aux informations vous concernant, afin d'en vérifier l'exactitude et, le cas échéant, afin de les rectifier, de les compléter, de les mettre à jour, d'un droit de s'opposer à leur utilisation, et d'un droit d'effacement de ces données.**

**Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au médecin** qui vous prend en charge, ou bien en adressant en contactant le responsable de cette étude : **Dr CABART Mathilde.**

**Pour toute question relative à la protection des données** ou en cas de difficulté sur l'exercice de vos droits, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données de l'Institut Bergonié: **Délégué à la protection des données, 229 Cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux – [donneespersonnelles@bordeaux.unicancer.fr](mailto:donneespersonnelles@bordeaux.unicancer.fr).**

### **Quels sont les résultats attendus ?**

Disposer de ces données et de leur analyse permettra d'évaluer l'intérêt de proposer un TEP scanner dans la prise en charge initiale des cancers de vessie.

**Nous vous remercions de votre aide.**

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Binder- Foucard F et al. Les cancers en France- Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1- Tumeurs solides. Juillet 2013.
2. Rebillard X, Grosclaude P, Leone N, et al. Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France. *Prog Urol.* 2013;23:S57-65.
3. Cowppli-Bony A. et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Institut National Du Cancer. Février 2016.
4. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer.* 2009;45(6):931-91.
5. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(9):859–66. Erratum in: *N Engl J Med.* 2003; 349 (19): 1880.
6. Sonpavde G, Goldman BH, Speights VO et al: Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2009 ;115: 4104-4109.
7. Mazeau- Woynar V, Cerf N, et al. Survie attendue des patients atteints de cancers en France: états des lieux. Avril 2010. Institut National du Cancer.
8. Etude PETRI (Prévention et Epidémiologie des Tumeurs en Région Ile-de-France). Survie à 5 ans des cancers incidents en Ile-de-France, cohorte 1994-1999. 2004 : 73 p.
9. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD.<  
[https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2006/results\\_merged/sect\\_27\\_urinary\\_bladder.pdf](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2006/results_merged/sect_27_urinary_bladder.pdf)>
10. Stein, J. P. 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.
11. Leuret T, Mejean A. Metastases from urothelial carcinoma: role of chemotherapy. *Progrès en Urologie.* 2008 ; Suppl. 7 : S261–S276.
12. Donat SM: Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? *World J Urol.* 2006; 24: 557.
13. Hassan JM, Cookson MS, Smith JA, et al. Patterns of initial transitional cell recurrence in patients after cystectomy. *J Urol.* 2006;175:2054–7.

14. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011; 306:737-45.
15. Gu J, Liang D, Wang Y, Lu C, Wu X. Effects of N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphisms on bladder cancer risk in Caucasians. *Mutat Res*. 2005;581:97-104.
16. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*. 2000;86:289–94.
17. Pietzak EJ, Mucksavage P, Guzzo TJ, Malkowicz SB. Heavy cigarette smoking and aggressive bladder cancer at initial presentation. *Urology*. 2015;86(5):968-72.
18. Bostrom PJ, Alkhateeb S, Trottier G, Athanasopoulos PZ, Mirtti T, Kortekangas H, et al. Sex differences in bladder cancer outcomes among smokers with advanced bladder cancer. *BJU Int*. 2012;109: 70–6.
19. INRS. Cancers professionnels. Effets sur la santé. <<http://www.inrs.fr/risques/cancers-professionnels/effets-sante.html>>
20. Recommandations de bonne pratique. Société française de médecine du travail. Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérigènes chimiques : application aux cancérigènes pour la vessie. 2012 <[http://www.chu-rouen.fr/sfmt/autres/Argumentaire\\_final.pdf](http://www.chu-rouen.fr/sfmt/autres/Argumentaire_final.pdf)>
21. Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol*. 2013;31:1628-34.
22. A. Keehn, E. Ludmir, J. Taylor, F. Rabbani. Incidence of bladder cancer after radiation for prostate cancer as a function of time and radiation modality. *World J Urol*. 2017 ; 35:713–720.
23. M. Alba, J. Moreno-Palacios, S. Beça, M.Cid. Urologic and male genital manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Autoimmunity Reviews*. 2015 ;14 : 897–902.
24. A. Berry, X. Iriart, J.Fillaux, J-F. Magnaval. Urinary schistosomiasis and Cancer. *Bull Soc Pathol Exot*. 2017 ;110:68-75.
25. P. Humphrey, H. Moch, A. Cubilla, T. Ulbright, V. Reuter. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Urology*. 2016 ;70 :106 –119
26. M. Rouprêt et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU- Actualisation 2018-2020 :Tumeurs de la vessie. *Progrès en Urologie* 2018 ; 28 : S46-S78.
27. TNM classification of malignant tumours, 7th ed. Hoboken (New Jersey): Wiley-Blackwell, 2009.



28. Paner GP, Stadler WM, et al. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol.* 2018; 73: 560-569.
29. Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014; 507:315-322.
30. Sjödalh, G. et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18 :3377–3386.
31. Sjödalh G et al. Molecular classification of urothelial carcinoma: global mRNA classification versus tumour-cell phenotype classification. *J Pathol.* 2017;242:113–25.
32. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17022 .
33. J. Bellmunt et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2014; 25 (Supplement 3): iii40–iii48.
34. Kramer MW, Abdelkawi IF, Wolters M, Bach T, Gross AJ, Nagele U, et al. Current evidence for transurethral en bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2014;23:206-13.
35. Rink M, Babjuk M, Catto JW, Jichlinski P, Shariat SF, Stenzl A, et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscleinvasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol.* 2013;64:624-38.
36. Cowan, N.C., et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int.* 2007; 99: 1363-70.
37. Horn T, Zahel T, AdtN, Schmid SC, Heck MM, Thalgott MK, et al. Evaluation of computed tomography for lymph node staging in bladder cancer prior to radical cystectomy. *Urol Int.* 2016; 96: 51-6.
38. Oz Il, Altinbas NK, Serifoglu I, Oz EB, Yagci C. The role of computerized tomography in the assessment of perivesical invasion in bladder cancer. *Pol J Radiol.* 2016; 81: 281-7.
39. Kundra, V., et al. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. *Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder.* *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 180: 1045.
40. M.J. Mc Kibben & M. E. Woods. Preoperative Imaging for Staging Bladder Cancer. *Curr Urol Rep.* 2015 ;16: 22.
41. Woo S, Suh CH, Kim Y, Cho JY, Kim SH. The diagnostic performance of MRI for detection of lymph node metastasis in bladder and prostate cancer: an updated systematic review and diagnostic meta- analysis. *AJR, Am J Roentgenol.* 2018;210: W95-109.

42. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: radical cystectomy and bladder preservation for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2013; 63: 45–57.
43. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, Knuchel R, Montorsi F, Stief CG et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 2009; 55:826-35.
44. Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: Update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol.* 2005 ; 48:202-206.
45. 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.
46. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al: Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol.* 2001 ; 19:2638- 2646.
47. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, et al: Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: Pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol.* 2014 ;32: 1889-1894.
48. M.D. Galsky, K. Stensland, J.P. Sfakianos, et al. Comparative effectiveness of treatment strategies for bladder cancer with clinical evidence of regional lymph node involvement *J Clin Oncol.* 2016; 34: 2627-35.
49. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2012 ;23:695-700.
50. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N + M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:76-86.
51. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, Sfakianos JP, McBride RB, Tsao CK, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:825-32.

52. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2014;66:42-54.
53. Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, et al. Guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (European Association of Urology guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2016;34:1945–1952.
54. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 2901–07
55. James ND, Hussain SA, Hall E et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1477–88.
56. O. Riou, B. Chauvet, J.-L. Lagrange, P. Martin, C. Llacer Moscardo, M. Charissoux, et al. Radiothérapie des cancers de vessie. *Cancer Radiother.* 2016 ;20 : S196-S199.
57. Fahmy O, Khairul- Asri MG, Schubert T, Renninger M, Malek R, Kübler H et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle- invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2018;36:43-53.
58. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, Mc Caffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *Clin Oncol.* 1999; 17: 3173-81.
59. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000 ;18:3068-77.
60. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al: Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011 ;29:2432-38.
61. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: Phase II— Results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2009 ;27: 5634-39.
62. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1850–55.
63. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum- containing regimen in

- patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009; 27(27): 4454-61.
64. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:937- 40.
  65. Kanai K, Kikuchi E, Ohigashi T, Miyajima A, Nakagawa K, Nakashima J, Oya M. Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in patients who have received prior cisplatin- based chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2008; 13:510–14.
  66. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Sadan S, Kelly WK, Scher HI, Bajorin DF. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1997;15:1853-7.
  67. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2017; 376:1015-26.
  68. Powles, T. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10122):748-757.
  69. De Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, Gaillard JF. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Radiodiagnostic- Urologie- Gynécologie* 2002: 35-310-A-10, 1-22.
  70. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer.* 1999;35: 1773–82.
  71. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50:122S–50S.
  72. Apolo AB, Riches J, Schöder H, Akin O, Trout A, Milowsky MI, et al. Clinical Value of Fluorine-18 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* Sept 2010;28(25):3973-8.
  73. Mertens LS, Fioole-Bruining A, Vegt E, Vogel WV, van Rhijn BW, Horenblas S. Impact of 18 Fluorodeoxyglucose (FDG)-positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) on management of patients with carcinoma invading bladder muscle: FDG-PET/CT in carcinoma invading bladder muscle. *BJU Int.* 2013;112(6):729-34.

74. Kollberg P, Almquist H, Bläckberg M, Cronberg C, Garpered S, Gudjonsson S, *et al.* [ 18 F]Fluorodeoxyglucose – positron emission tomography/computed tomography improves staging in patients with high-risk muscle-invasive bladder cancer scheduled for radical cystectomy. *Scand J Urol.* 2015;49(4):296-301.
75. Yang Z, Pan L, Cheng J, Hu S, Xu J, Ye D, *et al.* Clinical value of whole body fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the detection of metastatic bladder cancer. *Int J Urol.* 2012;19(7):639-44.
76. Mertens LS, Mir MC, Scott AM, Lee ST, Fioole-Bruining A, Vegt E, *et al.* 18F-fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography/Computed Tomography Aids Staging and Predicts Mortality in Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. *Urology.* 2014;83(2):393-9.
77. Hitier-Berthault M, Ansquer C, Branchereau J, Renaudin K, Bodere F, Bouchot O, *et al.* 18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for preoperative lymph node staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: A prospective study: PET scan for bladder cancer. *Int J Urol.* 2013;20(8):788-96.
78. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA, *et al.* Prospective Study of [ 18 F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Staging of Muscle-Invasive Bladder Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4314-20.
79. Girard A, Rouanne M *et al.* Integrated analysis of 18 F-FDG PET/CT improves preoperative lymph node staging for patients with invasive bladder cancer. *European radiology.* <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5959-0>.
80. Ku Ha H, Koo PJ, Kim SJ. Diagnostic accuracy of F-18 FDG PET/ CT for preoperative lymph node staging in newly diagnosed bladder cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncology.* 2018; 95:31-38.
81. Mertens LS, Fioole-Bruining A, van Rhijn BWG, Kerst JM, Bergman AM, Vogel WV *et al.* FDG-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Monitoring the Response of Pelvic Lymph Node Metastasis to Neoadjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer. *J Urol.* 2013;189(5):1687-91.
82. Soubra A *et al.* FDG-PET/CT for assessing the response to Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder cancer patients. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(5):360-4.
83. Alfred Witjes J, Lebet T, Comperat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, *et al.* Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2017 ;71 :462-75.

84. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer  
<[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder_blocks.pdf)>
85. Goodfellow H, Viney Z, Hughes P, Rankin S, Rottenberg G, Hughes S, *et al.* Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)-computed tomography (CT) in the staging of bladder cancer: FDG pet in the staging of bladder cancer. *BJU International*. 2014;114(3):389-95.
86. Yildirim-Poyraz N, Ozdemir E, Uzun B, Turkolmez S. Dual phase 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography with forced diuresis in diagnostic imaging evaluation of bladder cancer. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol*. 2013;32(4):214-21.

## SERMENT MEDICAL

---

Version du Serment d'Hippocrate réactualisée et publiée dans le bulletin de l'Ordre National des Médecins (Avril 1996, n° 4) :

“Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.”

## **Place du TEP scanner dans la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrant le muscle**

**Contexte :** Le TEP scanner n'est pas recommandé dans le bilan d'extension des Tumeurs de Vessie Infiltrant le Muscle (TVIM) alors que le scanner (TDM) est actuellement recommandé malgré sa faible précision. Cette étude rétrospective évalue l'apport du TEP scanner lors du bilan d'extension des TVIM.

**Méthodes :** Tous les patients ayant eu un TEP scanner au diagnostic de TVIM de janvier 2005 à décembre 2017 à Bordeaux (Institut Bergonié et CHU) ont été inclus. L'évaluation ganglionnaire et métastatique a été réalisée de manière indépendante au TDM et au TEP scanner. L'objectif de cette étude était d'évaluer la précision diagnostique des 2 examens concernant l'atteinte ganglionnaire et de déterminer le taux de modification thérapeutique en fonction des résultats du TEP scanner (chimiothérapie néoadjuvante à visée curative, contre-indication chirurgicale en situation métastatique)

**Résultats :** Parmi les 130 patients inclus, l'âge médian était de 65 ans. La précision diagnostique du TDM et TEP scanner concernant l'atteinte ganglionnaire a été analysée chez 85 patients (dont 70 ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante) et comparée aux résultats anatomopathologiques du curage ganglionnaire. La sensibilité du TEP scanner était meilleure que celle du TDM (respectivement 80,8% et 26,9%) mais sa spécificité était faible (respectivement 54,2% versus 83,1%). L'index de Youden était meilleur pour le TEP scanner (0,35 vs 0,1 pour le TDM) et serait donc plus précis.

Les résultats du TEP scanner ont entraîné une modification de la prise en charge thérapeutique chez 34/130 patients (26,1%): intensification thérapeutique (12 patients, 9,2%), ou désescalade thérapeutique (22 patients, 16,9%).

**Conclusion :** Le TEP scanner est plus sensible que le TDM pour évaluer l'atteinte ganglionnaire au diagnostic des TVIM. La prise en charge thérapeutique a été modifiée par la réalisation du TEP scanner dans plus d'un quart des cas afin d'être plus adaptée à l'atteinte ganglionnaire et métastatique.

**Mots clés :** TEP scanner, tumeur de vessie infiltrante, précision diagnostique, décision thérapeutique.

## **Role of FDG-PET CT in the management of Muscle Invasive Bladder Cancer**

**Background:** Guidelines do not recommend FDG-Positron Emission Tomography (PET) Computed Tomography (CT) for the staging of Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC), but rather CT for lymph node (LN) and metastatic staging. We performed an analysis of patients(pts) with MIBC who had a FDG-PET CT for staging in two centers, and analyzed its utility in this setting.

**Methods:** All pts who had a FDG-PET CT performed at the time of diagnosis of MIBC from January 2005 to December 2017 in Bordeaux (Bergonie Institute and University Hospital) were reviewed. Nodal and metastatic staging on CT and FDG-PET CT were done independently. The aims of the study were to evaluate the accuracy of the FDG-PET CT for LN staging and to determine the rate of treatment modification (neoadjuvant chemotherapy for curative intent, no surgery for metastatic disease), according to FDG-PET CT results.

**Results:** Among the 130 pts included, median age was 65 years. Accuracy of lymph nodes staging for CT and FDG-PET CT at initial diagnosis were analyzed for 85 pts (including 70 pts treated with neoadjuvant chemotherapy) and compared to pathological examination of resected LN. Sensitivity of FDG-PET CT was better than CT (respectively 80.8% versus 26.9%) but the specificity was low (respectively 54.2% versus 83.1%). Youden index was better for FDG-PET CT (0.35; 0.1 for CT) and it seems to be more accurate for determining LN staging of MIBC.

FDG-PET CT findings allowed a treatment decisions modification in 34/130 patients (26.1%): therapeutic intensification (12 pts, 9.2%), including surgery not previously indicated (9 pts); modified radiotherapy or de-escalation (22 pts, 16.9%), mostly avoiding surgery.

**Conclusion:** FDG-PET CT is more sensitive to detect LN involvement at initial diagnosis of MIBC. In our study, treatment decisions were modified, according to FDG-PET CT results, in a quarter of patients according to lymph node and distant metastatic staging.

**Keywords:** PET CT, invasive bladder cancer, diagnosis accuracy, therapeutic decision.