



**HAL**  
open science

# Chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie dans la prise en charge des cancers de vessie infiltrants : caractéristiques, pronostic oncologique et complications péri-opératoires

Mathieu Blachier

## ► To cite this version:

Mathieu Blachier. Chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie dans la prise en charge des cancers de vessie infiltrants : caractéristiques, pronostic oncologique et complications péri-opératoires. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03402727

**HAL Id: dumas-03402727**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03402727>**

Submitted on 26 Oct 2021

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2021

**CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE ET CHIRURGIE DANS LA PRISE  
EN CHARGE DES CANCERS DE VESSIE INFILTRANTS :  
CARACTÉRISTIQUES, PRONOSTIC ONCOLOGIQUE ET  
COMPLICATIONS PÉRI-OPÉRATOIRES**

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
SPÉCIALITÉ : UROLOGIE

Par M. Mathieu BLACHIER

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 12/10/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Professeur Jean-Luc DESCOTES

Membres :

M. le Professeur Jean-Jacques RAMBEAUD

M. le Professeur Jean-Alexandre LONG

M. le Professeur Marc COLOMBEL

M. le Professeur Mathieu LARAMAS

Mme le Docteur Gaëlle FIARD (Directrice de thèse)

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Mis à jour le 4 septembre 2020

Page 1 sur 4

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOU Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Amand	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale  
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine  
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

# Remerciements

## Aux membres du Jury

### **Monsieur le Professeur Jean-Luc Descotes, président du Jury**

Je vous remercie de faire partie de mon jury de thèse en tant que président. Votre immense connaissance de l'urologie et votre passion pour l'onco-urologie ont su me donner l'envie de suivre ce parcours. Votre impulsion nous pousse à l'amélioration, à nous poser des questions et nous interroger sur nos pratiques. Je suis fier de faire partie de votre équipe.

### **Monsieur le Professeur Jean-Jacques Rambeaud**

Je suis honoré vous avoir dans mon jury. Je vous remercie d'avoir toujours partagé votre expérience, votre dynamisme, votre bonne humeur. Nous avons eu beaucoup de chance d'avoir pu travailler et apprendre l'urologie à vos côtés. Je vous souhaite le meilleur pour les années à venir.

### **Monsieur le Professeur Jean-Alexandre Long**

Merci pour ton accueil et ton accessibilité tout au long de ce cursus. La confiance que tu nous accordes lorsque l'on travaille ensemble, de jour comme de nuit, est d'une grande valeur. Ton entrain, ta motivation et ta disponibilité à toute épreuve sont des éléments forts de ma formation.

### **Monsieur le Professeur Marc Colombel**

Je vous remercie de me faire l'honneur de votre présence dans mon Jury. Merci de votre accueil chaleureux et votre intégration au sein de votre équipe d'Édouard Herriot. Votre expérience et votre accessibilité sont riches d'enseignements.

### **Monsieur le Professeur Mathieu Laramas**

Merci de m'avoir accueilli au sein de votre équipe d'oncologie. J'ai eu la chance de découvrir cette belle spécialité à tes côtés, en RCP, HDJ ou en hospitalisation. Merci pour tes explications simples de mais pointues de ta spécialité.

### **Madame le Docteur Gaëlle Fiard**

Gaëlle, comment te remercier, et pour tant de choses... Déjà cette thèse : qui pourrait rêver d'une directrice aussi motivée, enjouée et disponible. Je n'ai pas beaucoup de mots mais beaucoup de chance. Pour la formation que tu nous offres, théorique ou chirurgicale. Tes conseils sont toujours avisés et ultra pertinents. À tes côtés, on se couche chaque jour moins bête ! Merci. ps : tu auras tes tablettes !

### A mes Maîtres d'Urologie grenobloise

**Dr Bernard Boillot** : Quel honneur d'avoir pu suivre vos enseignements chez les grands comme chez les petits. Toujours avec bienveillance, humour, et belle gestuelle chirurgicale.

**Dr Nicolas Terrier** : Merci de m'avoir transmis tes grands principes de greffes, de chirurgie en général et de curiosité. Tes phrases culte me les rappelleront dans mon exercice.

**Dr Caroline Thuillier** : « Salut les Chatons ! », merci pour la super ambiance au bloc et ton enseignement de l'urologie neurologique et fonctionnelle.

**Dr Delphine Poncet** : Depuis cette greffe du jour de l'an : « bah pourquoi tu ne fais pas sans patch ? » jusqu'à une néphrectomie entière, petit chat a bien grandi à tes côtés. Merci pour ces années.

**Dr Camille Overs, Dr Cécilia Lanchon, Dr Ji-Wann Lee** : J'ai eu la chance d'avoir partagé un bout de votre parcours au CHU. Merci pour vos enseignements.

**Dr Quentin Franquet et Dr Jean-Benjamin Lefrancq** : Merci pour vos expertises grandissantes riches d'enseignements et l'ambiance délirante que vous apportez.

Et à **Dr Manon Terrier**, une grande sœur pendant 6 mois.

Et bien évidemment un immense merci aux **infirmier(e)s, aides-soignant(e)s, secrétaires du service**, toujours là dans les meilleurs et les pires moments, vous êtes en or. A l'équipe du **bloc Uro/Dig** la plus fun et performante, travailler avec vous est un vrai plaisir.

### A l'équipe d'urologie d'Annecy

Merci au **Dr Olivier Skowron**, au **Dr Christophe Valignat** et **Dr Valentin Arnoux** pour leur formation annécienne tellement enrichissante. Vous être une équipe exemplaire qui semble concilier à merveille travail et loisirs. Sans oublier les **Drs Alessandro Di Rosa et Pierre Maulaz**.

### A l'équipe de chirurgie digestive grenobloise

Je garde un excellent souvenir, riche d'enseignements de mon passage en chirurgie viscérale.

**Pr Jean-Luc Faucheron** et **Pr Mircea Chirica**, pour votre pédagogie chirurgicale. Aux **Dr Julio Abba** et **Dr Olivier Risse** pour vos conseils votre confiance et votre sympathie, même à de jeunes urologues débridés.

Et le semestre au 12<sup>ème</sup> aurait été différent sans les **Drs Sage, Trilling, Barbois, Taton, Jolivet et Venchiarutti**, les assistants bienveillants au quotidien, avec qui les journées et les nuits du 12<sup>ème</sup> passent souvent bien vite.

### A l'équipe de chirurgie pédiatrique grenobloise

**Pr Christian Piolat, Dr Soizic Antoine, Dr Catherine Jacquier, Dr Youssef Teklali, Dr Samir Sibai, Dr Yohann Robert, Dr Pierre-Yves Rabattu et Dr Romain Faguet** : Merci de m'avoir enseigné les rudiments de la chirurgie infantile, dans une équipe bienveillante et accueillante.

### Aux oncologues grenoblois

**Aux Dr Julien Pavillet, Dr Delphine Farneti, Dr Laure Schoutteten, Dr Claudine Berthozat, Dr. Coralie Frenoux, Dr. Emmanuelle Jacquet et Pr Mireille Mousseau :**

Que vais-je faire là-bas ? Suis-je différent d'eux ? Les « craintes » se sont vite effacées à vos côtés. Merci pour les moments d'humanité, de rire ou de pleurs.

### A l'équipe d'urologie lyonnaise d'HEH

**Pr. Badet, Pr. Crouzet, Dr. Nadia Abid, Dr. Ricardo Cudas-Duarte, Dr Hakim Fassi-Fehri, Dr Xavier Matillon, Dr Saïd Ourfali et Dr Emilien Seizilles de Mazancourt :** Lyon, dur d'y venir (pour un grenoblois) mais difficile d'en partir... Merci pour l'accueil, l'intégration, l'ambiance et la pédagogie.

**Dr Haixia Ye :** Mention spéciale, toi qui faisais partie de mes grands frères au début. Se revoir à Lyon 3 ans plus tard était génial. Merci de ton aide précieuse pour ce travail sans laquelle ça n'aurait pas été simple. Amitiés.

### Aux radiothérapeutes grenoblois

**Dr. Caroline Pasteris, Dr. Julie Villa, Dr. Isabelle Flandin, Dr Rym Bouhroum, Dr. Andrea Desagneaux, Dr. Carole Iriart et Dr. Camille Verry,** maitres des rayons, merci de m'avoir accepté sur ce mi-temps.

### Co-internes

Merci à tous les co-internes devenus amis avec qui on se serre les coudes et l'on passe de bons moments au quotidien. Dans l'ordre chronologique : **Nico, Haixia, Said, Mona, Ghani**, grands frères au 14<sup>ème</sup> ; **Stefan** à Annecy ; la dream-team de Dig : **Manu, Sylvain, Ulysse, Guti, Ziyun « Joseph », Clément, Fawaz, Juanpa** ; un stage d'uro avec les solides **Maxime, Mathilde, Clément Larose, Ghani** ; les excellents pédiatres **Antoine et Kim** ; qu'aurait été l'oncologie sans **Léa, Alexandre B, Raphaëlle et Natacha** ; J'ai hâte de remonter sur le toit d'HEH avec **Carla, Guillaume, Théo, Marc et Morgane**. Et bien sûr ce dernier semestre au cours duquel je partage mon amour entre **Léa, Pauline** (et son petit grain de folie au quotidien), **Alexandre L et Ous** en radiothérapie et **Clément, Alexandre B, Solène et Olivier**, en bande mal-organisée en urologie.

### Aux autres internes d'uro

Parce qu'on a quand même une équipe de choc avec **Thibaut, Maximilien, Nicolas et Medhi**. Merci les gars.

### A mes amis

#### De collocations

**Maxence Repellin :** Cette belle coloc à Annecy... Que du bonheur. Bravo pour ton parcours mon vieux. Hâte de rechausser les lattes avec toi.

**Pierre Girard**, mi-homme mi-carbone, aux bambées nocturnes et à notre traversée des Aravis. Encore du pain sur la planche... Hâte d'aller trainer le molosse (je parle de Pierre ou du chien ?) à Chamrousse sous la pleine lune.

**Antoine Ailhaud**, le premier docteur de la colloc lyonnaise, vététiste et véritable cordon bleu.

**Sylvain Vienot**, fière chandelle à mon co-interne, co-thésard, co-locataire et surtout un bon copain. On en a fait des belles pendant ces quatre ans. Des congrès avec mes lyonnais préférés **Théo**,

**Marc et Margaux**, la dig', des vacances, les soirées One-Piece... J'espère qu'on aura un bureau tous les deux, un de ces jours.

**Fabien Dufrene**, merci à toi cher ami, de m'avoir supporté ces dernières semaines, et chaque fois qu'il le fallait. Je te revaudrai ça quand ton tour viendra. Vivement qu'on reprenne nos bambées, n'importe où, n'importe quand, n'importe comment !

#### De la Bastouze

**Nicolas, Caro, Pernelle, Benaz** : de « juste une bière » à ces soirées de dingue, il n'y avait qu'un pas. On l'a franchi ensemble. Vivement la prochaine avec vous les amis.

#### De l'internat

**Briquette, Alexandre Lamercerie, Théo Chabanis, Antoine Astier, Léa Gutierrez, Charles, Alia, François, Claire, Adrien F**, et toutes les personnes géniales que j'ai rencontrées à pendant l'année à l'internat. Merci les amis pour ces bons moments.

#### De l'externat

**A Aymeric, Orianne, Lisou, Eric, Aude, Valentin, Céline, Lucie, Gaspard, Théo, Pauline, Sabine, Jess, Alix**, malgré des routes différentes on a passé de belles années. Hâte de revoir ceux qui sont loin ou moins loin.

#### Les Bétaux

**Gaby** la machine, **Fafa, Alex** le couteau suisse du sport, **Ugo** l'encyclopédie du vélo, **Seb** le patriarche, et **Léa Marxgut** au cheval de fer, intégrée bêtaïette, et sœur d'onco.

#### Les plus vieux

A mon ami **Nicolas**, le plus vieux de tous, 20 ans et tu m'as toujours dans les pattes. Il faudrait longtemps pour résumer tout ce qu'on a fait tous les deux...

A ceux du ski et du Lycée : **Ariane, Joris, Kevin, Basile, Gaëlle** qui suit le même chemin, **Vincent, Agathe, Léa** et tous les autres.

## A ma famille

**Papa, Maman**, ce travail c'est aussi pour vous. Merci de votre soutien éternel, depuis le début, je vous aime fort.

**Raphaël et Clément**, mes frères. Chemins différents, loin mais proches. À nous qui avons toujours formé une belle fratrie.

**Mamie Line**. Ma curiosité vient sans doute de celle que tu as su faire germer pendant mon enfance. Et entretenir par la suite, au long de mon cursus. Merci Mamie.

**Mamie Marceline et Papi Michel**. « Alors docteur ? » va enfin être une vérité ! Merci d'avoir toujours ouvert la porte à un citadin en manque de grand air, vous êtes des grands parents géniaux.

**Papi Caillou**, merci de ton soutien toutes ces années. Je crois que je tiens de toi pour certaines folies sportives ! Il nous reste à partager plus de temps pour se les conter.

**Anne-Cécile**, merci d'être toujours là quand il faut parler, tes conseils sont toujours précieux.  
**Jean-Benoît**, il fallait quelqu'un pour me donner envie de suivre cette voie médicale.

# CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE ET CHIRURGIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE VESSIE INFILTRANTS : CARACTÉRISTIQUES, PRONOSTIC ONCOLOGIQUE ET COMPLICATIONS PERI-OPÉRATOIRES

## Résumé

### Introduction

Le cancer de vessie infiltrant le muscle est une maladie sévère avec une survie globale à 5 ans estimée autour de 50%. Il atteint une population souvent fragile. Sa prise en charge repose sur la chimiothérapie néoadjuvante (CNA) puis la cystectomie (CR). Cette intervention a un taux de complications global d'environ 60% et de décès post-opératoires de 2 à 7%. Les objectifs de notre travail étaient l'évaluation préopératoire des patients, la recherche de facteurs pronostiques de complications post-opératoires et l'étude de l'effet de la CNA sur la survie à 5 ans.

### Méthodes

Nous avons analysé rétrospectivement les données des patients opérés par cystectomie d'un cancer de vessie infiltrant le muscle au CHU de Grenoble entre janvier 2010 et décembre 2019. Une chimiothérapie néo-adjuvante était proposée en cas d'éligibilité. Les paramètres démographiques (âge, sexe, poids) et antécédents étaient utilisés pour calculer les scores pronostiques ASA, Charlson (CCI) et POSPOM. Les données de survie étaient comparées sur des courbes de Kaplan Meier. Une comparaison des résultats histologiques (réponse histologique complète (RHc) ou partielle (RHp)) et l'étude de la survie globale (SG) avec ou sans CNA étaient réalisées grâce à des modèles de régression logistique uni et multivariés. Une analyse des causes de décès et des complications selon la classification Clavien-Dindo (CDC) et une comparaison des scores prédictifs de décès et complications étaient réalisées en régression logistique et comparaison de courbes ROC.

### Résultats

L'analyse incluait 167 patients d'âge médian 70 ans. La CNA était administrée chez 28% des patients. Dans ce groupe, les tumeurs semblaient plus fréquemment localement avancées (cT3-4 : 63% vs 45%,  $p=0,053$  ; cN+ = 24% vs 15%,  $p=0,18$ ). La RHc était obtenue pour 24% dans le groupe CNA+CR contre 7% dans le bras CR seule. A 5 ans, la CNA n'améliorait pas la SG, la survie spécifique au cancer (SSC) ni la survie sans récurrence (SSR) (SG : 39,4% vs 32,9%,  $p=0,075$  ; SSC : 60,4% vs 59,1%,  $p=0,65$  ; SSR : 52,2% vs 46,1%,  $p=0,77$ ). En analyse multivariée, le sexe féminin ( $p=0,031$ ), le stade cT3 et cT4 ( $p=0,031$ ) et le CCI $>5$  ( $p=0,044$ ) étaient significativement associés à une baisse de la SG. Le CCI médian était à 6, la mortalité médiane estimée par POSPOM était 5,6%. À 90 jours, 26% des patients avaient des complications sévères (CDC $\geq 3$ ) et 8,4% étaient décédés. Les scores pronostiques élevés étaient statistiquement liés aux complications sévères (CCI : médiane 5 vs 6.5,  $p<0,01$  ; POSPOM : médiane 5,6% vs 6,4%,  $p=0,029$  ; ASA  $>2$  ( $p<0,01$ ) et l'ECOG-PS  $\geq 1$  ( $p=0,01$ )) et au décès (CCI  $>5$  ( $p<0,01$ ), ASA  $>2$  ( $p<0,01$ ), POSPOM  $\geq 5\%$  ( $p<0,01$ ), ECOG-PS  $\geq 1$  ( $p=0,012$ )). L'analyse des courbes ROC identifiait une tendance à une meilleure précision du POSPOM pour la prédiction du décès sans significativité (AUC = 0,887).

### Conclusion

Malgré une amélioration de la réponse histologique, la CNA n'a pas permis d'amélioration significative de la survie de la cohorte. On suggère un impact plus important du stade de la maladie et des comorbidités du patient sur la survie. La cystectomie pour cancer de vessie infiltrant est une intervention lourde avec une morbi-mortalité importante, influencée par les antécédents du patient. Le score POSPOM permet une bonne estimation du risque de décès post-opératoire et devrait être considéré lors du bilan pré-thérapeutique. Des études de plus grande ampleur seraient nécessaires pour confirmer ces données.

## Abstract

### Introduction:

Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) is a severe disease with a 5-year overall survival (OS) around 50%. The patients are often elderly or frail. The standard of care remains neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical cystectomy (RC). The global complications rate stands around 60% with a post-operative mortality between 2 and 7%. In this study, we aimed to evaluate the pre-operative assessment of patients, to find prognostic factors for morbidity and to assess the role of NAC on 5-year survival outcomes.

### Methods:

The data of all patients treated by RC for MIBC in Grenoble University Hospital, France between January 2010 and December 2019 were collected. NAC was considered in case of eligibility. Demographic parameters and medical history were used to calculate ASA score, Charlson Comorbidities Index (CCI) and POSPOM score. An analysis of post-operative mortality and complications according to Clavien-Dindo Classification (CDC) was performed, using logistic regression and ROC curves. Survival data and pathological response (complete (cPR) or partial (pPR)) with and without NAC were compared using uni and multivariate regression models and Kaplan-Meier curves.

### Results:

167 patients were included. Median age was 70. Median CCI was 6, and median POSPOM estimated mortality was 5,6%. Severe complications (CDC $\geq$ 3) and 90-day mortality occurred in respectively 26% and 8,4%. Higher prognostic-scores were significantly associated with CDC $\geq$ 3 (CCI: median 5 vs 6.5,  $p<0.01$ ; POSPOM: median 5,6% vs 6,5%,  $p=0.029$ ; ASA  $>2$  ( $p<0,01$ )) and death (CCI  $>5$  ( $p<0,01$ ), ASA  $>2$  ( $p<0,01$ ), POSPOM  $\geq 5\%$  ( $p<0,01$ ), ECOG-PS  $\geq 1$  ( $p=0,012$ )). POSPOM score ROC curve predicted death with an AUC of 0,887, with a trend of better precision without reaching significance. 28% of the cohort received NAC. Tumors were more locally advanced in this group (cT3-4: 60% vs 41%,  $p=0,18$ ; cN+ = 24% vs 15%,  $p=0,14$ ). cPR occurred in 24% for the NAC+RC group, against 7% for RC alone group. 5-year OS, CSS and RFS did not differ between CAN+CR and control group (OS: 39,4% vs 32,9%,  $p=0,075$ ; CSS: 60,4% vs 59,1%,  $p=0,65$ ; RFS: 52,2% vs 46,1%,  $p=0,77$ ). In multivariate analysis, female sex ( $p=0,031$ ), T3 and T4 clinical stage ( $p=0,031$ ) and CCI $>5$  ( $p=0,044$ ) were associated with decreased OS.

### Conclusion:

The high morbidity of cystectomy is influenced by patients' comorbidities. POSPOM score is one of the best predictors of postoperative mortality and should be calculated before surgery. Despite a significant pathological response rate, NAC did not improve survival in our cohort. We suggest the stronger impact of disease stage and patient comorbidities on survival. However, further larger studies are required to confirm our data.

## Table des matières

<b>Résumé.....</b>	<b>11</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE .....</b>	<b>15</b>
<b>CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS OPÉRÉS D'UNE CYSTECTOMIE POUR CANCER DE VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE.....</b>	<b>17</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>17</b>
<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>18</b>
Critères d'inclusion .....	18
Critères d'exclusion.....	18
Informations recueillies .....	18
Statistiques .....	19
<b>Résultats .....</b>	<b>19</b>
<b>Discussion .....</b>	<b>24</b>
Mise en perspectives .....	25
Forces et limites.....	27
<b>Conclusion.....</b>	<b>27</b>
<b>ANALYSE DE LA SURVIE ET DES FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE SURVIE A 5 ANS AVEC OU SANS CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE .....</b>	<b>28</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>28</b>
<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>29</b>
Sélection des patients.....	29
Prise en charge diagnostique.....	29
Chimiothérapie néoadjuvante .....	29
Chirurgie .....	30
Suivi.....	30
Critères de jugement .....	30
Données analysées .....	31
<b>Résultats .....</b>	<b>32</b>
Caractéristiques des patients.....	32
Facteurs associés à la réponse histologique .....	36
Survie en fonction de la réponse histologique .....	38
Survie globale et spécifique en fonction du traitement administré .....	39
Facteurs associés à la survie .....	40
<b>Discussion .....</b>	<b>42</b>
Mise en perspectives .....	42
Forces et limites.....	44
<b>Conclusion.....</b>	<b>46</b>
<b>INTÉRÊT DU SCORE POSPOM POUR L'ESTIMATION DU RISQUE DE COMPLICATIONS POST- OPÉRATOIRES .....</b>	<b>47</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>47</b>
<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>48</b>
Population.....	48

Critères de jugement .....	49
Statistiques .....	49
<b>Résultats .....</b>	<b>50</b>
Données démographiques et descriptives.....	50
Complications .....	52
Statistiques analytiques .....	54
Courbes ROC .....	60
<b>Discussion .....</b>	<b>62</b>
Données de la littérature.....	62
Mise en perspective.....	63
Adaptations en pratique .....	64
Limites et forces.....	65
<b>Conclusion.....</b>	<b>66</b>
<b>Annexes :.....</b>	<b>67</b>
<b>CONCLUSION : .....</b>	<b>70</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>71</b>

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le cancer de vessie est le 8<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent en France avec 13074 nouveaux cas en 2018 et le 7<sup>ème</sup> le plus létal, responsable de 5335 décès. Il atteint les hommes dans 81% des cas avec un âge médian au diagnostic de 73 ans chez l'homme et 78 ans chez la femme<sup>1</sup>.

Les tumeurs de vessie infiltrant le muscle peuvent être classifiées en 3 grandes catégories : les tumeurs localisées qui sont limitées à la vessie (pT2), les tumeurs localement avancées qui peuvent alors envahir la graisse péri-vésicale (pT3) ou les organes adjacents (pT4) et les tumeurs métastatiques qui peuvent l'être sur le plan ganglionnaire (N1-N2) ou à distance (M1). Le pronostic d'un cancer infiltrant est fortement lié au risque de dissémination et donc de métastases.

Le traitement vise donc à diminuer le risque de progression et de dissémination métastatique, ganglionnaire et à distance.

Alors que le traitement endoscopique est la référence des tumeurs n'infiltrant pas le muscle, les cancers infiltrants nécessitent une exérèse de l'organe et des ganglions avec des marges de sécurité. Par conséquent, cette chirurgie est lourde, morbide et compromet le pronostic fonctionnel. On réalise classiquement une cystoprostatectomie chez l'homme, une pelvectomie antérieure chez la femme et il est nécessaire de réaliser une dérivation urinaire qui peut être non-continent (Bricker) ou continente (néovessie orthotopique ou hétérotopique). Néanmoins, même après exérèse, le risque de récurrence reste important. (38% à 5 ans pour les tumeurs classées pT3b)<sup>2</sup>.

La chimiothérapie néoadjuvante s'est développée sur ce rationnel. Ses objectifs sont les suivants : éradiquer les micro-métastases, diminuer la taille tumorale, éviter l'implantation de cellules tumorales circulantes au moment de la chirurgie et améliorer la survie<sup>3</sup>. La chimiothérapie néoadjuvante recommandée est une chimiothérapie à base de Cisplatine. L'essai SWOG-8710 publié en 2003 montrait une augmentation de la médiane de survie de 46 à 77 mois<sup>4</sup> et la méta-

analyse la plus récente de Yin et al montrait une amélioration de la survie globale de 8% à 5 ans <sup>5</sup>. En raison de sa potentielle toxicité, ses critères d'attribution sont sélectifs (DFG>60ml/min, ECOG-PS<2) <sup>6</sup>. Cependant cette dernière reste sous-utilisée à moins de 30% aux États-Unis <sup>7</sup>.

Le taux de morbidité après cystectomie est estimé entre 34% et 78 % et le taux de mortalité entre 2% et 6,9 %<sup>8-16</sup>. Il est donc pertinent d'identifier les patients à risque en préopératoire afin de prévenir les complications potentielles ou de trouver des alternatives moins morbides à de la chirurgie.

Parmi les différents scores permettant d'estimer le risque chirurgical d'un patient, le score POSPOM, estimant la mortalité hospitalière à partir de dix-sept critères pourrait permettre une amélioration de l'estimation du risque péri-opératoire, mais les données sont peu nombreuses <sup>17,18</sup>.

A partir de ces constatations et dans le but d'analyser et d'améliorer notre prise en charge, les objectifs de cette thèse autour du cancer de vessie étaient donc triples :

- Caractériser précisément les patients opérés, leurs comorbidités et leurs antécédents significatifs de manière à identifier ceux qui auraient pu être candidats à une stratégie de type chimiothérapie néoadjuvante puis cystectomie.
- Identifier des facteurs prédictifs de leur survie à 5 ans, et notamment évaluer la survie des patients ayant reçu ou non une chimiothérapie néoadjuvante.
- Étudier l'intérêt du score POSPOM pour l'estimation de la morbidité post cystectomie.

# CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS OPÉRÉS D'UNE CYSTECTOMIE POUR CANCER DE VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE

## Introduction

Le cancer de vessie est une tumeur atteignant principalement les hommes (sex-ratio H/F = 6,0) d'un âge supérieur à 50 ans. L'âge médian au moment du diagnostic est de 73 ans chez l'homme et 78 ans chez la femme, avec un risque attribuable de 50% au tabac qui en est le principal facteur de risque<sup>19</sup>.

Par conséquent, cette maladie touche préférentiellement des individus âgés avec de nombreuses comorbidités pouvant jouer un rôle important, tant en termes de traitements alloués qu'en termes de pronostic<sup>20-22</sup>.

La chimiothérapie néoadjuvante (CNA), à base de Cisplatine, est recommandée par les sociétés savantes française (CCAFU) et européenne (EAU) chez tous les patients qui y sont éligibles, avec une fonction rénale correcte (DFG>60) et un score ECOG-PS<2. Les patients non éligibles sont orientés directement vers une chirurgie d'exérèse. D'autres encore plus fragiles peuvent bénéficier de chirurgies palliatives ou à des traitements alternatifs (radiothérapie, soins palliatifs)<sup>6,23</sup>.

On estime que 8% des patients opérés d'une cystectomie seraient considérés comme fragiles et 31% préfragiles. Chez les patients fragiles, le taux de complications post-opératoires pourrait être multiplié par 5<sup>24</sup>.

L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques préopératoires des patients ayant été opérés d'une cystectomie pour cancer infiltrant ou localement avancé pour estimer la proportion de patients éligibles a priori à une chimiothérapie néoadjuvante.

## **Matériel et méthodes**

### *Critères d'inclusion*

Tous les patients opérés d'une cystectomie pour cancer infiltrant ou localement avancé au CHU Grenoble-Alpes entre le 01/01/2010 et le 31/12/2019 ont été inclus rétrospectivement.

La recherche utilisait le logiciel informatique de gestion des blocs opératoires (Cristal Net – IPOP) à partir des mots clefs cystectomie, cystoprostatectomie et pelvectomie.

### *Critères d'exclusion*

Les patients opérés pour des pathologies non cancéreuses, les histologies d'origine non vésicales, les TVNIM et les patients métastatiques d'emblée étaient exclus. L'ensemble des patients étaient majeurs.

### *Informations recueillies*

Les données des patients étaient recueillies à partir du dossier médical informatisé (Easily) et du logiciel de prescription et de suivi des patients (Cristal Net).

Étaient recueillis les antécédents des patients, parmi lesquels les antécédents cardiologiques de troubles du rythme ou de conduction, le diabète, l'insuffisance rénale chronique et le débit de filtration glomérulaire (DFG) (formule MDRD), l'hémodialyse, les antécédents de cancers, de chirurgie abdomino-pelvienne, de néphrectomie, de radiothérapie pelvienne ou de chimiothérapie, le Performance Status OMS, l'indice de masse corporelle (IMC), le bilan nutritionnel (albumine, pré-albumine).

Les symptômes d'entrée dans la maladie, les complications initiales, l'histologie initiale, et la présence d'un cancer d'emblée infiltrant étaient recherchés. Le stade clinico-radiologique était évalué.

Les résultats sont présentés sous forme de médiane (écart inter-quartile (IQR)) pour les variables continues, nombres et pourcentages pour les variables catégorielles.

## Statistiques

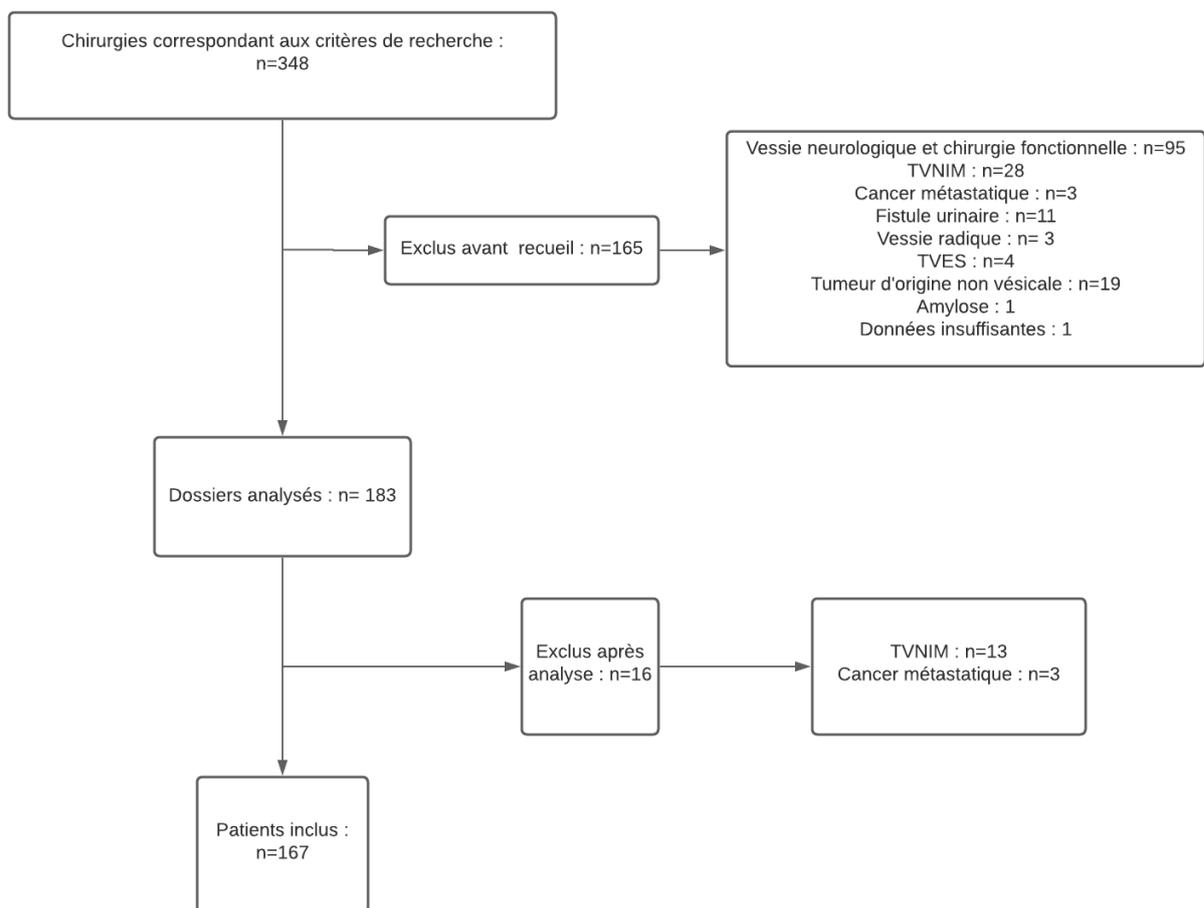
Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel Version 16.52.

## Résultats

348 patients correspondaient aux critères de recherche parmi lesquels 181 patients ont été exclus de l'analyse. Au final, l'analyse rétrospective a porté sur 167 patients (**Figure 1**).

**Figure 1** : Flow-chart.

*TVNIM : tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle ; TVES : tumeur des voies excrétrices supérieures*



Les caractéristiques des patients sont résumées dans le **Tableau 1**.

La population étudiée comportait 86% d'hommes. L'âge médian était de 70 ans (61,5 – 77). L'IMC médian était de 25 (22,5 – 28,1), 13,2% (n=22) étaient obèses et 5,4% (n=9) des patients avaient un IMC<18,5.

La médiane de créatinine était de 90 µmol/L (71 - 117). Un antécédent d'insuffisance rénale chronique (IRC) était identifié chez 25,7% (n=43) des patients, dont 3,0% (n=5) étaient en hémodialyse. Après calcul du DFG, 64,1% (n=107) des patients avaient un DFG >60 ml/min. Sur l'ensemble de la cohorte, 13,2% (n=22) avaient une maladie rénale stade 3a, 11,4% (n=19) stade 3b, 3,6% (n=6) stade 4 et 2,4% (n=4) stade 5.

Les patients avaient des antécédents d'ordre cardiologique dans 30,4% (n=51) des cas, et 15,0% (n=25) avaient des troubles du rythme ou de la conduction. Ils avaient un antécédent de maladie pulmonaire chronique dans 29,3% (n=49) des cas et 22,8% (n=38) des patients étaient diabétiques. Sur le plan oncologique, 18,6% des patients étaient suivis pour un autre cancer dont 6,0% pour un cancer de prostate et 3,6% pour une tumeur des voies excrétrices supérieures (VES). Comme traitement, 4,2% avaient reçu une irradiation pelvienne et 5,4% de la chimiothérapie. Un antécédent de chirurgie abdominopelvienne était identifié pour 36,5% (n=61) des patients.

L'évaluation nutritionnelle biologique préopératoire était réalisée pour 58,1% (n=97) des patients. Le taux d'albumine et de préalbumine préopératoire médian étaient respectivement de 38,0 g/L (33,0 – 41,0) et 264,0 mg/L (200,0 – 306,0) et 17,4% (n=32) présentaient une hypoalbuminémie initiale.

**Tableau 1 : Antécédents et comorbidités des patients**

*DFG : débit de filtration glomérulaire ; VES : voies excrétrices supérieures ; IMC : indice de masse corporelle.*

Antécédents/ comorbidités	Nombre de patient (n=167) ou médiane
<b>Généraux</b>	
Age, médiane (IQR)	70 (62 – 77)
< 50 ans, n (%)	7 (4,2%)
50–59 ans, n (%)	24 (14,4%)
60–69 ans, n (%)	45 (26,9%)
70–79 ans, n (%)	47 (28,1%)
80–89 ans, n (%)	27 (16,2%)
≥ 90 ans, n (%)	0
Sexe masculin, n (%)	107 (86%)
<b>Rénaux</b>	
Créatinine (µmol/L), médiane (IQR)	90 (71 – 117)
DFG (ml/min) :	
>60, n (%)	107 (64,1%)
45-60, n (%)	22 (13,2%)
30-45, n (%)	19 (11,4%)
15-30, n (%)	6 (3,6%)
<15, n (%)	5 (2,4%)
Données manquantes, n (%)	9 (5,4%)
Antécédent d'insuffisance rénale chronique, n (%)	43 (25,7%)
Hémodialyse, n (%)	5 (3,0%)
<b>Cardio-pulmonaires</b>	
Tout antécédent cardiaque, n (%)	51 (30,4%)
Trouble du rythme/conduction, n (%)	25 (15,0%)
Maladie pulmonaire chronique, n (%)	49 (29,3%)
<b>Diabète</b>	
Patient diabétique, n (%)	38 (22,8%)
<b>Cancer autre</b>	
Tous, n (%)	31 (18,6%)
Prostate, n (%)	10 (6,0%)
VES, n (%)	6 (3,6%)
Irradiation pelvienne, n (%)	7 (3,2%)
Chimiothérapie, n (%)	9 (5,4%)
<b>Antécédent chirurgicaux</b>	
Chirurgie abdominopelvienne, n (%)	61 (36,5%)
Néphrectomie, n (%)	4 (2,4%)
<b>Nutritionnels</b>	
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), médiane (IQR)	25 (22,5 – 28,1)
IMC < 18,5 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	9 (5,4%)
IMC 18,5–25 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	69 (41,3%)
IMC 25–30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	57 (34,1%)
IMC >30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	22 (13,2%)
Données manquantes, n (%)	10 (6,0%)
Albumine (g/L), médiane (IQR)	38,0 (33,0 – 41,0)
Albumine < 35 g/L, n (%)	32 (17,4%)
Préalbumine (mg/L), médiane (IQR)	264,0 (200,0 – 306,0)
Évaluation nutritionnelle biologique préopératoire, n (%)	97 (58,1%)

Les caractéristiques liées à la tumeur vésicale sont résumées dans le **Tableau 2**.

Le cancer infiltrait le muscle lors de la première résection dans 62,3% (n=104) et lors de la résection de second-look (<3 mois) pour 19 patients (11,4%).

Pour les patients restants, la durée médiane de suivi de leur cancer avant de devenir infiltrant était de 25 mois (14,5 – 47,5).

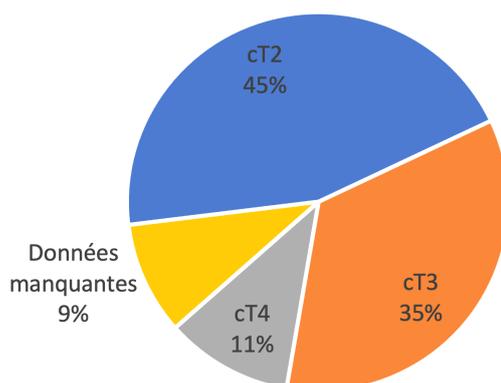
Lorsqu'elle était connue, la symptomatologie d'entrée dans la maladie était une hématurie dans 73,0% (n=103) des cas, des troubles urinaires du bas appareil (TUBA) dans 12,7% (n=28), une insuffisance rénale aigüe (IRA) dans 5,7% (n=8). Le mode de découverte n'était pas précisé pour 15,6% (n=26) de la population.

Trente patients (18%) présentaient une insuffisance rénale aigüe au moment du diagnostic. Une obstruction du haut appareil urinaire était présente chez 38,9% (n=65) des patients parmi lesquels 57,1% (n=37) ont eu un drainage : 12 patients (7,2%) ont été drainés par sonde JJ seule et 25 patients (15%) ont eu besoin d'une néphrostomie percutanée (NPC).

La forme histologique des tumeurs était urothéliale dans 91,6% (n=153) des cas.

L'évaluation préopératoire clinique et radiologique de la tumeur montrait une lésion estimée T2 dans 45% (n=75), et  $\geq$ T3 dans 46% (n=76). Les données étaient manquantes dans 9% (n=16) des cas (**Figure 2**).

**Figure 2** : Répartition des stades TNM clinico-radiologiques préopératoires



**Tableau 2 - Caractéristiques préopératoires liées à la tumeur vésicale***TVNIM : tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle*

Critères	Nombre de patient ou médiane
<b>Mode de révélation clinique (n=141)</b>	
Hématurie, n (%)	103 (73,0%)
Troubles urinaires du bas appareil (TUBA), n (%)	18 (12,7 %)
Insuffisance rénale aigüe (IRA), n (%)	8 (5,7%)
Sepsis, n (%)	4 (2,1%)
Douleurs, n (%)	7 (4,9%)
Fortuite, n (%)	3 (2,1%)
Données manquantes, n (%)	26 (15,6%)
<b>Complications préopératoires</b>	
Obstruction haute, n (%)	65 (38,9%)
Néphrostomie, n (%)	25 (15,0%)
Sonde JJ seule, n (%)	12 (7,2%)
Sonde vésicale, n (%)	7 (4,1%)
Insuffisance rénale aigüe, n (%)	30 (18%)
<b>Classifications tumorales préopératoires</b>	
Histologie	
Urothélial, n (%)	153 (91,6 %)
Épidermoïde, n (%)	6 (3,6%)
Neuroendocrine, n (%)	4 (2,4%)
Adénocarcinome, n (%)	1 (0,6%)
<b>TNM clinico-radiologique</b>	
T2, n (%)	75 (46%)
T3, n (%)	58 (35%)
T4, n (%)	18 (11%)
T inconnu, n (%)	16 (9%)
N0, n (%)	133 (79,6%)
N1, n (%)	19 (11,4%)
N2, n (%)	10 (6,0%)
N inconnu, n (%)	5 (3,0%)
<b>Histoire de la maladie</b>	
≥T2 d'emblée, n (%)	104 (62,3%)
≥T2 sur résection 2 <sup>nd</sup> look, n (%)	19 (11,4%)
Progression d'une TVNIM, n (%)	44 (26,3%)
Temps avant infiltrant (mois), médiane (IQR)	25 (14,5 – 47,5)

En combinant les critères suivants : DFG>60ml/min, âge <80 ans, ECOG PS<2 et une histologie urothéliale, 74 patients (44%) entraient dans les critères théoriques d'éligibilité à une chimiothérapie néoadjuvante (**Tableau 3**).

**Tableau 3** : Classification de la population étudiée selon les critères théoriques d'attribution d'une chimiothérapie néoadjuvante

*DFG: débit de filtration glomérulaire; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status*

Critère	Nombre (total =167)
DFG >60 ml/min, n (%)	107 (64,1%)
Age <80 ans, n (%)	140 (84%)
ECOG-PS <2, n (%)	155 (93%)
Histologie urothéliale	153 (91,6%)
<b>Tous critères, n (%)</b>	<b>74 (44%)</b>

## Discussion

Ces données permettent de confirmer la fréquence des comorbidités chez les patients opérés d'une cystectomie pour cancer de vessie infiltrant. On observe que seuls 44% entreraient dans les critères théoriques d'éligibilité à une chimiothérapie néoadjuvante.

La dénutrition était fréquente avec une hypoalbuminémie (<35g/L) pour 17,4% en début de prise en charge. 13,2% des patients étaient obèses et 5,4% avaient un IMC < 18,5. Cependant, seuls 58% des patients ont eu une évaluation nutritionnelle préopératoire.

La maladie se révélait par une hématurie dans une grande majorité des cas (70%) mais aussi par des troubles urinaires du bas appareil (12,7%). Au diagnostic, une insuffisance rénale aiguë était bilantée pour 18% des patients et presque 39% des patients présentaient une obstruction du haut appareil urinaire.

## *Mise en perspectives*

Le taux d'insuffisance rénale chronique de 25,7 % était comparable avec ceux estimés dans la littérature. Plusieurs études s'accordent sur le fait que l'insuffisance rénale sévère semble être un facteur de risque de décès lié au cancer<sup>25-27</sup>. Le taux d'obésité de 13,2% était inférieur à celui de la cohorte de 3930 patients (34,6%) d'une étude américaine, qui avait observé une augmentation des complications chirurgicales dans les extrêmes de l'IMC (<18,5 (+28%) et >30 (+59%))<sup>28</sup>. Dans l'étude prospective multicentrique allemande de Gierth et al., l'obésité induirait un effet paradoxal : une augmentation des complications chirurgicales d'une part mais une amélioration de la survie globale<sup>29</sup>.

Une étude rétrospective monocentrique danoise exposait assez précisément les antécédents de ses 625 patients. Ceux-ci présentaient moins de comorbidités, en particulier d'insuffisance rénale (22,7%), de diabète (9,9%), de troubles de rythme ou de conduction (6,2%) et moins de maladies pulmonaires chroniques (12,5%), pour une population légèrement plus jeune (moyenne : 67,5 ans). L'étude a mis en évidence l'association des complications post-opératoires avec une cardiopathie ischémique, une BPCO, le diabète, ou l'obésité<sup>22</sup>. La relation entre la BPCO et les complications opératoires était déjà suggérée en chirurgie colorectale<sup>30</sup>, de même qu'un diabète déséquilibré<sup>31</sup>.

Parallèlement, peu d'études décrivent précisément les autres comorbidités et antécédents des patients atteints de cancer de vessie et opérés par cystectomie. La plupart mentionnent des scores composites tels que le Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE27), le Charlson Comorbidity Index, Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS), ou l'American Society of Anesthesiologists (ASA). Ceux-ci seraient associés à la mortalité indépendante du cancer mais pas à la mortalité spécifique<sup>32</sup>.

La maladie atteignant préférentiellement des sujets fragiles, ceux-ci ont aussi une probabilité importante de décéder de leurs comorbidités en plus du cancer. Une étude sur la SEER Database montrait que 31.5% décédaient de leur cancer de vessie et 20.8% d'autres causes dont les principales étaient les autres cancers (7.6%), les maladies cardiaques (4.6%), et la BPCO (1.0%)<sup>33</sup>.

Au diagnostic, les taux d'hydronéphrose (38,9%) et de drainage préopératoire du haut appareil par néphrostomie (15,0%) ou sonde JJ (7,2%) semblait plus élevé que dans d'autres séries comme celle de Kiss et al en 2017 (11%)<sup>34</sup>. Plusieurs études ont suggéré l'augmentation du risque de récurrence sur le haut appareil urinaire lors du drainage par sonde JJ plutôt que par néphrostomie<sup>34,35</sup>, ainsi que le rôle pronostique de l'hydronéphrose sur la survie<sup>36,37</sup>.

Comme dans la littérature, une grande majorité des cas des tumeurs de vessie observées étaient d'emblée infiltrantes plutôt que des progressions secondaires de lésions n'infiltrant pas le muscle. Ces formes secondaires étaient plus à risque de progression et de décès que les formes primaires selon la récente étude de Nouhaud et al<sup>38</sup>.

Dans la présente étude, 64% des patients avaient une fonction rénale autorisant une chimiothérapie néoadjuvante (DFG>60ml/min) et 44% combinaient les critères d'attribution théorique de la chimiothérapie (DFG>60ml/min, âge <80 ans, ECOG PS<2 et une histologie urothéliale). Ces chiffres sont probablement surestimés car l'étude ne prenait pas en compte les paramètres cliniques, les antécédents spécifiques ni la symptomatologie du patient. En revanche, ce pourcentage est au-delà du taux effectif d'attribution de la chimiothérapie néoadjuvante (28%), et suggère la possibilité de proposer d'avantage ce traitement<sup>7,39</sup>.

## *Forces et limites*

Cette étude nous a donc permis de dresser le portrait des opérés d'une cystectomie pour cancer de vessie infiltrant au CHU Grenoble-Alpes. Ainsi, la connaissance et l'analyse des comorbidités de nos patients pourraient permettre une meilleure sélection des patients pour une cystectomie, avec ou sans chimiothérapie néoadjuvante.

Cette série rétrospective, descriptive et observationnelle est cependant d'interprétation limitée, du fait du risque de sous-estimation des antécédents dans les dossiers médicaux et des données manquantes. Il faut aussi noter un biais de sélection puisque seuls les patients finalement opérés ont été inclus. Les données des patients récusés à la chirurgie n'ont pas été analysées.

## **Conclusion**

Ces données confirment que les patients opérés d'une cystectomie pour cancer de vessie sont souvent âgés (médiane 70 ans), et ont fréquemment des comorbidités cardiopulmonaires, rénales ou systémiques ainsi que de fréquentes complications liées au cancer (obstruction des voies excrétrices supérieures dans 39% avec un taux de drainage de 50%). La dénutrition est fréquente (17%) mais son dépistage est insuffisant. Malgré ces comorbidités, il semble que la chimiothérapie néoadjuvante aurait pu être administrée au maximum à 44% de la cohorte. Le recueil de ces informations dans des bases de données prospectives et l'analyse de données massives de type « big data » pourraient permettre la validation et l'incrémentation de ces données.

# ANALYSE DE LA SURVIE ET DES FACTEURS PRÉDICTIFS DE SURVIE A 5 ANS AVEC OU SANS CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

## Introduction

Le cancer de la vessie infiltrant est une tumeur agressive avec une survie globale à 5 ans comprise entre 62 et 81,4 % pour les tumeurs localisées, et de 26 à 31% pour les patients ayant un envahissement ganglionnaire <sup>2,40,41</sup>.

Quelques progrès thérapeutiques ont contribué à l'amélioration de cette survie sur ces dernières années, notamment la chimiothérapie néoadjuvante avec une amélioration absolue de 8% de la survie globale à 5 ans mise en évidence dans la méta-analyse de Yin et al<sup>5</sup>. En pratique, l'administration de cette chimiothérapie n'est pas toujours possible ou proposée. Les raisons évoquées pour expliquer l'absence de chimiothérapie sont nombreuses : toxicité de la chimiothérapie, état général et clinique des patients, retard de traitement chirurgical et non-proposition de ce traitement <sup>42</sup>. Une récente étude française suggérait que la chimiothérapie était contre-indiquée à 57 % des patients pour les motifs principaux de l'âge supérieur à 75 ans et l'altération du DFG (DFG<60 ml/min) <sup>43,44</sup>. Par contre, les résultats de plusieurs études se voulaient rassurants sur la possibilité de réaliser la chimiothérapie néo-adjuvante sans majorer le risque de complication chirurgicale <sup>4,45-47</sup> et l'hydronéphrose n'empêcherait pas non plus sa réalisation<sup>48</sup>. De plus, nous avons vu qu'alors qu'environ 44% des patients étaient éligibles à priori, seuls 28% des patients recevaient une chimiothérapie néoadjuvante.

Nous nous sommes donc intéressés à l'évaluation des résultats oncologiques à 5 ans d'une cystectomie pour cancer de vessie infiltrant selon l'utilisation de chimiothérapie néoadjuvante et l'identification de facteurs prédictifs de survie.

## Matériel et méthodes

### *Sélection des patients*

Tous les patients opérés d'une cystectomie pour cancer infiltrant ou localement avancé au CHU de Grenoble entre le 01/01/2010 et le 31/12/2019 ont été inclus rétrospectivement.

La recherche utilisait le logiciel informatique de gestion des blocs opératoires (Cristal Net – IPOP) à partir des mots clefs cystectomie, cystoprostatectomie et pelvectomie.

Les patients opérés pour des pathologies non cancéreuses, les histologies d'origine non vésicales, les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle et les patients métastatiques étaient exclus. L'ensemble des patients étaient majeurs.

### *Prise en charge diagnostique*

La prise en charge comprenait une résection endoscopique de vessie diagnostique pour établir le diagnostic oncologique. Le bilan d'extension locorégionale et à distance était réalisé par scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté ou IRM abdomino-pelvienne en cas d'impossibilité.

### *Chimiothérapie néoadjuvante*

En cas d'éligibilité (ECOG-PS $\leq$ 1, clairance de la créatinine  $\geq$  60 mL/min), une chimiothérapie néoadjuvante pouvait être proposée. Elle était délivrée en quatre à six cures de MVAC dose-dense (ddMVAC) (Methotrexate 30 mg/m<sup>2</sup> à J1, puis Vinblastine 3 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicine 30mg/m<sup>2</sup> et Cisplatine 70 mg/m<sup>2</sup> à J2, toutes les deux semaines), MVAC (Methotrexate 30 mg/m<sup>2</sup> et Vinblastine 3 mg/m<sup>2</sup> à J1—J14—J21, Doxorubicine 30mg/m<sup>2</sup> à J2 et Cisplatine 70mg/m<sup>2</sup> à J2, un cycle tous les 28 jours pour un total de trois à six cycles ou trois à quatre cures de Gemcitabine-Cisplatine (GC) (Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 et Cisplatine 70 mg/m<sup>2</sup> à J1 toutes les trois semaines). Les chimiothérapies étaient accompagnées de soins de supports adaptés (hyperhydratation, antiémétiques, facteurs de croissance hématopoïétiques, ...) et d'un suivi par un oncologue à chaque injection. Une réévaluation par scanner thoraco-abdomino-pelvien était en général prévue à mi-cure et en fin de traitement.

## *Chirurgie*

Le traitement chirurgical était une cystoprostatectomie totale chez l'homme ou pelvectomie antérieure chez la femme avec curage ganglionnaire ilio-obturateur, iliaque externe, iliaque interne et iliaque primitif jusqu'à l'uretère. La dérivation urinaire pouvait être non-continente (Bricker ou urétérostomies cutanées) ou continente (néovessie) et était décidée en fonction des antécédents et des préférences du patient. La chirurgie pouvait être réalisée par voie ouverte (laparotomie médiane sous ombilicale transpéritonéale) ou coelioscopique robot-assistée à partir de 2017.

## *Suivi*

Le suivi clinique et radiologique des patients était réalisé conformément aux recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU) à 3 mois, 6 mois puis tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les 6 à 12 mois <sup>49</sup>.

Les informations démographiques, chirurgicales et cliniques des patients étaient recueillies à partir du dossier médical informatisé (Easily) et du logiciel de prescription et de suivi des patients (Cristal Net). Les médianes survie sans récurrence (récurrence locale ou métastatique), de survie globale, la survie à 1 an et à 5 ans étaient calculées et comparées. Les dates de décès manquantes étaient recherchées dans les registres de l'INSEE (<https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/fichier-des-personnes-decedees/>).

## *Critères de jugement*

L'objectif principal de l'étude était de comparer la survie globale à 5 ans des patients ayant bénéficié ou non d'une chimiothérapie néoadjuvante. Les objectifs secondaires concernaient la survie spécifique au cancer et la survie sans récurrence à 5 ans, les taux de réponse histologique complète (pT0N0) ou partielle (pT0/pTa/pTis/pT1-N0), et l'envahissement ganglionnaire.

## *Données analysées*

Les paramètres démographiques, la classification tumorale préopératoire, les paramètres chirurgicaux et histologiques et les survies étaient comparées entre deux groupes : chimiothérapie néoadjuvante puis cystectomie (CNA-CR) et cystectomie sans chimiothérapie néoadjuvante (CR).

Les critères démographiques et préopératoires étaient l'âge, le sexe, antécédents et comorbidités selon les scores CHARLSON<sup>50</sup> et ECOG-PS, antécédents de chirurgie abdominale ou de radiothérapie, l'indice de masse corporelle (IMC) la fonction rénale préopératoire et l'albumine. Les données tumorales préopératoires étaient les durées de prise en charge avant cystectomie, les stades clinico-radiologique (cTNM) et les histologies de la maladie, ainsi que l'obstruction du haut appareil urinaire.

Dans le groupe chimiothérapie, on rapporte le régime de chimiothérapie, le nombre de cures réalisées et l'arrêt précoce éventuel.

Les paramètres chirurgicaux comprenaient la voie d'abord de la chirurgie et le type de dérivations. Les résultats histologiques regardaient le stade TNM, et les marges tumorales et la réalisation de traitement adjuvant (chimiothérapie et ou radiothérapie).

Les variables continues sont présentées sous forme de médiane et d'intervalle interquartile (IQR). Elles étaient comparées en utilisant le test de Mann-Whitney U. Les variables catégorielles étaient comparées par test de  $\chi^2$ .

Une analyse de la réponse histologique partielle et complète du sous-groupe chimiothérapie néoadjuvante a été réalisée, avec analyse des critères confondants potentiels.

Nous avons réalisé une analyse de survie à l'aide d'un modèle de Cox, avec comme variable à expliquer la survie globale et comme variables explicatives la chimiothérapie néoadjuvante, l'âge, le DFG, l'index de Charlson, le sexe et stade cT.

Les courbes de survie concernant la survie globale, la survie spécifique au cancer et la survie sans récurrence ont été modélisées par la méthode de Kaplan Meier et comparées par un test du Log-Rank, comparant les groupes cystectomie d'emblée et chimiothérapie néoadjuvante.

Le seuil de significativité retenu était une P-value  $<0,05$ . Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R sur le site (<https://www.pvalue.io>)<sup>1</sup>.

## Résultats

Les analyses ont été réalisées à partir des données de 167 patients. Une chimiothérapie néoadjuvante était réalisée avant cystectomie pour 28% (n=46) des patients et 72% (n=121) ont eu une cystectomie d'emblée (**Figure 3**).

### *Caractéristiques des patients*

Les paramètres démographiques et préopératoires sont présentés dans le **Tableau 4**.

Les patients du groupe chimiothérapie avant cystectomie étaient significativement plus jeunes (médiane : 61 vs 73 ans,  $p<0,001$ ), comportaient davantage de femmes (24% vs 11%,  $p=0,03$ ), avaient moins de comorbidités d'après l'index de Charlson (médiane 4 vs 7,  $p<0,001$ ) et l'ASA (score 1-2 : 78% vs 37%,  $p<0,001$ ). Le DFG médian et l'albuminémie étaient plus élevés (respectivement : 83,7 vs 69,6 ml/min,  $p=0,012$  et 39 vs 37,  $p<0,01$ ).

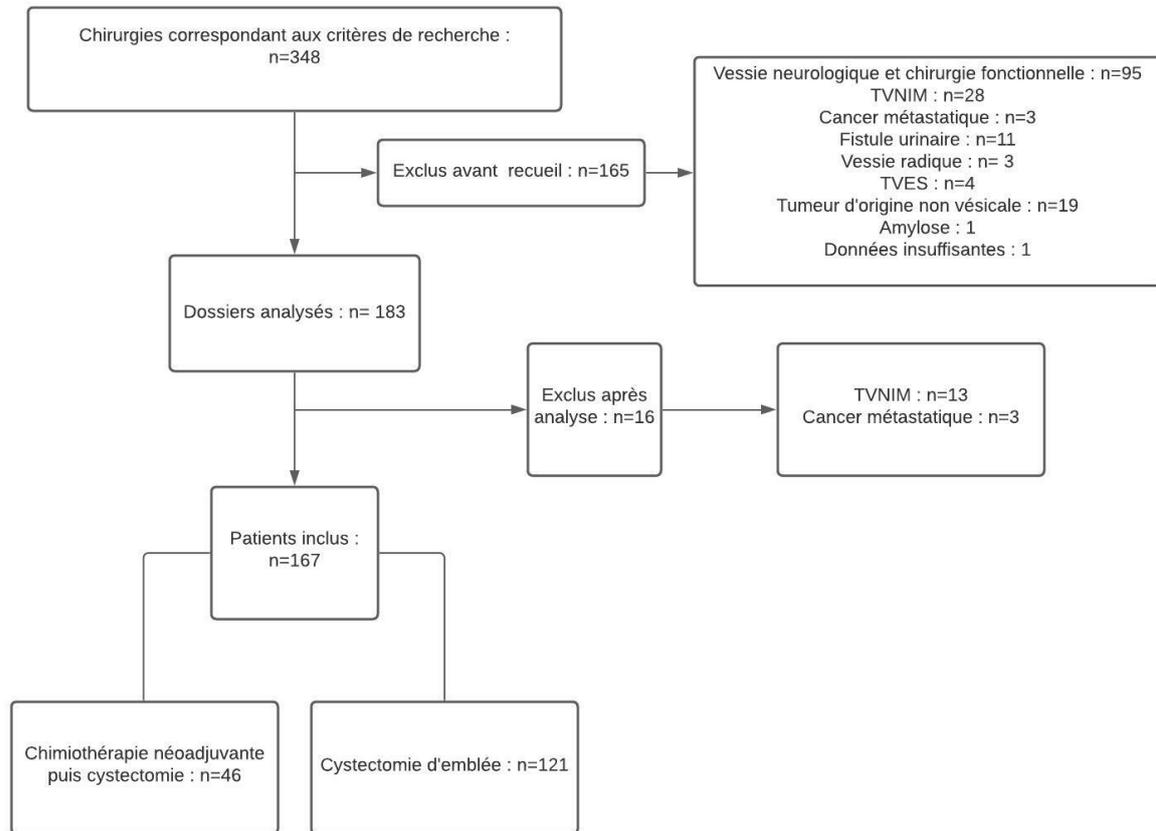
Sans être statistiquement significatif, les tumeurs du groupe chimiothérapie semblaient être plus envahissantes localement (cT3-4 : 63% vs 45%,  $p=0,053$ ) et sur le plan ganglionnaire (cN+ = 24% vs 15%,  $p=0,18$ ) (**Figure 4**). L'obstruction haute était aussi objectivée plus fréquemment dans le groupe chimiothérapie par rapport au groupe cystectomie seule (46 vs 36%,  $p=0,27$ ).

---

<sup>1</sup> Medistica., *pvalue.io, a graphic user interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications.*, 2020. Available on: <https://www.pvalue.io>

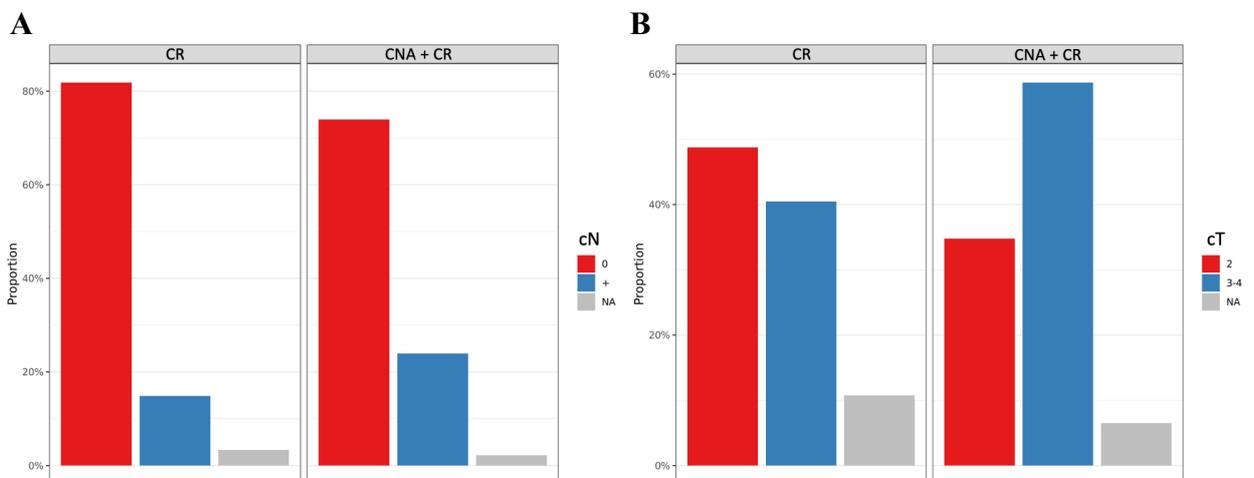
**Figure 3 : Flow-chart.**

*TVNIM : tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle ; TVES : tumeur des voies excrétrices supérieures*



**Figure 4 : Répartition des stades cliniques ganglionnaire (cN) (A) et tumoral (cT) (B) selon le groupe cystectomie seule (CR) ou chimiothérapie néoadjuvante puis cystectomie (CNA CR).**

*NA : non analysable*



**Tableau 4** : Caractéristiques démographiques et préopératoires comparatives des bras cystectomie seule (CR) et après chimiothérapie néoadjuvante (CNA-CR)

DFG: Débit de filtration glomérulaire ; ECOG-PS : Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status. ASA: American Society of Anesthesiology; IMC: indice de masse corporelle. \*=statistiquement significatif

	Bras CR (n=121) 72%	Bras CNA-CR (n=46) 28%	P-value
Age (années), médiane (IQR)	73.0 (65.0; 80.0)	61.0 (57.0; 67.0)	<0.001*
<b>Sexe</b>			
Masculin, n (%)	108 (89%)	35 (76%)	0.03*
Féminin, n (%)	13 (11%)	11 (24%)	-
<b>Antécédents</b>			
ECOG-PS 0-1, n (%)	110 (91%)	45 (98%)	0.49
Charlson Comorbidity Index (CCI), médiane (IQR)	7.00 (5.00; 8.00)	4.00 (3.00; 5.00)	<0.001*
ASA 1-2, n (%)	45 (37%)	36 (78%)	<0.001*
Chirurgie abdominale, n (%)	48 (40%)	13 (28%)	0.17
Radiothérapie pelvienne, n (%)	7 (5.8%)	0 (0%)	0.19
IMC, médiane (IQR)	24.9 (22.8; 28.1)	25.1 (21.6; 27.4)	0.42
<b>Biologie</b>			
DFG (ml/min), médiane (IQR)	69.6 (49.6; 93.4)	83.7 (63.3; 111)	0.012
Albuminémie (g/L), médiane (IQR)	37.0 (32.0; 40.0)	39.0 (38.0; 42.0)	<0.01*
<b>Complications préopératoires</b>			
Obstruction haute, n (%)	44 (36%)	21 (46%)	0.27
<b>Histologie</b>			
Urothélial, n (%)	112 (95%)	41 (89%)	0.36
Épidermoïde, n (%)	2 (1.7%)	2 (4.3%)	-
Neuroendocrine, n (%)	3 (2.5%)	3 (6.5%)	-
Adénocarcinome, n (%)	1 (0.85%)	0 (0%)	-
<b>TNM clinico-radiologique</b>			
T2, n (%)	59 (55%)	16 (37%)	0.14
T3, n (%)	38 (35%)	20 (47%)	-
T4, n (%)	11 (10%)	7 (16%)	-
T2 vs T3-4	-	-	0.053
N0, n (%)	99 (85%)	34 (76%)	0.077
N1, n (%)	14 (12%)	5 (11%)	-
N2, n (%)	4 (3.4%)	6 (13%)	-
N0 vs N+	-	-	0.18

Dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante, les schémas de chimiothérapie les plus réalisés étaient ddMVAC (n=21 (45,6%)) et Gemcitabine-Cisplatine (n=16 (34,8%)). Une médiane de 4 cycles étaient réalisés et 37% (n=17) des patients devaient arrêter précocement, sans différence entre les différents régimes (**Tableau 5**).

**Tableau 5** : Chimiothérapie néoadjuvante (n=46)

Régime de chimiothérapie néoadjuvante (%)	N (%)
ddMVAC, n (%)	21 (45,6%)
MVAC, n (%)	6 (13,0%)
Gemcitabine-Cisplatine, n (%)	16 (34,8%)
Autre, n (%)	3 (17,0%)
Nombre de cycles réalisés, médiane (IQR)	4.00 (3.00; 4.00)
<b>Arrêt précoce</b>	
Tous régimes confondus, n (%)	17 (37%)
ddMVAC, n (%)	8 (38%)
MVAC, n (%)	2 (33%)
Gemcitabine-Cisplatine, n (%)	6 (38%)
Autre, n (%)	1 (33%)

Le **Tableau 6** rapporte les données opératoires et histologiques. Le délai entre le diagnostic et la chirurgie était plus court dans le bras cystectomie seule (66 vs 146,  $p<0,001$ ). Le taux de réponse histologique complète et de réponse histologique partielle était supérieur dans le bras chimiothérapie néoadjuvante (7% vs 24%,  $p<0,01$  et 16 vs 37%,  $p<0,01$ ). Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes pour les dérivations urinaires, les marges chirurgicales, l'envahissement ganglionnaire et les traitements adjuvants

**Tableau 6** : Caractéristiques opératoires, résultats histologiques*CR : cystectomie seule ; CNA-CR : Chimiothérapie néoadjuvante puis cystectomie ; \*=statistiquement significatif*

	Bras CR (n=121)	Bras CNA-CR (46)	P-value
Délais diagnostic – chirurgie (j), médiane (IQR)	66.0 (44.8; 105)	146 (112; 174)	<0.001*
<b>Dérivation urinaire</b>			
Bricker, n (%)	80 (67%)	33 (72%)	0.062
Néovessie, n (%)	24 (20%)	13 (28%)	-
Urétérostomies cutanées, n (%)	11 (9.2%)	0 (0%)	-
<b>pTNM (%)</b>			
pT0, n (%)	8 (7%)	12 (26%)	<0.01*
pT1 – Ta – Tis, n (%)	11 (9.6%)	7 (15%)	-
pT2, n (%)	23 (20%)	9 (20%)	-
pT3, n (%)	43 (38%)	16 (35%)	-
pT4, n (%)	29 (25%)	2 (4.3%)	-
pN0, n (%)	57 (50%)	32 (70%)	0.1
pN1, n (%)	27 (24%)	8 (17%)	-
pN2, n (%)	18 (16%)	2 (4.3%)	-
pN3, n (%)	1 (0.88%)	1 (2.2%)	-
pNx, n (%)	11 (9.6%)	3 (6.5%)	-
<b>Réponse histologique</b>			
Réponse histologique complète, n (%)	8 (7%)	11 (24%)	<0.01*
Réponse histologique partielle n (%)	18 (16%)	17 (37%)	<0.01*
Marges négative (R0), n (%)	93 (84%)	39 (85%)	1
<b>Traitement adjuvant</b>			
Chimiothérapie, n (%)	17 (16%)	5 (11%)	0.44
Radiothérapie, n (%)	14 (12%)	3 (6.7%)	0.41

### *Facteurs associés à la réponse histologique*

La recherche de facteurs prédictifs de réponse partielle ou complète dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante montrait les résultats suivants en analyse univariée : le sexe féminin ( $p= 0,044$ ) et l'obstruction haute ( $p=0,036$ ) diminuaient la probabilité d'obtenir une réponse histologique complète. Seul le sexe féminin diminuait le risque d'obtenir une réponse histologique partielle ( $p=0,036$ ) (**Tableau 7**). Le type de chimiothérapie utilisé n'a pas montré d'impact sur la réponse histologique. Il semblait y avoir davantage de réponses histologiques complètes et partielles en cas de lésion cN0 ou cT2 mais sans différence significative (respectivement  $p=0,067$  et  $p=0,15$  pour la réponse histologique complète).

**Tableau 7 : Analyses univariées de l'impact de critères pré-chirurgicaux sur la réponse pathologique complète et partielle dans le sous-groupe CNA**

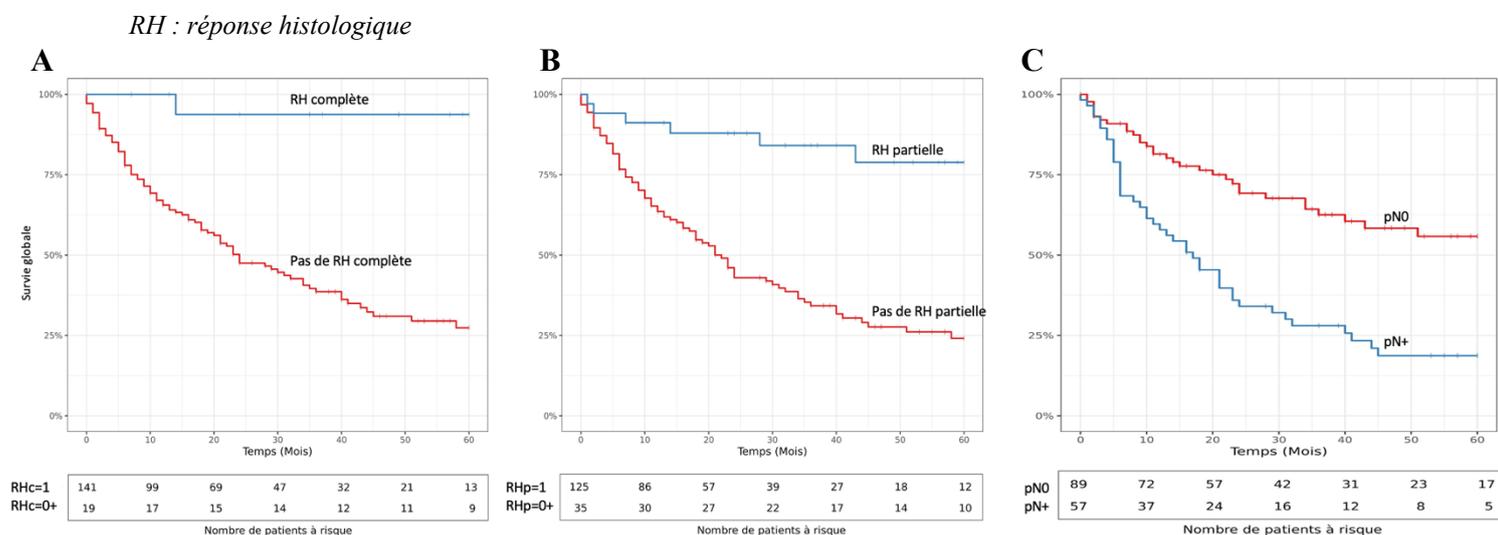
CNA : Chimiothérapie néoadjuvante;IMC : indice de masse corporelle ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; GC : Gemcitabine-cisplatine ,\*=statistiquement significatif

	Réponse histologique partielle (RHp)			Réponse histologique complète (RHc)		
	RHp 0 (n = 29)	RHp 1 (n = 17)	P-value	RHc 0 (n = 35)	RHc 1 (n = 11)	p-value
Age, médiane (IQR)	61.0 (57.0; 67.0)	61.0 (58.0; 67.0)	0.7	61.0 (57.0; 67.0)	59.0 (57.5; 67.0)	0.91
Albumine, médiane (IQR)	41.5 (38.2; 43.2)	39.0 (38.0; 40.0)	0.21	41.0 (37.0; 42.5)	39.0 (38.8; 39.8)	0.71
IMC, médiane (IQR)	25.1 (21.6; 28.4)	25.1 (21.8; 26.4)	0.5	25.1 (21.6; 28.2)	25.6 (22.0; 26.0)	0.97
DFG, médiane (IQR)	86.5 (71.1; 110)	95.7 (79.0; 101)	0.57	82.0 (67.5; 110)	96.1 (82.2; 101)	0.15
Durée Diagnostic - Chirurgie (mois), médiane (IQR)	146 (112; 185)	138 (116; 167)	0.88	146 (114; 179)	142 (113; 172)	0.82
Index de Charlson, médiane (IQR)	4.00 (3.00; 5.00)	4.00 (3.00; 5.00)	0.93	4.00 (3.00; 5.00)	4.00 (3.00; 5.00)	0.4
<b>CNA complète, n (%)</b>						
Non complète	12 (41%)	5 (29%)	0.42	14 (40%)	3 (27%)	0.5
Complète	17 (59%)	12 (71%)	-	21 (60%)	8 (73%)	-
<b>Type CNA, n (%)</b>						
MVAC	5 (17%)	1 (5.9%)	0.55	6 (17%)	0 (0%)	0.33
ddMVAC	11 (38%)	10 (59%)	-	14 (40%)	7 (64%)	-
GC	11 (38%)	5 (29%)	-	13 (37%)	3 (27%)	-
Autre	2 (6.9%)	1 (5.9%)	-	2 (5.7%)	1 (9.1%)	-
<b>Obstruction haute, n (%)</b>						
0	13 (45%)	12 (71%)	0.09	16 (46%)	9 (82%)	<b>0.036*</b>
1	16 (55%)	5 (29%)	-	19 (54%)	2 (18%)	-
<b>cN, n (%)</b>						
0	19 (66%)	15 (94%)	0.067	25 (71%)	9 (90%)	0.41
N+	10 (34%)	1 (6.2%)	-	10 (29%)	1 (10%)	-
<b>cT, n (%)</b>						
2	8 (28%)	8 (57%)	0.15	11 (32%)	5 (56%)	0.21
3	16 (55%)	4 (29%)	-	18 (53%)	2 (22%)	-
4	5 (17%)	2 (14%)	-	5 (15%)	2 (22%)	-
<b>Sexe, n (%)</b>						
Féminin	10 (34%)	1 (5.9%)	<b>0.036*</b>	11 (31%)	0 (0%)	<b>0.044*</b>
Masculin	19 (66%)	16 (94%)	-	24 (69%)	11 (100%)	-

## Survie en fonction de la réponse histologique

L'étude de la survie globale en fonction de l'analyse histologique était statistiquement significative en cas de réponse histologique complète, partielle et d'absence d'envahissement ganglionnaire (**Figure 5**). En cas de réponse histologique complète, la survie globale à 5 ans était de 93,8% contre 27,4% ( $p < 0,001$ ). En cas d'envahissement ganglionnaire, la survie globale à 5 ans était de 18,7% contre 55,8% dans le cas contraire ( $p < 0,001$ ) (**Tableau 8**).

**Figure 5** : Courbes de survie globale à 5 ans selon la réponse pathologique complète (pT0N0) ( $p < 0,001$ ) (A), la réponse pathologique partielle (<pT2N0) ( $p < 0,001$ ) (B) et l'envahissement ganglionnaire (pN) ( $p < 0,001$ ) (C)



**Tableau 8** : Survie globale en fonction des résultats histologiques

	Médiane (IC 95%)	Survie à 5 ans (IC 95%)	p-value
<b>Réponse histologique complète</b>			
Non	24.0 (19.0; 35.0)	27.4% (19.5%; 38.3%)	<0.001
Oui	- (-; -)	93.8% (82.6%; 100.0%)	-
<b>Réponse histologique partielle</b>			
Non	22.0 (17.0; 32.0)	24.1% (16.5%; 35.2%)	<0.001
Oui	- (-; -)	78.8% (64.6%; 96.2%)	-
<b>Envahissement ganglionnaire</b>			
Non	- (43.0; -)	55.8% (44.8%; 69.6%)	<0.001
Oui	17.0 (10.0; 24.0)	18.7% (10.4%; 33.6%)	-

## *Survie globale et spécifique en fonction du traitement administré*

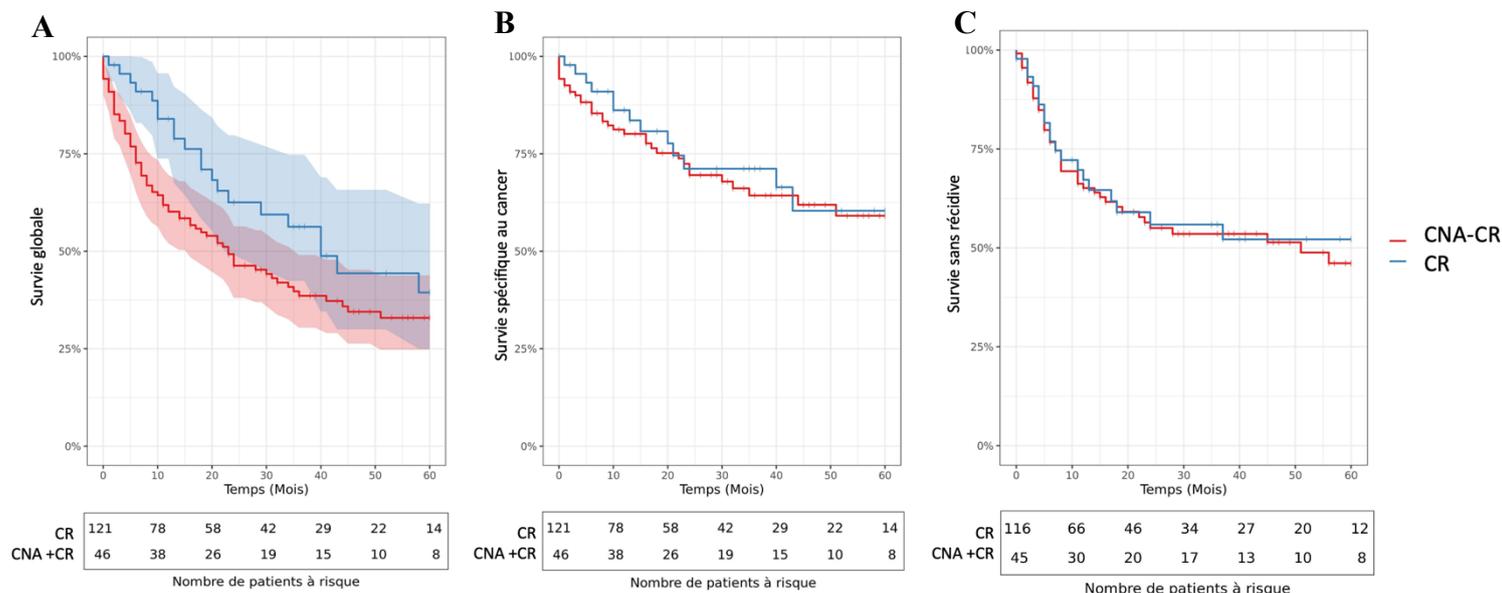
A 5 ans, la survie globale était de 32,9% dans le groupe cystectomie seule et 39,4% dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante. La différence n'était pas significative malgré une tendance ( $p=0,075$ ). Cela correspondait à une médiane de survie à 40 mois dans le groupe chimiothérapie contre 23 mois dans le groupe cystectomie. En survie spécifique au cancer, il n'y avait pas de différence significative mise en évidence avec une survie de 59,1% dans le groupe cystectomie seule et 60,4% dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante ( $p=0,65$ ). Les médianes n'étaient pas atteintes. La survie sans récurrence à 5 ans du groupe chimiothérapie néoadjuvante était de 52,2% contre 46,1% dans le groupe cystectomie seule ( $p=0,77$ ). (**Figure 6 et Tableau 9**).

**Tableau 9** : Données de survie globale, survie spécifique au cancer et de survie sans récurrence dans les groupes cystectomie seule (CR) et chimiothérapie néoadjuvante puis cystectomie (CNA-CR)

	Médiane (IC 95%)	Survie à 5 ans (IC 95%)	P- value
<b>Survie globale (SG)</b>			
CR	23.0 (16.0; 36.0)	32.9% (24.7%; 43.8%)	0.075
CNA-CR	40.0 (23.0; -)	39.4% (25.0%; 62.2%)	-
<b>Survie spécifique au cancer (SSC)</b>			
CR	- (51.0; -)	59.1% (48.4%; 72.2%)	0.65
CNA-CR	- (43.0; -)	60.4% (44.3%; 82.3%)	-
<b>Survie sans récurrence (SSR)</b>			
CR	51.0 (19.0; -)	46.1% (35.6%; 59.7%)	0.77
CNA-CR	- (17.0; -)	52.2% (38.3%; 71.1%)	-

**Figure 6** : Courbes de survie à 5 ans selon la réalisation de la chimiothérapie néoadjuvante : survie globale (p=0,075) (A), survie spécifique au cancer (p=0,65) (B) et survie sans récurrence (p=0,77) (C)

CR : cystectomie seule ; CNA-CR : chimiothérapie néoadjuvante puis cystectomie



### Facteurs associés à la survie

A 5 ans en analyse univariée, il y avait un impact sur la survie globale de l'âge > 70 ans (p<0,01), du score ASA (p<0,001), de l'index de Charlson (p<0,01), du stade cT (p=0,045) et de l'insuffisance rénale (DFG <60ml/min) (p=0,016). L'étude du taux d'albumine <35g/L, de la chimiothérapie néoadjuvante, du stade cN, du diabète, de l'obstruction et du sexe ne montraient pas de différences statistiquement significatives (**Tableau 10**).

En analyse multivariée, le fait d'avoir eu une chimiothérapie néoadjuvante n'était pas associé de manière significative à une meilleure survie (p=0,43). (**Tableau 10**). L'index de Charlson >5 était facteur de risque de décès avec un hazard ratio à 1,68 (IC95 : 1,01 – 2,78, p=0,044). Le stade T clinique était associé à plus de décès avec un hazard ratio de 1,68 (IC95 : 1,01 – 2,79, p=0,045) du stade cT3 par rapport à cT2. Le sexe masculin était facteur protecteur du décès avec un hazard ratio à 0,514 (IC95 : 0,282 – 0,938, p=0,031).

**Tableau 10** : Analyse de la survie globale univariée et à l'aide d'un modèle de Cox multivarié

ASA : American Society of Anesthesiology ; CNA : Chimiothérapie néoadjuvante ; IMC : indice de masse corporelle ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; \*=statistiquement significatif

Analyses de Survie Univariées				Analyses de Survie Multivariées	
	Médiane (IC 95%)	Taux de survie (IC 95%)	P-value	Hazard Ratio	P-value
<b>Age (années)</b>					
<70 ans	43.0 (24.0; -)	44.7% (34.1%; 58.7%)	<b>&lt;0.01*</b>		
≥70 ans	18.0 (12.0; 35.0)	23.4% (14.3%; 38.2%)	-	1.34 (0.826; 2.16)	0.23
<b>Albumine (g/L)</b>					
>35	30.0 (14.0; -)	37.1% (26.0%; 53.0%)	0.85		
≤35	28.0 (21.0; 43.0)	33.1% (23.9%; 46.0%)	-		
<b>Score ASA</b>					
1	- (23.0; -)	67.7% (47.9%; 95.7%)	<b>&lt;0.001*</b>		
2	40.0 (29.0; -)	35.4% (23.5%; 53.4%)	-		
3	18.0 (11.0; 34.0)	28.9% (19.2%; 43.6%)	-		
4	6.00 (5.00; -)	11.1% (1.75%; 70.5%)	-		
<b>IMC (kg/m2)</b>					
<30	29.0 (20.0; 43.0)	34.6% (26.5%; 45.0%)	0.68		
≥30	22.0 (9.00; -)	34.3% (18.0%; 65.4%)	-		
<b>Charlson</b>					
≤5	41.0 (24.0; -)	45.4% (34.5%; 59.9%)	<b>&lt;0.01*</b>		
>5	18.0 (11.0; 35.0)	20.4% (10.1%; 41.1%)	-	1.68 (1.01; 2.78)	<b>0.044*</b>
<b>CNA</b>					
Non	23.0 (16.0; 36.0)	32.9% (24.7%; 43.8%)	0.075		
Oui	40.0 (23.0; -)	39.4% (25.0%; 62.2%)	-	0.801 (0.458; 1.40)	0.43
<b>cN</b>					
N0	34.0 (23.0; 58.0)	38.7% (30.1%; 49.6%)	0.11		
N+	17.0 (13.0; -)	24.2% (11.6%; 50.6%)	-		
<b>cT</b>					
cT2	36.0 (24.0; -)	43.7% (32.2%; 59.1%)	<b>0.045*</b>		
cT3	18.0 (12.0; 43.0)	28.4% (17.5%; 46.2%)	-	1.68 (1.01; 2.79)	<b>0.045*</b>
cT4	18.0 (6.00; -)	14.4% (4.03%; 51.3%)	-	1.86 (0.883; 3.93)	0.1
<b>DFG (ml/min)</b>					
≤60	21.0 (13.0; 34.0)	22.2% (12.6%; 39.2%)	<b>0.016*</b>		
>60	40.0 (23.0; -)	41.3% (31.8%; 53.7%)	-	0.662 (0.417; 1.05)	0.081
<b>Diabète</b>					
Non	29.0 (20.0; 44.0)	37.2% (28.8%; 48.0%)	0.4		
Oui	22.0 (11.0; -)	23.6% (10.6%; 52.5%)	-		
<b>Obstruction haute</b>					
Non	34.0 (21.0; -)	44.6% (35.1%; 56.6%)	0.079		
Oui	23.0 (17.0; 40.0)	18.2% (9.08%; 36.4%)	-	1.12 (0.717; 1.76)	0.6
<b>Sexe</b>					
Féminin	13.0 (9.00; -)	27.2% (13.3%; 55.8%)	0.19		
Masculin	32.0 (22.0; 45.0)	35.8% (27.6%; 46.5%)	-	0.514 (0.282; 0.938)	<b>0.031*</b>

## Discussion

Entre 2010 et 2019, 28% des patients opérés avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante, complète dans 63% des cas.

### *Mise en perspectives*

Ce taux de chimiothérapie néoadjuvante semble plus élevé que dans les séries rétrospectives françaises et américaines. En pratique, il était de 22.9% en 2011 et 32.3% en 2015 aux États-Unis d'après la National Cancer Database ainsi que dans le SEER Database <sup>7,39</sup>. En France, il semble être compris entre 9,5% et 24% <sup>38,45,46</sup>.

### Différences entre les groupes chimiothérapie et chirurgie d'emblée

Les deux groupes n'étaient pas comparables et on met en évidence que les patients du groupe chimiothérapie sont plus jeunes, ont moins de comorbidités, un meilleur DFG et un meilleur bilan nutritionnel.

Les différences de fonction rénale et de comorbidités entre les deux groupes de cette étude peuvent s'expliquer par les critères d'exclusions à la chimiothérapie. D'autres études rétrospectives confirment qu'environ 50% des patients seraient récusés à cause de leur fonction rénale préopératoire (DFG <60ml/min) <sup>44</sup> et qu'un score de Charlson  $\geq 2$  diminuerait la probabilité de recevoir une chimiothérapie néoadjuvante avec un odds-ratio de 0,6 <sup>42</sup>.

A l'instar de cette étude, l'analyse de Hanna et al relevait que la chimiothérapie néoadjuvante était donnée préférentiellement à des patients plus jeunes (65 ans (58–72) vs 69 ans (61–77)) <sup>51</sup>.

### Résultats histologiques

Comme dans la littérature, les taux de réponse pathologique complète et partielle de cette étude étaient de 24% et 37% <sup>5,52</sup>. Il est connu qu'un résultat pT0 est un des facteurs pronostiques les plus importants <sup>53,54</sup>. Nous avons pu confirmer que la survie des patients ayant une réponse

histologique complète, partielle ou ganglionnaire était bien meilleure avec une survie globale de 93,8% à 5 ans en cas de réponse histologique complète contre 27,4%,  $p < 0,001$  dans le cas contraire.

### Survie

En revanche, les analyses de survie de la présente étude ne montraient pas d'avantage significatif en survie globale, survie spécifique et en survie sans récurrence de la chimiothérapie néoadjuvante. Il est donc étonnant de ne pas montrer de différence en survie dans les 2 groupes. Cela pourrait s'expliquer par un manque de puissance de l'étude lié au faible effectif des groupes ainsi que par des facteurs détériorant le pronostic du groupe chimiothérapie, à savoir davantage d'envahissement local et ganglionnaire. Les tumeurs des patients du groupe chimiothérapie semblaient plus avancées localement avec 63% de lésions  $\geq cT3$  contre 45% dans le groupe cystectomie seule. Sur le plan ganglionnaire, 24% étaient  $cN+$  = 24% contre 15% dans le groupe cystectomie seule.

### Analyses explicatives

Pour différencier les facteurs influençant directement la survie globale de ceux influençant les résultats de la chimiothérapie néoadjuvante, nous avons réalisé une analyse des facteurs impactant la réponse histologique à la chimiothérapie dans le sous-groupe chimiothérapie néoadjuvante : le sexe féminin ( $p=0,044$ ) ainsi que l'obstruction du haut appareil urinaire ( $p=0,036$ ) étaient associés à moins de réponses histologiques alors que l'index de Charlson, le stade cT et le sexe féminin étaient des facteurs de risque de décès toutes causes en analyses multivariées.

Dans la littérature, l'index de Charlson et d'autres scores pronostiques ont été identifiés comme ayant une influence sur la survie globale mais pas sur la survie spécifique au cancer <sup>32</sup>. Cela confirme l'impact des antécédents directement sur la survie, sans influence sur la réponse au traitement.

L'augmentation du risque de décès en cas de sexe féminin est un phénomène observé dans plusieurs études épidémiologiques qui soulignent un pronostic plus mauvais pour les femmes<sup>55-57</sup>. Or, une étude qui recherchait l'impact du sexe sur les résultats de la chimiothérapie néoadjuvante fait discuter les résultats sus-cités : malgré un stade initial plus avancé chez les femmes, aucune différence n'avait été observée sur la réponse histologique <sup>58</sup>.

Par ailleurs dans une méta-analyse d'essais randomisés de Vale et al, il n'était pas observé de différences de réponse à la chimiothérapie selon l'âge, le sexe, le stade cT ou cN ou la fonction rénale <sup>59</sup>.

#### Autres facteurs non étudiés

D'autres facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante ont été recherchés. Les variants histologiques urothéliaux semblent diminuer la probabilité d'obtenir une réponse histologique complète <sup>60</sup>. La prédiction de la réponse pourrait aussi passer par des marqueurs ou des signatures moléculaires. Ainsi le sous type basal-like semblait montrer une meilleure amélioration de la survie par rapport au sous-type luminal-like après chimiothérapie néoadjuvante <sup>61</sup>. Les mutations de ERBB2 ou ERCC2, ATM, RB1, FANCC, qui sont des gènes réparateurs de l'ADN seraient prédictifs de bonne réponse à la chimiothérapie néoadjuvante <sup>62-64</sup>.

#### *Forces et limites*

Cette étude met en lumière les pratiques réalisées dans notre centre depuis 2010. Elle confirme l'avantage de la chimiothérapie néoadjuvante sur la réponse histologique. Les analyses exploratoires ont évoqué d'autres facteurs liés à la survie tels que l'âge, le sexe et les antécédents. Par son caractère rétrospectif, elle reflète la sélection des patients de pratique clinique.

Néanmoins, l'analyse des données de cette cohorte monocentrique rétrospective de 167 patients entraîne des biais de sélection et d'observation. En effet, elle n'inclut que des patients opérés mais n'étudie pas les données des patients pour lesquels la chirurgie était contre-indiquée.

Les groupes comparés étaient fortement hétérogènes. Le faible nombre de patients limite la puissance statistique de l'étude et restreint le nombre de variables utilisables dans les analyses multivariées.

Au final, avec une maladie initiale plus grave, les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante obtenaient un taux de survie sensiblement identique avec toutefois une légère tendance à la supériorité

D'autre part, sur la période étudiée (2010-2019), la prise en charge des patients a connu une évolution permanente avec, comme aux États-Unis, une probable augmentation des indications de chimiothérapie néoadjuvante <sup>39</sup>. Les traitements oncologiques, en constante évolution, notamment les traitements systémiques au stade métastatique (chimiothérapie à base de sels de platine, Avelumab en entretien <sup>65</sup>, Pembrolizumab en deuxième ligne thérapeutique <sup>66</sup>), permettent une amélioration de la survie liée au cancer de vessie mais augmentent l'hétérogénéité de la cohorte.

Cette étude ne permettait pas l'analyse comparative des différents régimes de chimiothérapie ; par contre, la récente communication de l'étude VESPER, comparant l'association Gemcitabine-Cisplatine (4 cycles) au ddMVAC (6 cycles) a montré la supériorité de la réponse histologique (réponse histologique complète : 42% vs 36 %, p=0,021) et une meilleure survie sans progression à trois ans (66% versus 56% (p=0.025) avec le ddMVAC <sup>67</sup>. Les effets indésirables de grade  $\geq 3$  semblaient supérieurs dans le groupe ddMVAC (nausées, vomissements, asthénie et anémie), et un accomplissement complet des cycles prévus inférieur (60% vs 84%), mais les deux régimes aboutissaient à un taux chirurgie identique (91 vs 90%)<sup>68</sup>.

A l'avenir, on imagine une attribution des traitements de plus en plus personnalisée basée sur les antécédents, les stades de la maladie, les classifications moléculaires et sous types histologiques. Ces critères pourraient alors prédire la réponse au traitement systémique pour anticiper le bénéfice ou la toxicité de la chimiothérapie néoadjuvante et/ou de la chirurgie.

## **Conclusion**

Une chimiothérapie néoadjuvante était administrée à 28% des patients de cette cohorte opérée par cystectomie pour cancer de vessie infiltrant. Avec 24% de réponse histologique complète, la survie à 5 ans du groupe chimiothérapie néoadjuvante puis cystectomie était de 39,4% contre 32,9% pour le groupe cystectomie seule ( $p=0,075$ ). Alors que les comorbidités étaient associés à un plus mauvais pronostic en analyse multivariée, les stades plus avancés de la maladie (envahissement ganglionnaire, cT3-4, cN+, obstruction du haut appareil) et le sexe féminin étaient associés à une réponse histologique moindre et à un impact sur la survie globale. D'autres analyses prospectives permettraient de préciser nos résultats et d'envisager des scores d'aide aux choix du traitement adéquat au patient.

# INTÉRÊT DU SCORE POSPOM POUR L'ESTIMATION DU RISQUE DE COMPLICATIONS POST-OPÉRATOIRES

## Introduction

Avec un taux de morbidité totale péri-opératoire estimé entre 34% et 78 %, un taux de complications sévères (Clavien Dindo  $\geq$  IIIa) compris entre 11 et 24 % et une mortalité entre 2% et 6,9 %, la cystectomie est un acte à risque, pour des patients souvent fragiles ou âgés<sup>8-16</sup>. D'après une étude de Reese et al, le taux de ré-opérations est estimé à 5,84% parmi lesquels 60% étaient d'ordre gastro-intestinales, 14% pariétales et 8% urinaires <sup>14</sup>.

Il est donc particulièrement pertinent d'identifier les patients à risque afin de prévenir les complications ou de trouver des alternatives moins morbides.

Le score POSPOM (Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality) est un score non spécifique à la chirurgie urologique basé sur dix-sept items permettant d'estimer la mortalité hospitalière post-opératoire <sup>17</sup>. L'étude de Froehner et al en 2017 a permis de le valider sur une cohorte de plus de 1000 cystectomies avec cependant une mortalité 5,8 fois moindre que celle estimée par le score <sup>18</sup>. Nous avons fait l'hypothèse que les facteurs plaçant le patient à risque de mortalité seraient probablement identiques aux facteurs l'exposant à une morbidité accrue post-opératoire.

Concernant la morbidité post-opératoire, aucun score ne permet à ce jour de prédire de manière fiable le risque de complications sévères post-cystectomie. Nous nous sommes donc intéressés au score POSPOM pour valider sa capacité à prédire la morbidité et la mortalité post-opératoire.

## Matériel et méthodes

### *Population*

Tous les patients opérés d'une cystectomie pour cancer infiltrant le muscle ou localement avancé au CHU Grenoble-Alpes entre le 01/01/2010 et le 31/12/2019 ont été inclus rétrospectivement.

La recherche utilisait le logiciel informatique de gestion des blocs opératoires (Cristal Net – IPOP) à partir des mots clefs cystectomie, cystoprostatectomie et pelvectomie.

Les patients opérés pour des pathologies non cancéreuses, les histologies d'origine non vésicales, les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle et les patients métastatiques étaient exclus. L'ensemble des patients étaient majeurs.

Le traitement chirurgical était une cystoprostatectomie totale chez l'homme ou pelvectomie antérieure chez la femme avec curage ganglionnaire ilio-obturateur, iliaque externe, iliaque interne et iliaque primitif jusqu'à l'uretère. La dérivation urinaire pouvait être non-continente (Bricker ou urétérostomies cutanées) ou continente (néovessie) et était décidée en fonction des antécédents et des préférences du patient. La chirurgie pouvait être réalisée par voie ouverte (laparotomie médiane sous ombilicale transpéritonéale) ou coelioscopique robot-assistée à partir de 2017.

Les données de pertes sanguines, de durée opératoire et de transfusions per-opératoires étaient récupérées rétrospectivement.

Les complications étaient évaluées de manière rétrospective puis classifiées selon la classification de Clavien-Dindo à 90 jours <sup>69</sup>. On différenciait les complications peu sévères (Clavien-Dindo 1 et 2) des complications sévères (Clavien-Dindo  $\geq 3$ ). La nécessité de transfusion, la reprise chirurgicale, les passages en réanimation, la durée de séjour et le décès post-opératoire étaient les autres critères recueillis.

Ces données étaient analysées en fonction des différents scores de risques calculés rétrospectivement à partir des antécédents : American Society of Anesthesiologists (ASA), Charlson Comorbidity Index (CCI), POSPOM et ECOG-PS, et en fonction de l'âge.

### *Critères de jugement*

L'objectif principal était la validation du score POSPOM pour le calcul de la morbidité post-opératoire sévère (Clavien-Dindo $\geq$ 3) et de la mortalité à 90 jours après cystectomie. Les objectifs secondaires étaient la comparaison aux autres scores de prédiction (index de Charlson, ASA) ainsi que la description et l'analyse des différentes complications post-opératoires.

### *Statistiques*

Les résultats sont présentés sous forme de médiane (écart inter-quartile (IQR)) pour les variables continues et nombre et pourcentage pour les variables catégorielles. Les variables continues étaient comparées en utilisant le test de Mann-Whitney U. Les variables catégorielles étaient comparées par test de  $\chi^2$  ou de Fischer.

Des analyses univariées étaient réalisées pour étudier les relations entre le score POSPOM et complications spécifiques ou les complications globales. Les facteurs de risque de complication Clavien-Dindo  $\geq$ 3 étaient recherchés en analyses univariées et multivariées en ajustant sur l'âge, le sexe et l'albumine  $<$ 35g/L. Les valeurs pronostiques des différents scores étaient comparées par la réalisation de courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) et calcul de l'aire sous la courbe (AUC), pour le décès et les complications Clavien-Dindo  $\geq$ 3.

Le seuil de significativité retenu était une P-value  $<$ 0,05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R sur le site (<https://www.pvalue.io>).

# Résultats

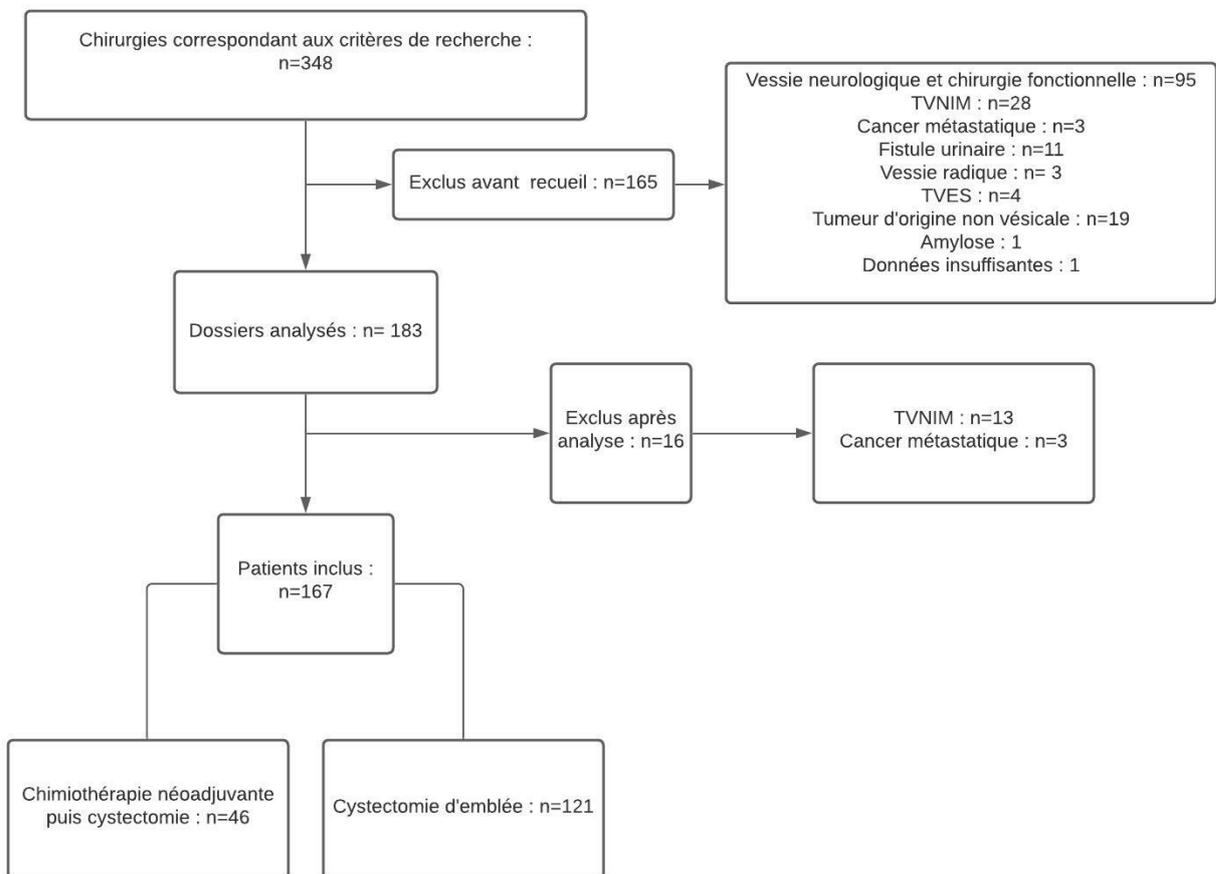
## Données démographiques et descriptives

Les analyses ont été réalisées à partir des données de 167 patients. La sélection des patients est décrite dans la **Figure 7**. Le ECOG-Performance-Status médian était de 0 (0 - 1), l'ASA de 3 (2 - 3), l'index de Charlson de 6 (4 - 7) et le score POSPOM estimait une mortalité médiane de 5,6% (2,3 – 12,8) (**Tableau 11**).

Sur le plan chirurgical, 68% (n=113) et 22% (n=37) des patients avaient respectivement une dérivation de type Bricker et une néovessie. Le curage ganglionnaire était bilatéral dans 84% (n=137) des interventions. La durée opératoire médiane était de 240 minutes et les pertes sanguines de 500 ml (**Tableau 12**).

**Figure 7:** Flow-chart.

*TVNIM : tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle ; TVES : tumeur des voies excrétrices supérieures*



**Tableau 11** : Données cliniques et scores de risque

*ASA: American Society of Anesthesiology; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status.*

<b>Variable</b>	
<b>Générales</b>	
Age (années), médiane (IQR)	70 (61,5 – 77)
< 70 ans, n (%)	85 (51%)
≥ 70 ans, n (%)	82 (49%)
Sexe masculin, n (%)	147 (86%)
<b>Scores</b>	
<b>Charlson Comorbidity Index</b>	
Médiane (IQR)	6 (4-7)
<b>POSPOM</b>	
Médiane (IQR)	5,58% (2,33 – 12,8)
<5%, n (%)	77 (46%)
5-10%, n (%)	47 (28%)
10-15%, n (%)	19 (11%)
≥15%, n (%)	34 (14%)
<b>ASA (%)</b>	
Médiane (IQR)	3 (2 - 3)
1, n (%)	16 (9,6%)
2, n (%)	65 (39%)
3, n (%)	77 (46%)
4, n (%)	9 (5,4%)
<b>ECOG-PS (%)</b>	
Médiane (IQR)	0 (0 - 1)
0, n (%)	116 (69%)
1, n (%)	39 (23%)
2, n (%)	11 (6,6%)
3, n (%)	1 (0,6%)

**Tableau 12** : Données relatives à la chirurgie

<b>Variable</b>	
<b>Dérivation urinaire</b>	
Aucune, n (%)	4 (2,4%)
Bricker, n (%)	114 (68%)
Néovessie, n (%)	37 (22%)
Urétérostomies cutanées, n (%)	11 (6,7%)
<b>Curage ganglionnaire</b>	
Aucun, n (%)	19 (12%)
Unilatéral, n (%)	8 (4,9%)
Bilatéral, n (%)	137 (84%)
<b>Durée opératoire</b> (minutes) – médiane (IQR)	240 (210-300)
<b>Pertes sanguines</b> - médiane (IQR)	500 (300-800)

### *Complications*

Le **Tableau 13** résume les complications. L'anémie post-opératoire était observée pour 60% (n=100) des patients avec un taux de transfusion de 28% (n=45). Un iléus était diagnostiqué dans 28% (n=49) des cas et une occlusion pour 4,2% (n=7) des patients. Les patients développaient un sepsis toutes causes confondues dans 27% des cas (n=45) et une pyélonéphrite (PNA) dans 15% des cas (n=25).

Une reprise chirurgicale était nécessaire pour 9,8% des patients (n=16). Un transfert secondaire en soins intensifs était réalisé pour 17 patients (10%). La durée médiane d'hospitalisation était 16 jours (14.0; 21.0).

A 90 jours, 26% (n=44) avaient une complication classée Clavien-Dindo  $\geq 3$  et 8,4% (n=14) étaient décédés (Clavien-Dindo=5).

**Tableau 13 : Complications post-opératoires**

<b>Complication :</b>	<b>n (%)</b>
<b>Types de complications</b>	
Anémie, n (%)	100 (60%)
Ileus intestinal, n (%)	49 (29%)
Transfusion, n (%)	45 (28%)
Sepsis toutes causes, n (%)	45 (27%)
Pyélonéphrite aigüe, n (%)	25 (15%)
Fistule urinaire, n (%)	13 (7.8%)
Éventration / Eviscération, n (%)	9 (5,4%)
Maladie thrombo-embolique, n (%)	9 (5.4%)
Occlusion intestinale, n (%)	7 (4.2%)
Abcès pariétal, n (%)	7 (4.2%)
Fistule digestive, n (%)	7 (4.2%)
Lymphocèle, n (%)	4 (2.4%)
<b>Prise en charge</b>	
Reprise chirurgicale, n (%)	16 (9.8%)
Admission secondaire en soins intensifs, n (%)	17 (10%)
<b>Durée d'hospitalisation</b>	
Médiane (IQR)	16.0 (14.0; 21.0)
<b>Classification de Clavien à 30j</b>	
0 - I, n (%)	40 (23,6%)
II, n (%)	95 (57%)
IIIa, n (%)	10 (6%)
IIIb, n (%)	7 (4.2%)
IV, n (%)	7 (4,2%)
V, n (%)	8 (4.8%)
<b>Classification de Clavien à 90j</b>	
0 - I, n (%)	32 (19%)
II, n (%)	91 (54%)
IIIa, n (%)	11 (6.6%)
IIIb, n (%)	11 (6.6%)
IV, n (%)	8 (4,8%)
V, n (%)	14 (8.4%)
<b>Class. de Clavien à 90 jours <math>\geq 3</math>, n (%)</b>	<b>44 (26%)</b>

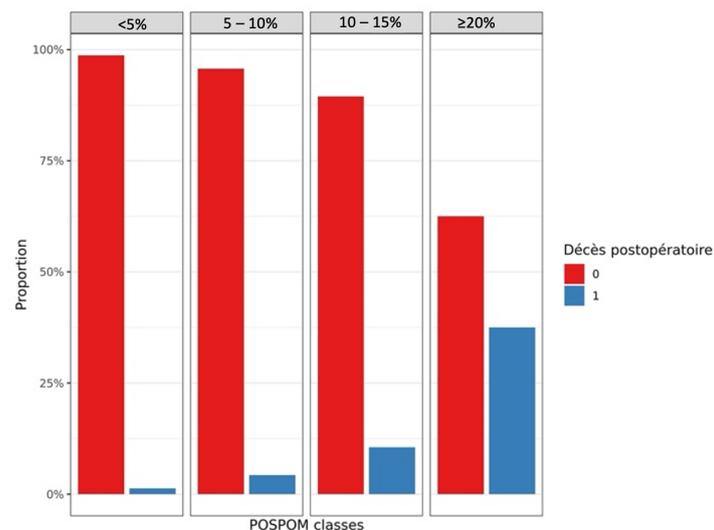
## Statistiques analytiques

### Score POSPOM

Les relations entre le score POSPOM subdivisé en quatre groupes de risques et les complications à 90 jours étaient étudiées : il y avait une relation significative du POSPOM avec le risque de décès à 90 jours ( $p < 0,001$ ) (**Figure 8**) et de transfusion post-opératoire ( $p < 0,01$ ).

Le score POSPOM n'était pas lié statistiquement avec les complications Clavien-Dindo  $\geq 3$ , ni avec les complications spécifiques. Bien que sans atteindre le seuil de significativité, il semblait y avoir plus de maladies thromboemboliques avec un score POSPOM  $> 15\%$  (17%,  $p = 0,054$ ) (**Tableau 14**).

**Figure 8** : Proportion des patients vivants (0) ou décédés (1) à 90 jours selon le score POSPOM



**Tableau 14** : Complications selon le score POSPOM (analyse univariée)

MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; Class. : classification ; \*=statistiquement significatif

Complication	Score POSPOM				p-value
	<5% (n = 77)	5%-10% (n = 47)	10%-15% (n = 19)	≥15% (n = 24)	
<b>Types de complications</b>					
Abcès pariétal, n (%)	1 (1.3%)	2 (4.3%)	2 (11%)	2 (8.3%)	0.11
Anémie, n (%)	46 (60%)	26 (55%)	12 (63%)	16 (67%)	0.81
Eventration/eviscération, n (%)	3 (3.9%)	4 (8.5%)	1 (5.3%)	1 (4.2%)	0.71
Fistule digestive, n (%)	4 (5.2%)	1 (2.1%)	1 (5.3%)	1 (4.2%)	0.89
Fistule urinaire, n (%)	7 (9.1%)	5 (11%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0.44
Ileus, n (%)	22 (29%)	11 (23%)	10 (53%)	6 (25%)	0.11
Lymphocèle, n (%)	3 (3.9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)	0.54
MTEV, n (%)	2 (2.6%)	3 (6.4%)	0 (0%)	4 (17%)	0.054
Occlusion, n (%)	5 (6.5%)	1 (2.1%)	0 (0%)	1 (4.2%)	0.72
Pyélonéphrite, n (%)	12 (16%)	7 (15%)	3 (16%)	3 (12%)	1
Sepsis, n (%)	18 (23%)	12 (26%)	6 (32%)	9 (38%)	0.55
<b>Prise en charge</b>					
Transfusion, n (%)	19 (26%)	10 (22%)	3 (16%)	13 (57%)	<0.01*
Admission secondaire en soins intensifs, n (%)	7 (9.5%)	3 (6.4%)	1 (5.3%)	6 (25%)	0.11
Reprise chirurgicale, n (%)	6 (8.1%)	6 (13%)	1 (5.3%)	3 (12%)	0.72
Hospitalisation ≥ 30j, n (%)	7 (9.1%)	1 (2.1%)	0 (0%)	3 (12%)	0.17
<b>Class. de Clavien à 90 jours</b>					
≥3, n (%)	19 (25%)	10 (21%)	5 (26%)	10 (42%)	0.3
Décès post-opératoire, n (%)	1 (1.3%)	2 (4.3%)	2 (11%)	9 (38%)	<0.001*

## Complications post-opératoires

Les patients ayant eu des complications Clavien-Dindo  $\geq 3$  avaient un index de Charlson et un score POSPOM plus élevés (respectivement : médiane 6.5 vs 5,  $p < 0.01$  ; médiane 6,49% vs 5,58%,  $p = 0.029$ ) et des pertes sanguines plus faibles (500ml vs 400ml,  $p = 0.047$ ).

Parmi les variables binaires, seuls le score ASA  $> 2$  et l'ECOG-PS  $\geq 1$  étaient corrélés au décès (respectivement  $p < 0,01$  et  $p = 0,012$ ). Un antécédent de radiothérapie pelvienne montrait une tendance à augmentation des complications ( $p = 0,079$ ) (**Tableau 15**).

En analyse multivariée ajustée sur l'âge, l'albumine  $\leq 35$ g/L et le sexe, le risque de complications Clavien-Dindo  $\geq 3$  restait statistiquement liée à l'index de Charlson, au score POSPOM et au score ASA  $> 2$ . L'index de Charlson et le score POSPOM étaient associés aux complications avec un odds-ratio (OR) respectif par unité de 1.32 (1.10 ; 1.60,  $p < 0.01$ ) et 1.05 (1.01 ; 1.10,  $p = 0.021$ ). Le score ASA  $> 2$  était associé à une augmentation du risque de complications (OR = 2.36;  $p = 0.031$ ) (**Tableau 16**).

**Tableau 15 : Analyse univariée des complications Clavien-Dindo $\geq$ 3 et du décès post-opératoire à 90 jours**

CCI : index de Charlson ; ASA : American Society of Anesthesiology; ECOG-PS : Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; IMC: indice de masse corporelle; DFG : débit de filtration glomérulaire; UC : urétérostomies cutanées ; \*=statistiquement significatif

	Décès postopératoire			Clavien-Dindo $\geq$ 3		
	Non (n = 153)	Oui (n = 14)	P- value	Non (n = 123)	Oui (n = 44)	P-value
<b>Générales</b>						
Age (années)						
Médiane (IQR)	69.0 (61.0; 76.0)	78.0 (72.8; 84.2)	<b>&lt;0.01*</b>	69.0 (61.0; 76.0)	72.0 (64.8; 78.5)	0.089
Sexe						
Féminin, n (%)	23 (15%)	1 (7.1%)	0.7	16 (13%)	8 (18%)	0.4
<b>Scores</b>						
Index de Charlson						
Médiane (IQR)	6.00 (4.00; 7.00)	8.00 (7.00; 9.00)	<b>&lt;0.001*</b>	5.00 (4.00; 7.00)	6.50 (5.00; 8.00)	<b>&lt;0.01*</b>
>5, n (%)	77 (50%)	13 (93%)	<b>&lt;0.01*</b>	61 (50%)	29 (66%)	0.062
POSPOM (%),						
Médiane (IQR)	5,58 (2,33; 9,76)	23,9 (12,8; 31,3)	<b>&lt;0.001*</b>	5,58 (2,33; 0,76)	6,49 (3,13;1,28)	<b>0.029*</b>
$\geq$ 5%, n (%)	77 (50%)	13 (93%)	<b>&lt;0.01*</b>	65 (53%)	25 (57%)	0.65
ECOG-PS						
$\geq$ 1, n (%)	42 (27%)	9 (64%)	<b>0.012*</b>	31 (25%)	20 (45%)	<b>0.012*</b>
ASA						
>2, n (%)	73 (48%)	13 (93%)	<b>&lt;0.01*</b>	56 (46%)	30 (68%)	<b>&lt;0.01*</b>
<b>Nutritionnel</b>						
IMC (kg/m <sup>2</sup> )						
$\geq$ 30, n (%)	19 (12%)	3 (21%)	0.4	14 (11%)	8 (18%)	0.25
<18,5, n (%)	7 (4.8%)	1 (8.3%)	0.48	5 (4.3%)	3 (7.5%)	0.42
Albumine (g/L)						
$\leq$ 35g/L, n (%)	97 (63%)	10 (71%)	0.55	75 (61%)	32 (73%)	0.16
<b>Antécédents</b>						
Antécédent cardiovasculaire, n (%)	42 (27%)	9 (64%)	<b>0.012*</b>	33 (27%)	18 (41%)	0.082
Maladie pulmonaire chronique, n (%)	42 (27%)	7 (50%)	0.12	33 (27%)	16 (36%)	0.23
Diabète, n (%)	33 (22%)	5 (36%)	0.31	26 (21%)	12 (27%)	0.4
DFG $\leq$ 60 ml/min, n (%)	52 (34%)	8 (57%)	0.084	43 (35%)	17 (39%)	0.66
Hémodialyse, n (%)	2 (1.3%)	3 (21%)	<b>&lt;0.01*</b>	2 (1.6%)	3 (6.8%)	0.11
Cancer autre, n (%)	27 (18%)	4 (29%)	0.3	22 (18%)	9 (20%)	0.71
Chimiothérapie antérieure, n (%)	8 (5.2%)	1 (7.1%)	0.55	7 (5.7%)	2 (4.5%)	1
Radiothérapie Pelvienne, n (%)	7 (4.6%)	0 (0%)	1	3 (2.4%)	4 (9.1%)	0.079
<b>Tumeur</b>						
cN+	29 (20%)	0 (0%)	0.26	22 (18%)	7 (17%)	1
cT						
2, n (%)	67 (49%)	8 (57%)	0.24	55 (49%)	20 (51%)	0.28
3, n (%)	55 (40%)	3 (21%)	-	46 (41%)	12 (31%)	-
4, n (%)	15 (11%)	3 (21%)	-	11 (9.8%)	7 (18%)	-
Obstruction haute	62 (41%)	3 (21%)	0.16	51 (41%)	14 (32%)	0.26
<b>Chirurgie</b>						
Durée opératoire (min)						
Médiane (IQR)	255 (210; 326)	210 (172; 212)	<b>&lt;0.01*</b>	250 (210; 308)	240 (210; 300)	0.43
Pertes sanguines (ml)						
Médiane (IQR)	500 (300; 800)	400 (350; 700)	0.59	500 (400; 875)	400 (300; 600)	<b>0.047*</b>
Curage ganglionnaire						
Aucun, n (%)	14 (9.2%)	5 (42%)	<b>0.012*</b>	12 (9.8%)	7 (17%)	0.27
Unilatérale, n (%)	8 (5.3%)	0 (0%)	-	5 (4.1%)	3 (7.3%)	-
Bilatérale, n (%)	130 (86%)	7 (58%)	-	106 (86%)	31 (76%)	-
Derivation urinaire						
Aucune, n (%)	2 (1.3%)	2 (14%)	<b>&lt;0.01*</b>	1 (0.82%)	3 (7%)	0.057
Bricker, n (%)	104 (69%)	9 (64%)	-	83 (68%)	30 (70%)	-
Néovessie, n (%)	37 (25%)	0 (0%)	-	31 (25%)	6 (14%)	-
UC, n (%)	8 (5.3%)	3 (21%)	-	7 (5.7%)	4 (9.3%)	-

**Tableau 16** : Analyse multivariée des complications Clavien-Dindo $\geq 3$ 

ASA: American Society of Anesthesiology; IC 95% : intervalle de confiance à 95%

\* = statistiquement significatif

Variable	Odds-Ratio (IC 95%)	P-value
<b>Index de Charlson (+1)</b>	<b>1.32 (1.10; 1.60)</b>	<b>&lt;0.01*</b>
Age	1.01 (0.969; 1.05)	0.67
Albumine $\leq 35$ vs $>35$	2.00 (0.921; 4.62)	0.089
Sexe	0.468 (0.171; 1.32)	0.14
<b>Score POSPOM (%) (+1%)</b>	<b>1.05 (1.01; 1.10)</b>	<b>0.021*</b>
Age	1.02 (0.978; 1.06)	0.4
Albumine $\leq 35$ vs $>35$	1.89 (0.873; 4.32)	0.12
Sexe	0.513 (0.189; 1.46)	0.19
<b>ASA <math>&gt;2</math> (vs <math>\leq 2</math>)</b>	<b>2.36 (1.09; 5.28)</b>	<b>0.031*</b>
Age	1.02 (0.987; 1.06)	0.21
Albumine $\leq 35$ vs $>35$	1.80 (0.838; 4.05)	0.14
Sexe	0.504 (0.188; 1.40)	0.18

### Mortalité post-opératoire

En analyse univariée, les patients décédés en post-opératoire (Clavien-Dindo 5) avaient un âge plus élevé (médiane 78 ans vs 69 ans,  $p < 0.01$ ), une durée opératoire plus courte (médiane 210 min vs 255 min,  $p < 0.01$ ), un index de Charlson (médiane 8 vs 6,  $p < 0.001$ ) et un score POSPOM (médiane 23,9% vs 5,58%,  $p < 0.001$ ) plus élevés.

Pour les variables binaires, les antécédents cardio-vasculaires ( $p = 0,012$ ), d'hémodialyse ( $p < 0,01$ ), l'index de Charlson  $>5$  ( $p < 0,01$ ), le score ASA  $>2$  ( $p < 0,01$ ), le score POSPOM  $\geq 5\%$  ( $p < 0,01$ ), l'ECOG-PS  $\geq 1$  ( $p = 0,012$ ), l'absence de chimiothérapie néoadjuvante ( $p = 0,012$ ), l'absence de curage ganglionnaire ( $p = 0,012$ ) et l'absence de dérivation urinaire ou la réalisation d'urétérostomies cutanées ( $p < 0,01$ ) étaient corrélés au décès. Il y avait une tendance à l'augmentation de la mortalité en cas d'insuffisance rénale ( $p = 0,084$ ) (**Tableau 15**).

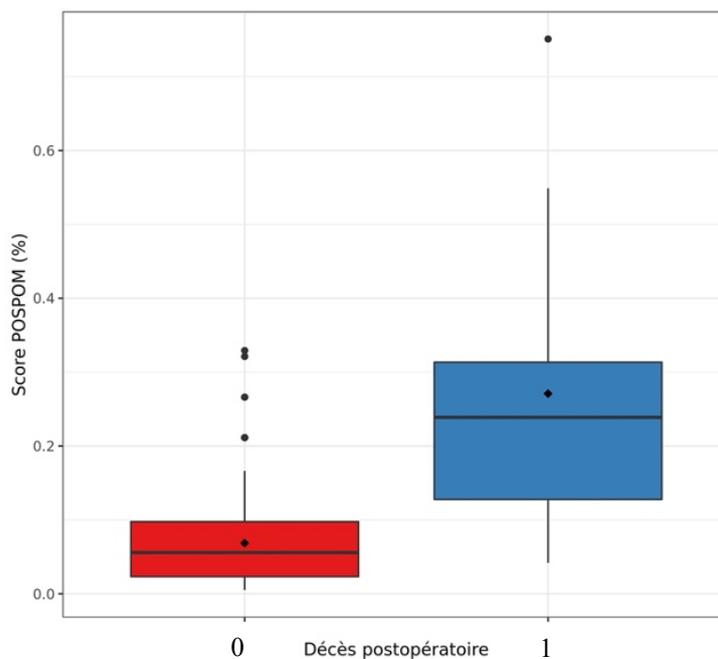
Lors des analyses de régressions logistiques simples, il persistait une association statistiquement significative entre le risque de décès post-opératoire et le score ASA (OR : 4,21 (1,75 - 11,6, p = <0.01)), l'index de Charlson (OR : 1,72 (1,34 - 2,31, p <0.001)) et le score POSPOM (OR : 1,17 (0,188 – 1,40, p <0.001)) (**Tableau 17, Figure 9**).

**Tableau 17** : Régression logistique simple des critères pronostiques pour le décès post-opératoire

ASA : American Society of Anesthesiology; IC 95% : intervalle de confiance à 95% \*=statistiquement significative

Score	Odds-Ratio (IC 95%)	P-value
<b>ASA (+1)</b>	4.21 (1.75; 11.6)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Index de Charlson (+1)</b>	1.72 (1.34; 2.31)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Score POSPOM (%) (+1%)</b>	1.17 (1.10; 1.27)	<b>&lt;0.001</b>

**Figure 9** : Distribution du score POSPOM selon la survie (0) ou le décès post-opératoire (1)



## Courbes ROC

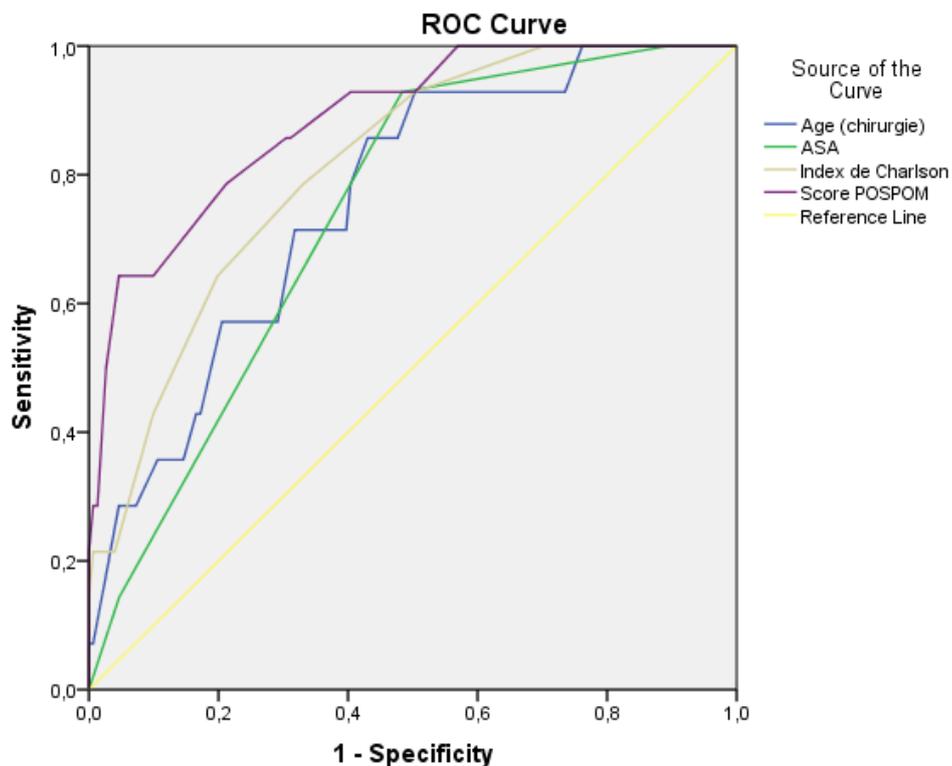
### Mortalité post-opératoire

Les courbes ROC semblaient montrer une meilleure valeur pronostique du score POSPOM pour la mortalité (AUC = 0.886 (0,798 - 0,973)) par rapport à l'index de Charlson (CCI) (AUC=0.812 (0,710 - 0,915)), au score ASA (AUC=0.739 (0,630 - 0,849)) et à l'âge seul (AUC=0.759 (0,641 - 0,878)).

Les courbes sont présentées dans la **Figure 10**.

**Figure 10** : Courbes ROC pour l'estimation du décès post-opératoire à 90 jours

Aires sous la courbe (AUC) : POSPOM 0.886 (0,798 - 0,973) ; Index de Charlson : 0.812 (0,710 - 0,915); ASA : 0.739 (0,630 - 0,849); âge seul : 0.759 (0,641 - 0,878)



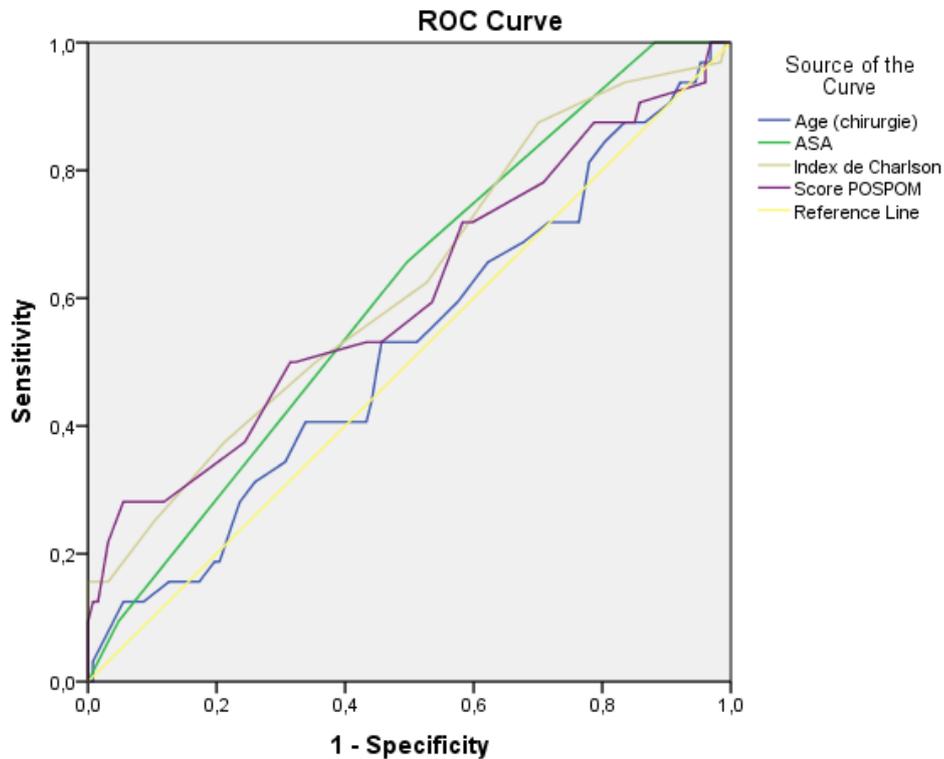
## Complications post-opératoires

En revanche, le score POSPOM semblait moins prédictif des complications de grade Clavien-Dindo  $\geq 3$  avec une aire sous la courbe de 0,694 (0,486 - 0,722) et proche de celle des autres score (Index de Charlson : 0,623 (0,512 - 0,734), ASA : 0,608 (0,505 - 0,711)).

Pour comparaison, l'âge ne permettait pas de prédire les complications de stade Clavien-Dindo  $\geq 3$  (AUC : 0,522 (0,408 - 0,636)) (**Figure 11**).

**Figure 11** : Courbes ROC pour l'estimation des complications post-opératoires (Clavien-Dindo  $\geq 3$ ) à 90 jours

*Aires sous la courbe (AUC) : POSPOM : 0,694 (0,486 - 0,722) ; Index de Charlson : 0,623 (0,512 - 0,734) ; ASA : 0,608 (0,505 - 0,711) ; âge seul : 0,522 (0,408 - 0,636)*



## Discussion

### *Données de la littérature*

La recherche de facteurs prédictifs de complications post-opératoires est un enjeu de la prise en charge des patients atteints d'un cancer de vessie. La morbidité importante dégrade le pronostic vital et fonctionnel et peut avoir un retentissement à long terme en particulier chez des patients fragiles <sup>70,71</sup>.

Différents facteurs indépendants ont un retentissement sur la morbidité. L'âge <sup>72,73</sup>, le diabète<sup>31,74</sup>, l'insuffisance rénale chronique <sup>75</sup>, la dénutrition<sup>76</sup>, les maladies cardiovasculaires et respiratoires <sup>22</sup>.

Parmi les scores prédictifs de morbi-mortalité :

- l'index de Charlson est sans doute le plus étudié : c'est un score développé en 1987 dont le calcul est basé sur l'âge et les antécédents <sup>50</sup> et son utilisation recommandée par l'Association Européenne d'Urologie <sup>23</sup>. Son aire sous la courbe (AUC) pour prédire la mortalité post-opératoire est autour de 0,73 <sup>77,78</sup>.

- le score ASA, développé en 1941, est basé sur les antécédents avec une interprétation suggestive de leur risque sur la santé<sup>79</sup>. Son calcul est simple et permet une classification en quatre stades. Pour prédire la mortalité, son AUC serait entre 0,76 et 0,79 <sup>77,78</sup>.

- le score ACE-27 (Adult Comorbidity Evaluation 27) semble avoir une précision proche de l'ASA <sup>77</sup>.

- le score POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity) semble manquer de précision pour prédire morbidité et mortalité <sup>80</sup>.

- le score POSPOM a été développé en 2016 à partir des données anesthésiques françaises de l'année 2010, soit une cohorte de plus de cinq millions de patients pour estimer la mortalité

intra-hospitalière post-opératoire. Dans la cohorte initiale, 0,9% étaient opérés d'une chirurgie urologique majeure. Seule l'étude de Froehner et al a évalué ses performances dans la cystectomie à partir d'une base de données de 1083 patients. Dans cette étude, trois critères manquaient pour calculer précisément le score, mais il était néanmoins, prédictif du décès post-opératoire avec une AUC à 0,86 pour la mortalité à 30 jours et 0,78 pour la mortalité à 90 jours. Il n'y avait pas de différence significative de l'AUC avec les scores ASA et l'index de Charlson. La seule étude ayant étudié la relation entre le score POSPOM et les complications post-opératoires, sur un sous-groupe de 65 cystectomies, retrouvait un odds-ratio significatif sur les complications sévères<sup>81</sup>.

### *Mise en perspective*

Dans la présente étude, on constate une morbidité et une mortalité post-opératoire plus élevées que dans la littérature (26 et 8,4% à 90 jours). Le taux de reprise chirurgicale est aussi plus élevé que dans l'étude de Reese (9,8%)<sup>14</sup>.

A l'inverse de l'étude de Foehner et al, la mortalité observée (8,4%) était plus élevée que la morbidité médiane estimée par le score POSPOM (5,58%). Pour expliquer cette différence, il est possible que la cohorte intègre des cystectomies de nécessité, avec 12% de chirurgies sans curage et 6,7% de dérivations par urétérostomies cutanées. Cette hypothèse est renforcée par les résultats de l'analyse univariée des facteurs liés au décès.

Les analyses statistiques montraient une mauvaise prédiction du score POSPOM pour les complications Clavien-Dindo  $\geq 3$  avec une aire sous la courbe de 0,684, bien que l'odds-ratio soit significatif à 1.05 (1.01 ; 1.10,  $p = 0.021$ ).

A l'inverse, ce score paraissait prédictif du décès post-opératoire. En effet, 93% des patients décédés avaient une estimation du risque >5%. Avec un score POSPOM au-delà de 15%, la mortalité post-opératoire était de 38%. Les aires sous la courbe (AUC) des courbes ROC des différents scores étaient meilleures que dans les essais précédemment cités <sup>18,77,78</sup>.

### *Adaptations en pratique*

Cette étude confirme donc l'importance de l'évaluation préopératoire des patients pour améliorer leur sélection et ainsi orienter ceux qui seraient les plus à risque vers des prises en charges alternatives<sup>82</sup>. En cas de nécessité chirurgicale, l'optimisation péri-opératoire est impérative. L'orientation vers une évaluation gériatrique des patients de plus de 70 ans après dépistage par score Oncodage constitue une autre aide dans l'identification des patients à risque <sup>83</sup>.

Les pistes suivantes ont été étudiées pour essayer de diminuer la morbidité de liée à la cystectomie :

-Le protocole de réhabilitation accélérée après chirurgie (RAAC) permet d'améliorer la tolérance de cette chirurgie lourde <sup>84,85,86</sup>. Ce protocole diminue le risque de complications péri-opératoire et permet un retour plus rapide à l'autonomie <sup>84,85</sup>.

-La chirurgie mini-invasive par laparoscopie robot-assistée n'a pas prouvé sa supériorité sur les complications sévères ou en terme oncologique dans des études randomisées. Néanmoins, le taux de transfusion semble amélioré <sup>15,16,87</sup>.

-Une adaptation du geste en cas d'indication impérative (patient très symptomatique par exemple) peut être réalisée. Ainsi, la dérivation urinaire par urétérostomies cutanées pourrait diminuer la morbidité digestive <sup>88</sup>. Dans des indications précises, une cystectomie partielle pourrait être proposée à un patient fragile <sup>6</sup>.

Le traitement trimodal, comprenant radio-chimiothérapie et traitement endoscopique, est une alternative à la cystectomie pour patients éligibles et compliants ou les patients fragiles <sup>23</sup>. L'utilisation du traitement trimodal est estimée à 7,6% des patients présentant une tumeur de vessie infiltrante, alors que 14 % des patients y seraient éligibles. Il semble être davantage proposé aux patients âgés ou comorbides, avec une tumeur <T3 <sup>89,90</sup>. En population bien sélectionnée, il garantirait des résultats oncologiques équivalents, avec 70 % de préservation vésicale à 5 ans <sup>91</sup>. Cependant des effets indésirables seraient observés dans 10 à 36% (cystite radique, rectite, toxicité hématologique) et la surveillance après traitement conservateur doit être très rapprochée.

### *Limites et forces*

Il existe des limites à cette étude. Elle analyse rétrospectivement une cohorte hétérogène, pouvant mêler des indications oncologiques et des indications impératives. De plus, le recueil rétrospectif des complications peut conduire à une sous-estimation de ces dernières, ainsi qu'une sous-estimation des scores de comorbidités par méconnaissance d'antécédents du patient. Des sous-groupes de faibles effectifs ne permettent pas la réalisation d'analyses multivariées expliquant le décès.

Par contre, l'analyse permet de valider la robustesse des scores de comorbidité pour l'estimation de la mortalité et confirme leurs limites dans la prédiction de la morbidité post-opératoire. Des analyses sur de plus grosses cohortes prospectives pourraient permettre l'identification d'un score d'estimation du risque de complications.

## Conclusion

La cystectomie est une chirurgie lourde avec 26% de complications sévères et jusqu'à 8,4% de mortalité. Pour estimer le décès post-opératoire, le score POSPOM, score composite basé sur les comorbidités, semble avoir la plus grande fiabilité. Pour la prédiction des complications post-opératoire, les différents scores étudiés ont montré des performances insuffisantes. De ce fait, la conception de nouveaux scores permettant d'évaluer plus précisément le risque de complications post-opératoire est un enjeu pour lequel l'utilisation de données massives de santé type « big data » pourrait être une piste intéressante.

# Annexes :

## Annexe 1 : Score POSPOM et calcul de la mortalité estimée

Calcul possible sur <http://perioperativerisk.com/mortality/>

Paramètre	Points POSPOM	Somme de points POSPOM	Risque estimé de mortalité hospitalière
<b>Age (années)</b>		<20	<0.378
18–20	+0	20	0.387
21–25	+1	21	0.523
26–30	+2	22	0.706
31–35	+3	23	0.953
36–40	+4	24	1.286
41–45	+5	25	1.732
46–50	+6	26	2.239
51–55	+7	27	3.126
56–60	+8	28	4.184
61–65	+9	29	5.579
66–70	+10	30	7.403
70–75	+11	31	9.763
76–80	+12	32	12.271
81–85	+13	33	16.535
86–90	+14	34	21.140
91–95	+15	35	26.619
>95	+16	>35	40.0
Cardiopathie ischémique	+1		
Arythmie cardiaque ou blocs	+1		
Insuffisance cardiaque chronique ou cardiomyopathie	+4		
Maladie vasculaire périphérique	+1		
Hémiplégie	+4		
BPCO	+1		
Insuffisance respiratoire chronique	+3		
Consommation d'alcool excessive	+4		
Cancer	+4		
Maladie vasculaire cérébrale	+1		
Démence	+2		
Diabète	+1		
Organe transplanté	+2		
Hémodialyse chronique	+1		
Insuffisance rénale chronique	+2		
Chirurgie urologique majeure	+12		

## Annexe 2 : Score ASA

ASA Physical Status Classification System	
1	Patient normal
2	Patient avec anomalie systémique modérée
3	Patient avec anomalie systémique sévère
4	Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
5	Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention

## Annexe 3 : Charlson Comorbidities Index (CCI)

Nombre de points attribués	Condition
<b>1 point</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infarctus myocardique</li> <li>Insuffisance cardiaque</li> <li>Insuffisance vasculaire périphérique</li> <li>Maladie cérébro-vasculaire</li> <li>Démence</li> <li>Maladie pulmonaire chronique</li> <li>Maladie du tissu conjonctif</li> <li>Maladie ulcéreuse</li> <li>Hépatopathie</li> <li>Diabète</li> </ul>
<b>2 points</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hémiplégie</li> <li>Maladie rénale modérée à sévère</li> <li>Diabète avec lésions organiques</li> <li>Tumeurs de toutes origines</li> </ul>
<b>3 points</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hépatopathie modérée à sévère</li> </ul>
<b>6 points</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumeurs solides métastatiques</li> <li>SIDA</li> </ul>

#### Annexe 4 : Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) - Performance Status (PS)

Grade	ECOG
0	Patient entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités pré-morbides sans restriction
1	Patient restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoires et capables d'effectuer des activités légères ou sédentaires, par ex. : travaux ménagers légers ou tâches administratives
2	Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50% de la journée
3	Patient capable de soins limités, alité ou au fauteuil > 50% de la journée
4	Patient complètement handicapé, ne pouvant s'occuper de lui. Totalement alité ou confiné au fauteuil
5	Mort

#### Annexe 5 : Classification de Clavien-Dindo

Grade	Définition
<b>Grade I</b>	Tout événement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.
<b>Grade II</b>	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.
<b>Grade III</b>	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.
<b>IIIa</b>	Sans anesthésie générale
<b>IIIb</b>	Sous anesthésie générale
<b>Grade IV</b>	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs
<b>IVa</b>	Défaillance d'un organe
<b>IVb</b>	Défaillance multi-viscérale
<b>Grade V</b>	Décès

**THESE SOUTENUE PAR : Mathieu BLACHIER**

**TITRE :**

**CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE ET CHIRURGIE DANS LA PRISE EN CHARGE  
DES CANCERS DE VESSIE INFILTRANTS : CARACTÉRISTIQUES, PRONOSTIC  
ONCOLOGIQUE ET COMPLICATIONS PÉRIOPÉRATOIRES**

**CONCLUSION :**

Nous avons conduit une analyse rétrospective des patients opérés par cystectomie pour cancer de vessie infiltrant le muscle de janvier 2010 à décembre 2019 au CHU de Grenoble, incluant 167 patients.

En majorité, la population était âgée (âge médian 70 ans), présentait des comorbidités importantes mais un état général conservé (Charlson médian = 6, ECOG-PS médian = 0). Au regard de la fonction rénale seule, 64,1% de notre population serait candidate à une chimiothérapie néoadjuvante (CNA).

Alors que la chimiothérapie avant cystectomie a montré son efficacité sur la survie globale avec un niveau de preuve élevé, nous n'avons pas pu mettre en valeur de telle différence dans notre série. En pratique, parmi les 167 patients opérés, 46 (28%) ont eu une CNA. La survie globale à 5 ans était de 39,4% dans le groupe CNA + cystectomie contre 32,9% dans le groupe des patient opérés d'emblée ( $p=0,075$ ). La morbidité opératoire n'était pas augmentée par la CNA.

Un score prédictif des complications post-opératoire permettrait d'orienter le patient dans une prise en charge personnalisée. Le score POSPOM est un outil simple qui permet d'estimer avec fiabilité le risque de décès post-opératoire. Son intérêt pour l'estimation de la morbidité est plus modeste et son interprétation devrait s'inscrire dans l'évaluation globale du patient. Sa prise en compte lors du choix thérapeutique permettrait d'orienter le patient vers des alternatives ou une prévention accrue des complications. Néanmoins, ces données devront être validées de manière prospectives.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**Grenoble, le : 19 septembre 2021**

**LE DOYEN**



**Pr. Patrice MORAND**

**LE PRESIDENT DE LA THESE**



**Pr. Jean-Luc DESCOTES**

Pour le Président  
et par délégation  
—  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

# Bibliographie

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. :372.
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):666-675. doi:10.1200/JCO.2001.19.3.666
3. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol*. 2021;79(1):82-104. doi:10.1016/j.eururo.2020.03.055
4. Grossman HB, Speights VO. Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. *N Engl J Med*. Published online 2003:8.
5. Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The Oncologist*. 2016;21(6):708-715. doi:10.1634/theoncologist.2015-0440
6. Rouprêt M, Pignot G, Masson-Lecomte A, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : tumeurs de la vessie. *Prog En Urol*. 2020;30(12):S78-S135. doi:10.1016/S1166-7087(20)30751-X
7. Macleod LC, Yabes JG, Yu M, et al. Trends and appropriateness of perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2019;37(7):462-469. doi:10.1016/j.urolonc.2019.04.006
8. Boström PJ, Kössi J, Laato M, Nurmi M. Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. *BJU Int*. 2009;103(2):191-196. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07889.x
9. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining Early Morbidity of Radical Cystectomy for Patients with Bladder Cancer Using a Standardized Reporting Methodology. *Eur Urol*. 2009;55(1):164-176. doi:10.1016/j.eururo.2008.07.031
10. Novara G, De Marco V, Aragona M, et al. Complications and Mortality After Radical Cystectomy for Bladder Transitional Cell Cancer. *J Urol*. 2009;182(3):914-921. doi:10.1016/j.juro.2009.05.032
11. Djaladat H, Katebian B, Bazargani ST, et al. 90-Day complication rate in patients undergoing radical cystectomy with enhanced recovery protocol: a prospective cohort study. *World J Urol*. 2017;35(6):907-911. doi:10.1007/s00345-016-1950-z
12. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons Learned From 1,000 Neobladders: The 90-Day Complication Rate. *J Urol*. 2010;184(3):990-994. doi:10.1016/j.juro.2010.05.037

13. Stimson CJ, Chang SS, Barocas DA, et al. Early and Late Perioperative Outcomes Following Radical Cystectomy: 90-Day Readmissions, Morbidity and Mortality in a Contemporary Series. *J Urol*. 2010;184(4):1296-1300. doi:10.1016/j.juro.2010.06.007
14. Reese SW, Ji E, Paciotti M, et al. Risk factors and reasons for reoperation after radical cystectomy. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2020;38(4):269-277. doi:10.1016/j.urolonc.2019.10.011
15. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2018;391(10139):2525-2536. doi:10.1016/S0140-6736(18)30996-6
16. Wijburg CJ, Michels CTJ, Hannink G, et al. Robot-assisted Radical Cystectomy Versus Open Radical Cystectomy in Bladder Cancer Patients: A Multicentre Comparative Effectiveness Study. *Eur Urol*. 2021;79(5):609-618. doi:10.1016/j.eururo.2020.12.023
17. Le Manach Y, Collins G, Rodseth R, et al. Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality (POSPOM): Derivation and Validation. *Anesthesiology*. 2016;124(3):570-579. doi:10.1097/ALN.0000000000000972
18. Froehner M, Koch R, Hübler M, et al. Validation of the Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality in Patients Undergoing Radical Cystectomy. *Eur Urol Focus*. 2019;5(2):197-200. doi:10.1016/j.euf.2017.05.003
19. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2016;70(3):458-466. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.042
20. Williams SB, Huo J, Chamie K, et al. Underutilization of Radical Cystectomy Among Patients Diagnosed with Clinical Stage T2 Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*. 2017;3(2-3):258-264. doi:10.1016/j.euf.2016.04.008
21. Williams SB, Kamat AM, Chamie K, et al. Systematic Review of Comorbidity and Competing-risks Assessments for Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Oncol*. 2018;1(2):91-100. doi:10.1016/j.euo.2018.03.005
22. Elmussareh M, Simonsen PC, Young M, Kingo PS, Jakobsen JK, Jensen JB. Correlation between organ-specific co-morbidities and complications in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy. *Scand J Urol*. 2018;52(5-6):395-400. doi:10.1080/21681805.2018.1531921
23. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol*. Published online April 29, 2020. doi:10.1016/j.eururo.2020.03.055
24. Ornaghi PI, Afferi L, Antonelli A, et al. Frailty impact on postoperative complications and early mortality rates in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic

review. *Arab J Urol*. 19(1):9-23. doi:10.1080/2090598X.2020.1841538

25. Cao J, Zhao X, Zhong Z, Zhang L, Zhu X, Xu R. Prognostic Value of Pre-operative Renal Insufficiency in Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2016;6(1):35214. doi:10.1038/srep35214

26. Koguchi D, Matsumoto K, Ikeda M, et al. Prognostic impact of preoperative renal function in patients treated with radical cystectomy: a multi-institutional retrospective study. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(11):1969-1976. doi:10.1007/s10147-020-01745-3

27. Matsumoto A, Nakagawa T, Kanatani A, et al. Preoperative chronic kidney disease is predictive of oncological outcome of radical cystectomy for bladder cancer. *World J Urol*. 2018;36(2):249-256. doi:10.1007/s00345-017-2141-2

28. Lenardis M, Harper B, Satkunasivam R, Klaassen Z, Wallis C. The association between patient body mass index and perioperative outcomes following radical cystectomy: An analysis using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Can Urol Assoc J*. 2019;14(9). doi:10.5489/cuaj.6243

29. Gierth M, Zeman F, Denzinger S, et al. Influence of Body Mass Index on Clinical Outcome Parameters, Complication Rate and Survival after Radical Cystectomy: Evidence from a Prospective European Multicentre Study. *Urol Int*. 2018;101(1):16-24. doi:10.1159/000488466

30. Platon AM, Erichsen R, Christiansen CF, et al. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on intensive care unit admission and 30-day mortality in patients undergoing colorectal cancer surgery: a Danish population-based cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2014;1(1):e000036. doi:10.1136/bmjresp-2014-000036

31. Goodenough CJ, Liang MK, Nguyen MT, et al. Preoperative Glycosylated Hemoglobin and Postoperative Glucose Together Predict Major Complications after Abdominal Surgery. *J Am Coll Surg*. 2015;221(4):854-861.e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.07.013

32. Mayr R, May M, Martini T, et al. Comorbidity and Performance Indices as Predictors of Cancer-Independent Mortality But Not of Cancer-Specific Mortality After Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol*. 2012;62(4):662-670. doi:10.1016/j.eururo.2012.03.057

33. Lughezzani G, Sun M, Shariat SF, et al. A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer*. 2011;117(1):103-109. doi:10.1002/cncr.25345

34. Kiss B, Furrer MA, Wuethrich PY, Burkhard FC, Thalmann GN, Roth B. Stenting Prior to Cystectomy is an Independent Risk Factor for Upper Urinary Tract Recurrence. *J Urol*. 2017;198(6):1263-1268. doi:10.1016/j.juro.2017.06.020

35. Hupe MC, Dormayer L, Ozimek T, et al. Impact of double J stenting or nephrostomy

placement during transurethral resection of bladder tumour on the incidence of metachronous upper urinary tract urothelial cancer. *BMC Cancer*. 2020;20(1):140. doi:10.1186/s12885-020-6620-2

36. Bartsch GC, Kuefer R, Gschwend JE, de Petriconi R, Hautmann RE, Volkmer BG. Hydronephrosis as a Prognostic Marker in Bladder Cancer in a Cystectomy-Only Series. *Eur Urol*. 2007;51(3):690-698. doi:10.1016/j.eururo.2006.07.009

37. Chapman DM, Pohar KS, Gong MC, Bahnson RR. Preoperative hydronephrosis as an indicator of survival after radical cystectomy. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2009;27(5):491-495. doi:10.1016/j.urolonc.2008.06.001

38. Nouhaud F-X, Chakroun M, Lenormand C, et al. Comparison of the prognosis of primary vs. progressive muscle invasive bladder cancer after radical cystectomy: Results from a large multicenter study. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2021;39(3):195.e1-195.e6. doi:10.1016/j.urolonc.2020.09.006

39. McFerrin C, Davaro F, May A, Raza S, Siddiqui S, Hamilton Z. Trends in utilization of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Investig Clin Urol*. 2020;61(6):565. doi:10.4111/icu.20200132

40. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical Cystectomy for Bladder Cancer Today—A Homogeneous Series Without Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2003;21(4):690-696. doi:10.1200/JCO.2003.05.101

41. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder Without Neoadjuvant or Adjuvant Therapy: Long-Term Results in 1100 Patients. *Eur Urol*. 2012;61(5):1039-1047. doi:10.1016/j.eururo.2012.02.028

42. Carvalho FLF, Zeymo A, Egan J, et al. Determinants of neoadjuvant chemotherapy use in muscle-invasive bladder cancer. *Investig Clin Urol*. 2020;61(4):390. doi:10.4111/icu.2020.61.4.390

43. Such M, Lavolle A, Popelin M-B, et al. Administration of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer in real life: Are urologists still too cautious? *Prog En Urol*. 2021;31(6):332-339. doi:10.1016/j.purol.2020.12.004

44. Thompson RH, Boorjian SA, Kim SP, et al. Eligibility for neoadjuvant/adjuvant cisplatin-based chemotherapy among radical cystectomy patients: Cisplatin use in bladder cancer. *BJU Int*. 2014;113(5b):E17-E21. doi:10.1111/bju.12274

45. Michel C, Vordos D, Dumont C, et al. Impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur la morbidité péri-opératoire de la cystectomie pour tumeur de vessie infiltrant le muscle. *Prog En Urol*. 2018;28(10):495-501. doi:10.1016/j.purol.2018.06.002

46. Gandaglia G, Popa I, Abdollah F, et al. The Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on

- Perioperative Outcomes in Patients Who Have Bladder Cancer Treated with Radical Cystectomy: A Population-based Study. *Eur Urol.* 2014;66(3):561-568. doi:10.1016/j.eururo.2014.01.014
47. Johnson DC, Nielsen ME, Matthews J, et al. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer does not increase risk of perioperative morbidity: Neoadjuvant chemotherapy utilization and perioperative morbidity. *BJU Int.* 2014;114(2):221-228. doi:10.1111/bju.12585
48. Strother MC, Kutikov A, Epstein M, et al. Safety of neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer and malignant ureteric obstruction. *BJU Int.* Published online April 26, 2021:bju.15410. doi:10.1111/bju.15410
49. Rouprêt M, Neuzillet Y, Pignot G, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : tumeurs de la vessie. *Prog En Urol.* 2018;28(12):S46-S78. doi:10.1016/j.purol.2018.07.283
50. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
51. Hanna N, Trinh Q-D, Seisen T, et al. Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer in the Current Real World Setting in the USA. *Eur Urol Oncol.* 2018;1(1):83-90. doi:10.1016/j.euo.2018.03.001
52. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, et al. Multicenter Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2015;67(2):241-249. doi:10.1016/j.eururo.2014.09.007
53. Bhindi B, Frank I, Mason RJ, et al. Oncologic Outcomes for Patients with Residual Cancer at Cystectomy Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Pathologic Stage-matched Analysis. *Eur Urol.* 2017;72(5):660-664. doi:10.1016/j.eururo.2017.05.016
54. Lavery Hugh J., Stensland Kristian D., Niegisch Guenter, Albers Peter, Droller Michael J. Pathological T0 Following Radical Cystectomy with or without Neoadjuvant Chemotherapy: A Useful Surrogate. *J Urol.* 2014;191(4):898-906. doi:10.1016/j.juro.2013.10.142
55. Nakayama M, Ito Y, Hatano K, et al. Impact of sex difference on survival of bladder cancer: A population-based registry data in Japan. *Int J Urol.* 2019;26(6):649-654. doi:10.1111/iju.13955
56. Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, et al. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J Urol.* 2011;29(4):457-463. doi:10.1007/s00345-011-0709-9
57. Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, et al. Gender and Bladder Cancer: A Collaborative Review of Etiology, Biology, and Outcomes. *Eur Urol.* 2016;69(2):300-310. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.037
58. D'Andrea D, Black PC, Zargar H, et al. Impact of sex on response to neoadjuvant

- chemotherapy in patients with bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2020;38(7):639.e1-639.e9. doi:10.1016/j.urolonc.2020.01.010
59. Vale C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2003;361(9373):1927-1934. doi:10.1016/S0140-6736(03)13580-5
60. Pokuri VK, Syed JR, Yang Z, et al. Predictors of Complete Pathologic Response (pT0) to Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(1):e59-e65. doi:10.1016/j.clgc.2015.09.013
61. Seiler R, Ashab HAD, Erho N, et al. Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol.* 2017;72(4):544-554. doi:10.1016/j.eururo.2017.03.030
62. Groenendijk FH, de Jong J, Fransen van de Putte EE, et al. ERBB2 Mutations Characterize a Subgroup of Muscle-invasive Bladder Cancers with Excellent Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol.* 2016;69(3):384-388. doi:10.1016/j.eururo.2015.01.014
63. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, et al. Accelerated Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin Is Safe, Effective, and Efficient Neoadjuvant Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of a Multicenter Phase II Study With Molecular Correlates of Response and Toxicity. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1895-1901. doi:10.1200/JCO.2013.53.2465
64. Liu D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, et al. Clinical Validation of Chemotherapy Response Biomarker *ERCC2* in Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1094. doi:10.1001/jamaoncol.2016.1056
65. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-1230. doi:10.1056/NEJMoa2002788
66. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-1026. doi:10.1056/NEJMoa1613683
67. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, et al. Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (dd-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as perioperative chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Results of the GETUG/AFU VESPER V05 phase III trial. ESMO Congress 2021 (16-21 September). Published online September 17, 2021.
68. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol.* 2021;79(2):214-221. doi:10.1016/j.eururo.2020.08.024

69. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
70. Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel SK, Ogan K, Master VA. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology: Frailty and Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(5):362-377. doi:10.3322/caac.21406
71. Parikh N, Sharma P. Frailty as a prognostic indicator in the radical cystectomy population: a review. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(8):1281-1290. doi:10.1007/s11255-019-02189-z
72. Fonteyne V, Ost P, Bellmunt J, et al. Curative Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Elderly Patients: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2018;73(1):40-50. doi:10.1016/j.eururo.2017.03.019
73. Morgan TM, Keegan KA, Barocas DA, et al. Predicting the Probability of 90-Day Survival of Elderly Patients With Bladder Cancer Treated With Radical Cystectomy. *J Urol.* 2011;186(3):829-834. doi:10.1016/j.juro.2011.04.089
74. Faiena I, Dombrovskiy VY, Sultan RC, Salmasi AH, Singer EA, Weiss RE. Effect of Uncontrolled Diabetes on Outcomes After Cystectomy in Patients With Bladder Cancer: A Population-Based Study. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(5):e509-e514. doi:10.1016/j.clgc.2016.02.004
75. Schmid M, Ravi P, Abd-El-Barr A-E-RM, et al. Chronic kidney disease and perioperative outcomes in urological oncological surgery: Renal function and urological surgery. *Int J Urol.* 2014;21(12):1245-1252. doi:10.1111/iju.12563
76. Mayr R, Gierth M, Zeman F, et al. Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer: Sarcopenia and radical cystectomy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(3):505-513. doi:10.1002/jcsm.12279
77. Mayr R, May M, Martini T, et al. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: four comorbidity indices estimating perioperative mortality after RC. *BJU Int.* 2012;110(6b):E222-E227. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.10938.x
78. Novotny V, Froehner M, Koch R, et al. Age, American Society of Anesthesiologists physical status classification and Charlson score are independent predictors of 90-day mortality after radical cystectomy. *World J Urol.* 2016;34(8):1123-1129. doi:10.1007/s00345-015-1744-8
79. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology.* 1941;2(3):281-284. doi:10.1097/00000542-194105000-00004
80. Masago T, Morizane S, Honda M, et al. Estimation of mortality and morbidity risk of radical cystectomy using POSSUM and the Portsmouth predictor equation. *Cent Eur J Urol.* 2015;68(3). doi:10.5173/ceju.2015.636

81. Ismail Selvi, Ali Ihsan Arik, Numan Baydilli, Mehmet Sinan Basay, Halil Basar. Evaluation of comorbidity indices in determining the most suitable candidates for uro-oncological surgeries in elderly men. *Cent Eur J Urol*. 2021;74. doi:10.5173/ceju.2021.0246
82. Neuzillet Y, Geiss R, Paillaud E, Mongiat-Artus P. Optimisation de la prise en charge du cancer de la vessie chez les patients âgés. *Prog En Urol*. 2019;29(14):849-864. doi:10.1016/j.purol.2019.08.273
83. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. Williams BO, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115060. doi:10.1371/journal.pone.0115060
84. Tyson MD, Chang SS. Enhanced Recovery Pathways Versus Standard Care After Cystectomy: A Meta-analysis of the Effect on Perioperative Outcomes. *Eur Urol*. 2016;70(6):995-1003. doi:10.1016/j.eururo.2016.05.031
85. Karl A, Buchner A, Becker A, et al. A New Concept for Early Recovery after Surgery for Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Results of a Prospective Randomized Study. *J Urol*. 2014;191(2):335-340. doi:10.1016/j.juro.2013.08.019
86. Poinas G, Blache JL, Kassab-Chahmi D, et al. Version courte des recommandations de la récupération améliorée après chirurgie (RAAC) pour la cystectomie : mesures techniques. *Prog En Urol*. 2019;29(2):63-75. doi:10.1016/j.purol.2018.12.002
87. Rai BP, Bondad J, Vasdev N, et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD011903. doi:10.1002/14651858.CD011903.pub2
88. Korkes F, Fernandes E, Gushiken FA, et al. Bricker ileal conduit vs. Cutaneous ureterostomy after radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review \_\_\_\_\_ .:13.
89. Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, et al. Use of Potentially Curative Therapies for Muscle-invasive Bladder Cancer in the United States: Results from the National Cancer Data Base. *Eur Urol*. 2013;63(5):823-829. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.015
90. Zhong J, Switchenko J, Jegadeesh NK, et al. Comparison of Outcomes in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer Treated With Radical Cystectomy Versus Bladder Preservation. *Am J Clin Oncol*. 2019;42(1):36-41. doi:10.1097/COC.0000000000000471
91. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical Analysis of Bladder Sparing with Trimodal Therapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2014;66(1):120-137. doi:10.1016/j.eururo.2014.02.038

# Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) 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 de 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. ”

# Chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie dans la prise en charge des cancers de vessie infiltrants : caractéristiques, pronostic oncologique et complications péri-opératoires

## Résumé

**Introduction** : Le cancer de vessie infiltrant le muscle est une maladie sévère avec une survie globale à 5 ans estimée autour de 50%. Il atteint une population souvent fragile. Sa prise en charge repose sur la chimiothérapie néoadjuvante (CNA) puis la cystectomie (CR). Cette intervention a un taux de complications global d'environ 60% et de décès post-opératoires de 2 à 7%. Les objectifs de notre travail étaient l'évaluation préopératoire des patients, la recherche de facteurs pronostiques de complications post-opératoires et l'étude de l'effet de la CNA sur la survie à 5 ans.

**Méthodes** : Nous avons analysé rétrospectivement les données des patients opérés par cystectomie d'un cancer de vessie infiltrant le muscle au CHU de Grenoble entre janvier 2010 et décembre 2019. Une chimiothérapie néo-adjuvante était proposée en cas d'éligibilité. Les paramètres démographiques (âge, sexe, poids) et antécédents étaient utilisés pour calculer les scores pronostiques ASA, Charlson (CCI) et POSPOM. Les données de survie étaient comparées sur des courbes de Kaplan Meier. Une comparaison des résultats histologiques (réponse histologique complète (RHc) ou partielle (RHp)) et l'étude de la survie globale (SG) avec ou sans CNA étaient réalisées grâce à des modèles de régression logistique uni et multivariés. Une analyse des causes de décès et des complications selon la classification Clavien-Dindo (CDC) et une comparaison des scores prédictifs de décès et complications étaient réalisées en régression logistique et comparaison de courbes ROC.

**Résultats** : L'analyse incluait 167 patients d'âge médian 70 ans. La CNA était administrée chez 28% des patients. Dans ce groupe, les tumeurs semblaient plus fréquemment localement avancées (cT3-4 : 63% vs 45%,  $p=0,053$  ; cN+ = 24% vs 15%,  $p=0,18$ ). La RHc était obtenue pour 24% dans le groupe CNA+CR contre 7% dans le bras CR seule. A 5 ans, la CNA n'améliorait pas la SG, la survie spécifique au cancer (SSC) ni la survie sans récurrence (SSR) (SG : 39,4% vs 32,9%,  $p=0,075$  ; SSC : 60,4% vs 59,1%,  $p=0,65$  ; SSR : 52,2% vs 46,1%,  $p=0,77$ ). En analyse multivariée, le sexe féminin ( $p=0,031$ ), le stade cT3 et cT4 ( $p=0,031$ ) et le CCI >5 ( $p=0,044$ ) étaient significativement associés à une baisse de la SG. Le CCI médian était à 6, la mortalité médiane estimée par POSPOM était 5,6%. À 90 jours, 26% des patients avaient des complications sévères (CDC $\geq$ 3) et 8,4% étaient décédés. Les scores pronostiques élevés étaient statistiquement liés aux complications sévères (CCI : médiane 5 vs 6.5,  $p<0.01$  ; POSPOM : médiane 5,6% vs 6,4%,  $p=0.029$  ; ASA >2 ( $p<0,01$ ) et l'ECOG-PS  $\geq$ 1 ( $p=0,01$ )) et au décès (CCI >5 ( $p<0,01$ ), ASA >2 ( $p<0,01$ ), POSPOM  $\geq$ 5% ( $p<0,01$ ), ECOG-PS  $\geq$ 1 ( $p=0,012$ )). L'analyse des courbes ROC identifiait une tendance à une meilleure précision du POSPOM pour la prédiction du décès sans significativité (AUC = 0,887).

**Conclusion** : Malgré une amélioration de la réponse histologique, la CNA n'a pas permis d'amélioration significative de la survie de la cohorte. On suggère un impact plus important du stade de la maladie et des comorbidités du patient sur la survie. La cystectomie pour cancer de vessie infiltrant est une intervention lourde avec une morbi-mortalité importante, influencée par les antécédents du patient. Le score POSPOM permet une bonne estimation du risque de décès post-opératoire et devrait être considéré lors du bilan pré-thérapeutique. Des études de plus grande ampleur seraient nécessaires pour confirmer ces données.

**Mots clefs** : Cancer de vessie, chimiothérapie néoadjuvante, cystectomie, score POSPOM, complications opératoires.